



Projet commencé en 09/2017, fin en 09/2022

## Partenaires

Insérer ici la liste des partenaires :

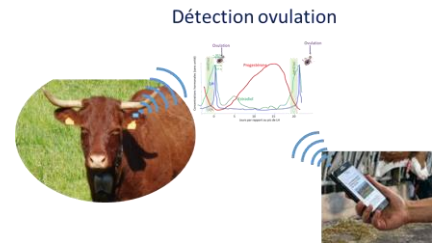
- **Entreprises :**
  - *Grappeal (38-Grenoble)*
- **Organismes de recherche :**
  - *CEA Leti (38-Grenoble)*
  - *Inrae (63-Theix)*
  - *VetAgro Sup campus agronomique (63-Lempdes) et campus vétérinaire (68-Marcy L'Etoile)*

## Chiffres clés

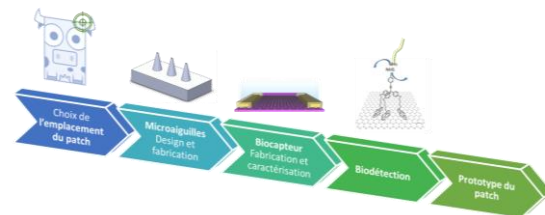
- Budget global : 443 945 euros
- Aide publique régionale : 120 000 euros
- Nombre total de personnes impliquées : 32
- Nombre de personnes spécialement embauchées durant le projet : 2

## Contexte et description du projet

Les résultats économiques d'un élevage bovin sont fortement tributaires des performances de reproduction du troupeau. Dans les élevages bovins laitiers, la reproduction se fait majoritairement *via* le recours à l'insémination artificielle (IA), ce qui nécessite de détecter le moment des ovulations chez les femelles. Traditionnellement, la détection des ovulations repose sur l'observation de comportements de chevauchements (œstrus) que les vaches expriment dans les heures qui précèdent l'ovulation. Toutefois la baisse de l'expression de l'œstrus observée chez les animaux à fort potentiel laitier limite la fiabilité de la détection des ovulations *via* l'œstrus et s'accompagne d'une dégradation des performances de reproduction. Ce constat remet en cause les outils d'aide à la détection des ovulations basés sur l'enregistrement de l'œstrus et orientent les réflexions vers le développement d'outils basés sur le monitoring des dynamiques hormonales annonciatrices de l'ovulation. C'est à cette finalité que le projet SmartRepro cherche à répondre.



## Principe général de SmartRepro



## Etapes du projet

## Objectifs et finalités du projet

L'objectif général du projet est de développer un **dispositif porté par l'animal permettant le prélèvement sous-cutané de fluides interstitiels et le monitoring des hormones (progestérone, oestradiol) impliquées dans le contrôle de l'ovulation chez la vache, et capable d'alerter l'éleveur de l'occurrence d'une ovulation de façon à ce qu'il puisse pratiquer l'insémination au bon moment.**

Un tel dispositif vise à être développé dans un premier temps sur l'espèce bovine mais un déploiement futur sur les autres espèces d'élevage sera envisagé compte tenu de la généricité des processus endocriniens mesurés. Sur le plan pratique, les objectifs visés sont de développer un outil fiable, très faiblement invasif et peu coûteux, pouvant être utilisé aussi bien sur des femelles laitières que sur des femelles allaitantes. Il pourra également constituer un outil de diagnostic permettant de repérer les individus présentant des anomalies de cyclicité et aider l'éleveur à adapter ses pratiques pour ces animaux.

# Principaux résultats du projet SmartRepro

Des mesures échographiques et histologiques réalisées sur des vaches ont permis de choisir la zone d'implantation optimale du dispositif (pavillon de l'oreille) et des prélèvements sanguins ont permis de valider la présence des hormones cibles (progestérone et œstradiol) dans cette zone.

Un premier démonstrateur de patch instrumenté permettant la détection des hormones impliquées dans la régulation de la reproduction a été développé. Ce patch est composé de trois éléments majeurs :

- 1/ un réseau de microaiguilles creuses permettant d'extraire les fluides interstitiels après pénétration dans le derme de l'animal,
- 2/ un réseau microfluidique permettant de convoier les fluides prélevés par les microaiguilles vers une zone de mesure dans laquelle est disposé un dispositif de mesure,
- 3 un biocapteur hormonal destiné à détecter en temps réel la présence des hormones de régulation dans les fluides interstitiels.

## Retombées du projet

Les suites à donner à court terme à ce projet résident dans :

- La réalisation de patchs miniaturisés basés sur une technique de fabrication reproductible (extrusion moulage ou impression 3D avancée) et des matériaux biocompatibles (céramiques)
- L'extension des mesures physiologiques à la détection de la LH
- La transposition des mesures hormonales en milieu réel et la caractérisation de l'aptitude des capteurs et/ou de la méthodologie de mise en œuvre afin d'assurer des mesures temps réel sur de longues périodes.

A plus long terme il s'agira de tester le fonctionnement du dispositif sur l'animal et de développer une interface homme-machine permettant d'alerter l'éleveur de l'occurrence d'une ovulation.

Beaucoup de travail reste à fournir pour parvenir à un prototype du patch fonctionnant sur l'animal. Toutefois le concept proposé suscite d'ores et déjà l'intérêt de partenaires socio-économiques du territoire impliqués dans le développement de biocapteurs numériques pour des applications en santé (Grapheal, <https://fr.grapheal.com/>) ou dans l'innovation et le conseil en élevage (XR Repro, <https://www.xr-repro.fr/>). Pour les partenaires du projet SmartRepro, les bénéfices sont d'avoir validé les solutions technologiques à retenir et apporté la preuve de concept nécessaire pour envisager la poursuite du projet.

Brevet déposé : Dispositif d'injection/prélèvement d'un fluide à travers la peau d'un être vivant, Juliette Simon, Pascal Mailley, Isabelle Texier-Nogues, 2021, FR2113249

## Avancées majeures permises par le projet

Les avancées majeures permises par le projet concernent le prototypage de microaiguilles creuses pour le prélèvement de fluides sous-cutanés, la mise au point d'un biocapteur basé sur l'utilisation d'aptamères et capable de reconnaître en temps réel la présence d'hormones dans un liquide et la co-intégration de ces éléments dans un système microfluidique pour l'élaboration d'un démonstrateur de patch.

Ces avancées constituent les briques technologiques fondamentales qui devaient être absolument validées pour établir la preuve de concept.

*Le pack Ambition Recherche : un dispositif de soutien à une recherche innovante, conduite dans le cadre d'un partenariat pluridisciplinaire original associant recherche sur les biocapteurs et recherche agronomique en vue d'accompagner l'élevage vers la transition numérique*

*[Fabienne Blanc – VetAgro Sup – UMR Herbivores ]*

# Thèse de doctorat soutenue au travers du projet :

- Identité du doctorant : SIMON Juliette
- Etablissement d'inscription en thèse : Université Grenoble Alpes
- Date de début de thèse : 1er Février 2018
- Date de soutenance : 7 Décembre 2022
- Origine du financement : cofinancement Région AURA - INRAe
- Lien vers la thèse publiée numériquement : <http://www.theses.fr/2021GRALI102>
- Remarques : contrat doctoral prolongé de 4 mois en raison de la crise sanitaire (financement Inrae) et période complémentaire de 6 mois financée afin de compenser les 6 mois de retard pris en début de thèse du fait de problèmes de convention d'accueil entre Inrae et le CEA (financements obtenus du CEA-INSTN et de l'IPCEI Nanoelec ).

## Valorisation et dissémination des résultats

- Publications scientifiques\* :
  1. Simon J, Mailley P, Pin D, Mailley S, Alava T, Ferlay A, Blanc F, 2022. Determination of an implantation area for interstitial fluid extraction in cows and feasibility of adapted microneedles, Biosystems Engineering,222, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.biosystemseng.2022.07.007>
  2. Hugo A., Simon J., Renault O., Rouchon D., Mariolle D., Kumar M., Mailley P., Alava T. (soumis) Fabrication and characterization of graphene SGFETs for highly sensitive biosensing applications, Nanotechnology.
  3. Simon J., Hugo A., Alava T., Mann J.A., Dichtel W.R., Blanc F., Bouchiat V., Mailley P. (à soumettre). Biological sensing using non-covalent functionalization of graphene-based solution gated field effect transistors, ACS Applied Materials and Interfaces.
  4. Constant I., Blanc F., Aba L. Andanson S., (à soumettre). Mise au point et validation d'une méthode de référence du dosage ELISA de la progestérone bovine dans le lait et dans le plasma, Nov'ae,.
- Communications dans des congrès internationaux\* :
  1. Simon J., Hugo A., Kumar M., Othmen R., Renard J., Bouchiat V., Sun C., Mann J.A., Parpia J.M., Craighead H.G., Dichtel W.R., Mailley P., Alava T., 2020. Graphene SGFET for biosensing : From transductor design to tripod-based non-covalent functionalization, Graphene 2020
  2. Simon J., Hugo A., Alava T., Blanc F., Mailley P., Dichtel W., 2021. Electrochemical characterization of graphene liquid gated field effect transistors (SGFET) : route for smart biological sensors, , EIPBN 64<sup>th</sup> meeting, 2021, Virtual conference
  3. Simon J., Hugo A., Kumar M., Othmen R., Renard J., Bouchiat V., Sun C., Mann J.A., Parpia J.M., Craighead H.G., Dichtel W.R., Mailley P., Alava T., 2021. Graphene SGFET for biosensing : From transductor design to tripod-based non-covalent functionalization, Biosensors 2021, Virtual Conference.
- Conférences et communiqués de presse :
  1. « Reproduction animale : quand le CEA et l'INRAE s'allient aux éleveurs pour développer un dispositif connecté », article paru dans « la Tribune ». <https://region-aura.latribune.fr/innovation/2022-02-28/reproduction-animale-quand-le-cea-et-l-inrae-s-allient-aux-eleveurs-pour-developper-un-dispositif-connecte-904040.html>
  2. Blanc F. et Mailley P. , 2022 : « Des vaches à l'origine d'innovations technologiques ». Conférence Midis Minatec , 23 Mars 2022, Grenoble, <https://www.youtube.com/watch?v=5B2BUT7hHX0>

**Pack Ambition Recherche : soutien des projets de recherche académique à fort potentiel de développement socio-économique sur le territoire Auvergne-Rhône-Alpes**

# Valorisation et dissémination des résultats

---

**Pack Ambition Recherche : soutien des projets de recherche académique à fort potentiel de développement socio-économique sur le territoire Auvergne-Rhône-Alpes**

