



www.diavein.com



www.biotech-agera.com

Compte Rendu de la Conférence DiaVein
Organisée par Biotech Agora
17 Octobre 2017, Paris

Présentation réalisée par Etienne LHERMITE, Président de DiaVein.

AVERTISSEMENT Aucune information privilégiée n'a été communiquée lors de cette rencontre et ce compte rendu ne représente en aucun cas un conseil à l'achat. Il vous est communiqué exclusivement à titre d'information.

Ce document qui a été revu par la société DiaVein est la propriété de Biotech Agora. Il ne peut être reproduit, publié, transmis ou distribué sans le consentement explicite de Biotech Agora. Les informations et avis contenus dans ce document ont été rédigés en toute bonne foi sur la base des éléments connus au 17/10/2017 et ne reflètent donc pas les événements qui surviendraient à une date postérieure. Biotech Agora n'est pas tenue d'effectuer la mise à jour de ces informations. Les informations contenues dans ce document n'ont pas fait l'objet d'autre vérification indépendante. Aucune déclaration, garantie ou engagement, exprès ou implicite, n'est fait et ne pourra servir de fondement à une réclamation quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou le caractère adéquat des informations ou avis contenus dans le présent document.

Ce document contient des informations relatives au marché de la société ainsi qu'à ses positions concurrentielles, notamment la taille de ses marchés. Ces informations proviennent de différentes sources. Les investisseurs ne doivent pas se fonder sur ces informations pour prendre leur décision d'investissement.

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

Page - 1 -

Sommaire

Table des matières

1)	La société	- 3 -
2)	Genèse de l'invention dans les années 80	- 3 -
3)	Action multifactorielle : TVSE.....	- 3 -
4)	Un marché de plus d'un milliard de malades :	- 5 -
5)	Raison d'un échec :	- 5 -
6)	Pourquoi la Drépanocytose ?.....	- 5 -
7)	Physiopathologie des crises vaso-occlusives :.....	- 7 -
8)	Un espoir pour les malades.....	- 7 -
9)	En résumé pourquoi la drépanocytose :	- 8 -
10)	Les porteurs du projet sont une famille d'entrepreneurs :.....	- 9 -
11)	Le marché associé à la drépanocytose	- 10 -
12)	Planning à 4 ans jusqu'à 2021 :.....	- 11 -
13)	Entrées/sorties (2 ans) :.....	- 12 -
14)	Questions – Réponses	- 13 -

Pour obtenir davantage d'information, n'hésitez pas à nous contacter.

Contact@biotech-agera.com

1) La société

Fondée en 2015, Diavein est une société MedTech propriétaire d'une technologie de thérapie vasculaire par stimulation électrique (TVSE). Ce traitement permet le développement de solutions thérapeutiques de rupture pour la majorité des pathologies impliquant le système vasculaire.

Aujourd'hui, Diavein distribue ses produits sur le marché paramédical français et suisse (rééducation et cicatrisation post-opératoire) Les appareils sont vendus en Europe sur ces indications historiques de la technologie TVSE, (300 thérapeutes équipés). Diavein souhaite étendre son activité au domaine médical en se focalisant dans un premier temps sur une maladie génétique orpheline : la drépanocytose.

2) Genèse de l'invention dans les années 80

Les médicaments anticoagulants pour la prévention thromboembolique évitent les embolies pulmonaires, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Leur inconvénient est d'augmenter le risque hémorragique. En 1984, Antoine KLOTZ a été l'inventeur d'un dispositif électronique à programmation, destiné à stimuler la contraction des muscles lisses vasomoteurs, notamment les fibres musculaires lisses présentes dans le tissu vasculaire. Il s'agit ici d'un moyen mécanique par l'action d'une stimulation électrique appliquée par des électrodes, ce qui a pour effet d'augmenter la vitesse de circulation du sang.

Dans une étude clinique réalisée sur 300 patients opérés d'une prothèse de hanche à l'hôpital Saint Philibert à LOMME (59462 LOMME FRANCE), le Dr. Prévot a constaté une chute de 83% des cas de thrombose chez les patients sous TVSE et 100% des cas d'embolies pulmonaires par rapport au groupe contrôle.

3) Action multifactorielle : Thérapie Vasculaire par Stimulation Electrique (TVSE).

Quid TVSE : il s'agit d'une nouvelle méthode technologique permettant, grâce à un appareil, d'activer le système vasculaire par stimulation électrique. Ceci induit la dilatation des vaisseaux, la baisse de l'agrégation plaquettaire et l'accélération de la circulation sanguine. La TVSE est administrée au moyen d'électrodes en contact avec la peau délivrant un courant électrique basse tension qui

conduit à l'activation des cellules des systèmes vasculaire et lymphatique. Cette activation entraîne cinq réactions physiologiques cliniquement démontrées qui sont :

1- **le drainage lymphatique** (réduction des œdèmes, rejet des déchets et toxines) : la TVSE n'agit pas seulement sur le système vasculaire sanguin mais également sur le réseau lymphatique permettant de réduire les œdèmes et les hématomes.

2- **la dilatation des vaisseaux** : C'est la première conséquence de la TVSE. La dilatation touche autant les veines que les artères de la totalité du système vasculaire du patient sous traitement mais de manière plus prononcée sur les vaisseaux situés dans les tissus traversés par le courant.

3- **l'accélération de la circulation sanguine** : La vitesse de circulation du sang augmente (Jusqu'à 100%) dans tous les vaisseaux du patient stimulés par la TVSE mais plus particulièrement dans ceux qui irriguent les tissus traversés par le courant, ce qui a pour conséquence d'augmenter les débits sanguins.

4- **la tonification des vaisseaux** (reflet de l'amélioration du tonus) : l'amélioration du tonus vasculaire induite par la TVSE est illustrée par la mesure de l'augmentation de la vitesse maximum de circulation du sang dans les vaisseaux 30 minutes après la fin du traitement.

5- **l'action fibrinolytique** : il s'agit d'une propriété spectaculaire de ce traitement dans la mesure où elle modifie de manière très significative les facteurs de coagulation des patients en agissant principalement sur l'agrégation plaquettaire. La conséquence de cette modification des facteurs de coagulation est une fluidification du sang protégeant les patients stimulés contre la survenue de thromboses veineuses (caillot de sang ou thrombus) et ceci sans augmenter le risque hémorragique.

4) Un marché de plus d'un milliard de malades :

Indication thérapeutique	Population	Marché
Maladies artérielles	500 M	€ 25 Mrd
Arthrose	500 M	€ 25 Mrd
Insuffisance veineuse chronique	400 M	€ 20 Mrd
Prévention thromboembolique	400 M	€ 20 Mrd
Cicatrisation post-opératoire	120 M	€ 6 Mrd
Drépanocytose	5 M	€ 0,7 Mrd

Bien que l'appareil ait été mis au point il y a plus de 30 ans, son utilisation est restée confinée à quelques centaines de thérapeutes (majoritairement des kinésithérapeutes) qui l'utilisent pour la rééducation et la cicatrisation post-opératoire.

Parmi les indications thérapeutiques listées sur le tableau ci-dessus, l'**arthrose** pourra être explorée plus tard par Diavein qui propose une voie prometteuse dans le traitement de cette maladie.

5) Raison d'un échec sur le marché de la prévention thromboembolique:

Dans le passé, le choix de l'indication thérapeutique a été de cibler uniquement la prévention thromboembolique. Ce choix fut un échec pour plusieurs raisons :

- le marché est exclusivement tenu par les industriels pharmaceutiques,
- la concurrence est rude avec l'industrie du médicament,
- les médecins décident de prescrire des anticoagulants,
- les carences du projet initial avec très peu d'études cliniques (seulement 500 personnes), peu d'investissements dans le développement clinique et des moyens de marketing dérisoires.

6) Pourquoi la Drépanocytose ?

La drépanocytose, aussi appelée anémie falciforme, est une maladie génétique héréditaire touchant l'hémoglobine des globules rouges. Cette protéine est essentielle à la fonction respiratoire: c'est elle

qui permet le transport de l'oxygène dans notre organisme. Elle participe aussi à l'élimination du dioxyde de carbone.

Chez les personnes atteintes de drépanocytose, l'hémoglobine est anormale. La drépanocytose, est due à la **mutation d'un gène localisé sur le chromosome 11, codant pour un des deux types de protéines qui forment l'hémoglobine : la Beta-globine**. En raison de cette mutation, l'hémoglobine des drépanocytaires (dite hémoglobine S pour *Sickle*, faucille en anglais) a tendance à polymériser lorsque la concentration d'oxygène dans le sang est faible (hypoxie). Les polymères d'hémoglobine S déforment alors les hématies et leur donnent cette forme caractéristique de faucille.

Cette maladie génétique est très répandue dans le monde (5 millions de personnes atteintes de drépanocytose). Apparue indépendamment en Afrique, en Inde, dans le bassin méditerranéen et au Moyen-Orient, la drépanocytose touche tout particulièrement les populations de ces régions. Mais les mouvements de populations l'ont rendue en outre très présente en Amérique, tout particulièrement aux USA, aux Antilles et au Brésil, et en Europe (France).

Quelques données : première maladie génétique au monde ; 800 morts par jour ; 400 000 crises/jour ; 14 ans d'espérance de vie (pays en développement) ; maladie orpheline aux USA ; 10 milliards de coûts de santé dans les pays développés.

La mutation de l'hémoglobine qui déforme et fragilise les globules rouges, et se manifeste par une pléthore de symptômes: crises vaso-occlusives, anémies graves, AVC, arthrose, sensibilité aux infections...et allant jusqu'à la mort (décès d'un enfant malade sur deux avant l'âge de 5 ans en Afrique et en Asie). Les manifestations cliniques de la drépanocytose débutent généralement vers l'âge de 6 mois ; le risque d'infection est une conséquence fréquente de la drépanocytose et l'une des principales causes de mortalité infantile. Chez l'adulte, les causes de mortalité sont diverses.

Ce sont, principalement, les crises vaso-occlusives au niveau des différents organes (foie, vésicule biliaire, rate), le syndrome thoracique aigu, l'insuffisance rénale et les AVC.

Notons que la drépanocytose est susceptible d'induire trois types d'accidents aigus qui peuvent se cumuler: les anémies graves, les infections bactériennes graves ainsi que les accidents ischémiques ou vaso-occlusifs (induits par la vasoconstriction et l'obstruction des artéioles par les globules rouges altérés et pouvant compromettre la fonctionnalité de tel ou tel tissu ou organe et provoquer le décès des patients).

7) Physiopathologie des crises vaso-occlusives :

Causées par l'obturation des petits vaisseaux sanguins, ces crises entraînent des **douleurs aiguës souvent extrêmement violentes**. Elles affectent particulièrement les os, les articulations des bras et des jambes, le dos ou la poitrine. Parmi les complications majeures, les AVC sont communs chez les drépanocytaires, surtout chez les enfants et se manifestent de façon très variable (paralysie, maux de tête, aphasie, troubles de l'équilibre...) et sont généralement transitoires. Dans certains cas, ils laissent toutefois de graves séquelles intellectuelles et/ou motrices. Autre exemple de complication grave: les **syndromes thoraciques aigus** qui dans ce cas affectent le poumon et compromettent l'oxygénation de tout l'organisme. Cela se traduit par des difficultés respiratoires et des douleurs dans la poitrine, parfois accompagnées d'une fièvre. Enfin, la répétition des vaso-occlusions peut aboutir, à la longue, à la **nécrose** de certains tissus (os, rate...).

8) Un espoir pour les malades de la drépanocytose

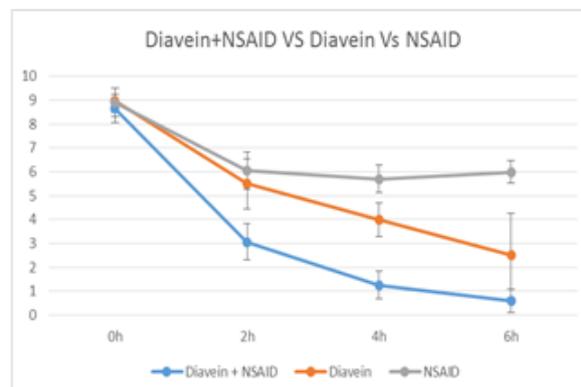
- Essais cliniques en Afrique et en France

Des résultats cliniques préliminaires obtenus en France et au Burkina-Faso (Afrique de l'ouest) ne laissent aucun doute sur l'efficacité du traitement à juguler les crises vaso-occlusives des malades de la drépanocytose. Ainsi, sur cette base de résultats, un brevet d'application a été déposé aux Etats-Unis d'Amérique et a fait l'objet d'une demande PCT pour étendre la protection de l'invention à tous les pays touchés.

Notre technologie a démontré sa capacité à stopper les crises vaso-occlusives lors d'essais cliniques en Afrique et en France sur 27 patients.

A nous de confirmer:

- ➔ **L'efficacité du traitement par des études complémentaires.**
- ➔ **L'incidence du traitement sur la mortalité.**
- ➔ **Imposer le traitement comme « Gold standard » pour la prise en charge de la drépanocytose dans le monde.**



Il est indispensable de conforter ces données cliniques par de nouvelles études qui vont être menées dans différentes institutions hospitalières indépendantes avec des exigences scientifiques et réglementaires strictes, de manière à démontrer l'efficacité du traitement Diavein.

- *La propriété intellectuelle*

La technologie de traitement vasculaire par stimulation électrique a fait l'objet de plusieurs dépôts de brevets en Europe et aux USA pour l'indication de prévention thromboembolique. Ces brevets sont aujourd'hui dans le domaine public.

En revanche, **la découverte par Diavein que l'utilisation de la TVSE potentialisait l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) a fait l'objet de demande de brevets.** Ces derniers en utilisation seule ne permettent pas de soulager les crises ; mais font l'objet d'un traitement efficace une fois associés à la TVSE. Ainsi, la combinaison TVSE-AINS est protégée dans la plupart des pays à forte population de malades, avec une demande PCT (extension internationale) permettant des demandes de brevets pour les marchés suivants : Europe, Moyen-Orient, Amérique, Brésil, quelques pays d'Afrique.

- Budget pour le financement de la santé des malades de la drépanocytose: 500 millions € en France et 10 milliards € dans le monde

9) En résumé pourquoi la drépanocytose :

Les raisons sont multiples :

- il s'agit d'une **urgence** humanitaire absolue.
- la drépanocytose est une **maladie orpheline** sans traitement efficace pour juguler les crises.
- Diavein propose une solution pour traiter ce problème : la TVSE est cliniquement efficace.
- les économies de santé (directe et indirecte) attendues sont colossales.
- d'autres indications thérapeutiques en lien avec la drépanocytose pourront être ultérieurement explorées.

Deux points à souligner :

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

Page - 8 -

- Les négociations avec la sécurité sociale vont être facilitées par le fait que l'utilisation de la TVSE entrainera des économies de santé importantes.
- Diavein se positionne d'abord sur un marché de niche (la Drépanocytose) puis ambitionne d'aller vers d'autres marchés comme celui de l'arthrose ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

10) Les porteurs du projet sont une famille d'entrepreneurs :

		
Jacques L'HERMITE, Prof. Directeur Médical	Etienne L'HERMITE Président	Vincent L'HERMITE Directeur administratif
Recherche Médicale Suivi clinique Implantation en Afrique	Direction stratégique Prospection commerciale Propriété Intellectuelle	Administration Logistique DRH Finance

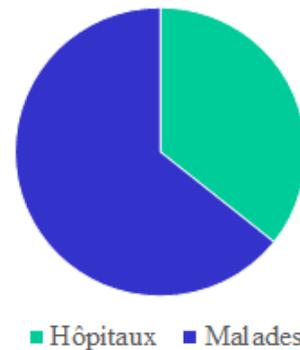
11) Le marché associé à la drépanocytose

5 millions de personnes souffrent de drépanocytose dans le monde:

- Dont une majorité dans des pays pauvres d'Afrique et d'Asie
- Les marchés solvables principaux sont les USA, le Moyen-Orient et l'Europe

Market	Patients Nb	Patients	Hospital
North America	120 000	120 M€	18 M€
Africa	3 750 000	82 M€	140 M€
India	600 000	42 M€	22 M€
Middle-East	80 000	50 M€	12 M€
Europe	70 000	70 M€	10 M€
Asia	1 000 000	44 M€	37 M€
South America	150 000	55 M€	9 M€
Total	5 770 000	463 M€	248 M€

Répartition du marché



Le principal marché solvable parmi les pays développés est les **Etats-Unis avec 120 000 patients**. Si le prix annuel d'un traitement est valorisé à 1000 euros/malade, le marché potentiel se chiffre à **120 millions €**. Le marché d'équipement des hôpitaux représente **18 millions €** (soit 1800 appareils x 10 000€/appareil). Diavein estime que 1800 appareils devraient permettre aux hôpitaux américains de prendre en charge tous leurs patients. *L'estimation du marché des hôpitaux est basée sur le nombre de patients en crise vaso-occlusive chaque jour. En moyenne : les patients souffrent de 5 crises/an avec une hospitalisation pouvant aller jusqu'à 10 jours.*

Au total, le marché mondial est évalué à plus de 450 millions par an pour le traitement des patients et environ 250 millions pour l'équipement des hôpitaux.

- développement de l'entreprise une fois que les données cliniques des études françaises et africaines auront démontré sans ambiguïté possible l'efficacité du traitement,
- d'obtenir une prise en charge des soins prodigués par l'appareil TVSE par les systèmes de santé des pays développés,
 - et il est important d'obtenir le remboursement des traitements par les systèmes de sécurité sociale car cela constituera une barrière à l'entrée pour la concurrence dans les pays pour lesquels il n'y a pas de protection par un brevet.

13) Entrées/sorties (2 ans) :

	ENTREES		SORTIES
Capital:	200 K€	Etudes cliniques France:	200 K€
Augmentation capital:	400 K€	Marquage CE:	60 K€
PPA:	300 K€	Etudes clinique Afrique:	190 K€
Financement BPI:	300 K€	Déplacements:	50 K€
Ventes:	250 K€	Stock:	200 K€
Prêt à l'innovation	80 K€	Conception <u>low cost</u>	200 K€
		Introduction bourse:	350 K€
Total:	1530 K€	Total:	1300 K€
Solde:	230 K€		

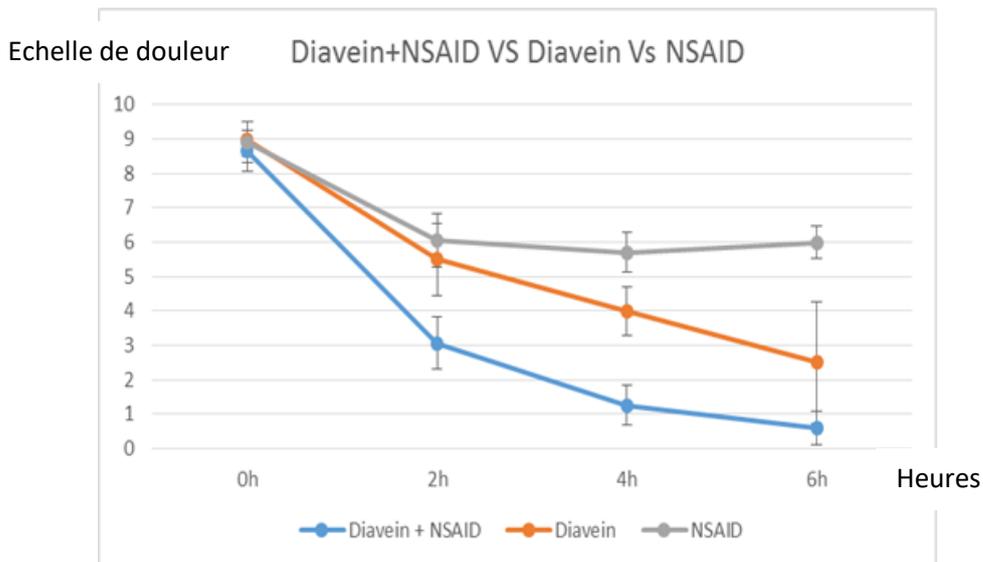
PPA : Prêt participatif à l'amorçage, BPI : Banque publique d'investissement

- La société propose 10% de son capital pour un montant de 400 k€ fin 2017/début 2018 afin de pouvoir poursuivre les études cliniques en Afrique et en Europe pour conforter sa propriété intellectuelle, obtenir la certification CE de l'appareil et enfin pour assurer son introduction en bourse.
- Cette augmentation de capital vient compléter un prêt participatif à l'amorçage (300 k€) et une aide à l'innovation (300 k€), tous deux accordés par la Banque Publique d'investissement.
- La société émet 10 000 actions nouvelles à 40€/action
- La valorisation pré-money est de 4,2 millions €
- Un facteur x10 est visé à son introduction en bourse en 2020

- L'introduction en bourse vise à assurer le développement international de Diavein par l'établissement de filiales dans les principaux pays touchés par la drépanocytose tout en finalisant les travaux nécessaires pour obtenir le remboursement du traitement par les systèmes de santé.

14) Questions – Réponses

- **Technologie** : la TVSE repose sur l'administration d'un courant électrique de très basse fréquence et de basse intensité. Les électrodes permettent d'activer tout le système vasculaire par une stimulation électrique dont les principaux effets induits sont : la dilatation des veines et des artères ; l'augmentation de la vitesse de circulation du sang ; la sécrétion dans le sang par les cellules endothéliales d'agent fibrinogène (permettant de dissoudre les caillots de sang sans augmenter les risques hémorragiques) ; l'augmentation de la vitesse de circulation de la lymphe (réduire les œdèmes et hématomes) et l'augmentation du tonus artériel et veineux. Il a été montré que l'utilisation de la TVSE potentialise l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) avec une grande efficacité (cf graphique ci-dessous). Il n'y a pas d'ajouts d'effets secondaires comme c'est le cas parfois lors d'une combinaison de médicaments.



Courbe comparé d'évaluation de la douleur des patients pris en charge avec des anti-inflammatoires et des antalgiques (gris), le traitement Diavein (Orange), le traitement Diavein combiné aux anti-inflammatoires (bleu)

- Brevets : la combinaison TVSE-AINS est protégée dans la plupart des pays à forte population de malades, avec une demande PCT (extension internationale) permettant des demandes de brevets pour les marchés suivants : Europe, Moyen-Orient, Amérique, Brésil, quelques pays d'Afrique.
- Forme du signal électrique : la forme du signal électrique de la TVSE diffère des stimulateurs musculaires largement répandus et qui n'ont pas d'action directe sur les vaisseaux sanguins et lymphatiques.
- Fréquence des traitements : cela varie d'un traitement quotidien au traitement hebdomadaire en fonction des pathologies. En général, deux à trois séances hebdomadaires sont suffisantes.
- Durée des traitements : cela varie généralement de 20 à 45 minutes selon les programmes et les pathologies traitées. Des cures peuvent aller de 10 à 30 séances. Pour les crises lourdes, les traitements peuvent durer plusieurs heures. Certains patients en soins intensifs ont été stimulés en continu pendant plusieurs semaines.
- Amélioration des symptômes : cela dépend des pathologies soignées mais le plus souvent, les patients constatent une amélioration des symptômes dès la première semaine, voir la première séance.
- Innovation technologique à optimiser: il est prévu de concevoir un appareil de petite taille, mis dans la poche et des vêtements électrodes permettant de délivrer le traitement sans effort particulier d'installation.
- Service après-vente: le service après-vente est assuré des appareils Diavein® avec la réparation des appareils en panne, la vente de consommables associés (câbles, batteries et électrodes) et remplacement des appareils non réparables.
- Est-ce que ce traitement entraîne des effets toxiques à long terme ?
 - avec cette technologie, on a déjà 30 ans de recul (découverte de la TVSE dans les années 80). Chez les patients atteints de la maladie de Lyme ou d'insuffisance veineuse chronique, ce traitement est utilisé depuis 10 années. Les personnes en soin chronique n'ont pas révélés d'effet secondaire notable.
 - il est difficile de prévoir quels seraient les effets tardifs sur les patients drépanocytaires car non étudiés ; mais en revanche, l'appareil ne faisant que stimuler les mécanismes naturels, une amélioration de la qualité de vie des patients est attendue.

- Manifestations cliniques de la drépanocytose : ce sont majoritairement des crises vaso-occlusives qui entraînent des douleurs de localisation et d'intensité variable, une anémie chronique et des épisodes infectieux sévères. Les malades de la drépanocytose sont également sujets à l'arthrose et nombre d'entre eux sont victimes d'AVC lors de l'enfance.
- Equipement en appareils et coûts : Diavein dispose d'un stock de 500 équipements médicaux pour la vente ou pour la réalisation d'études cliniques. Ces équipements sont fabriqués pour un coût de 1000€ HT puis vendus 3500€ HT en France et en Suisse. A terme, il serait possible de les produire à moins de 300 € et ainsi disposer d'une gamme de produits à forte marge permettant d'adresser à la fois les pays développés et les pays émergents.

En Afrique : l'appareil sera vendu à un prix inférieur (2000€) et amorti sur de nombreux patients (soins dans les dispensaires) permettant un coût par patient et par mois inférieur à 1€;

Une batterie externe est rechargeable sur panneau solaire.

- L'efficacité du traitement TVSE réside dans le fait que cette thérapie est capable de **juguler les crises vaso-occlusives** des malades de la drépanocytose. Les crises peuvent durer cinq à dix jours avec les prises en charge actuelles basées sur des médicaments anti-douleurs, mais avec cet appareil, elles ne durent que 4 à 6 heures chez la majorité des patients. Il n'y a aucun médicament au monde qui permet d'obtenir ces résultats. Tous les médicaments habituels sont pour calmer la douleur, or la TVSE permet d'arrêter les crises et donc stopper la cause des douleurs.
- La TVSE peut être utilisée en préventif et en curatif. La sécurité sociale peut trouver un intérêt sur le fait que les patients puissent juguler les crises à domicile avec l'appareil au lieu de devoir être hospitalisés (pour des questions d'économie de santé).
- La prise en charge: pour la plupart des patients, la prise en charge de la drépanocytose s'articule autour d'une prévention des complications et d'un suivi médical régulier. La prise en charge des patients atteints de drépanocytose dans les pays développés inclut l'administration quotidienne de pénicilline pour prévenir les infections. D'autres mesures préventives s'adressent aux patients considérés comme à risque élevé d'AVC ou ayant déjà développé des complications cliniques graves. Il s'agit de programmes de transfusions et/ou de traitement à l'hydroxyurée, plus lourds de conséquences. Enfin, les crises vaso-occlusives sont soulagées par l'administration de morphine. Ces traitements permettent aux malades des pays développés d'atteindre une espérance de vie de 40-50 ans contre seulement 14 ans

pour la majorité des malades africains qui ne sont pas ou peu pris en charge. Notre objectif n'est pas de se substituer aux traitements actuels mais d'apporter une solution thérapeutique supplémentaire.

- En cas de crise vaso-occlusive, les antalgiques soulagent partiellement la douleur. Si la douleur persiste, une hospitalisation est nécessaire. La force des antalgiques sera alors augmentée jusqu'à l'administration de morphine. La prise d'antalgique est parfois complétée par une oxygénothérapie. Pour diminuer l'occurrence de crises douloureuses, l'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) peut être prescrite. Ce médicament agit à plusieurs niveaux dans la prévention des crises vaso-occlusives. Il permet notamment d'augmenter la production d'une hémoglobine présente en faible concentration chez l'adulte, l'hémoglobine dite foétale. Habituellement retrouvée chez le fœtus et le nouveau-né, elle réduit la polymérisation de l'hémoglobine S. L'hydroxycarbamide est tout particulièrement efficace chez les enfants. Ce traitement a permis de grandement améliorer leur qualité de vie. Cependant son efficacité peut diminuer avec l'âge et tous les patients ne répondent pas à ce traitement. Par ailleurs, l'hydroxycarbamide peut conduire à des problèmes (réversibles) de fertilité chez les hommes.
- Mesures préventives : la transfusion sanguine est un outil important dans la prise en charge des drépanocytaires. Elle consiste à transfuser le malade avec le sang d'un donneur sain compatible, permettant ainsi de rétablir un taux acceptable de globules rouges en cas d'anémie aggravée. En cas de complications graves, des échanges transfusionnels, aussi appelés **échanges érythrocytaires**, peuvent être mis en place: le sang du malade est partiellement « remplacé » par celui d'un donneur sain. Ces transfusions réduisent notamment le risque d'AVC et la fréquence et l'intensité des crises. Cependant, les transfusions répétées peuvent entraîner une **alloimmunisation érythrocytaire** : le système immunitaire du malade se met à réagir contre le sang du donneur, considéré comme étranger. L'effet bénéfique de la transfusion (et des transfusions futures) est alors compromis. Ce phénomène se produit surtout lorsque les malades et les donneurs sont d'ethnies différentes, situation fréquente en France.
- La greffe de moelle osseuse peut être un traitement curatif mais le problème est que l'on ne trouve pas de donneur compatible pour tous les patients. De plus, cette procédure, très lourde et coûteuse, n'est pas totalement dénuée de risques. Elle est réservée aux formes les plus sévères de la maladie, notamment en cas de vasculopathie cérébrale chez l'enfant. Environ une vingtaine d'enfants en bénéficient tous les ans en France.

- Différences entre TVSE et TENS : la TVSE produit un signal stimulant les muscles lisses qui compose tous les organes creux tels que les vaisseaux sanguin et lymphatique mais aussi le colon ou l'urètre. Les TENS produisent un signal carré qui stimule les tissus striés qui composent les muscles squelettiques. Les TENS n'ont pas ou très peu de retentissement sur la circulation sanguine et lymphatique.
- Au niveau des remboursements de la sécurité sociale : il faut **démontrer l'efficacité médicale** pour le bénéfice rendu. Probablement, il serait utile de réfléchir au remboursement à l'acte (nombre de crises par exemple) ou à la location de l'appareil au mois... **Le parcours de soins** est aussi un aspect à bien valoriser, et il serait aussi pertinent de miser sur le rôle des associations de malades dans la drépanocytose.

Les 20 000 malades de la drépanocytose coûtent chaque année 500 millions € en France. La majorité de ces coûts sont liés aux hospitalisations très majoritairement dues aux crises vaso-occlusives. Le traitement permet de réduire de manière drastique la durée des crises et donc les délais, voir la nécessité d'hospitalisation des patients. Cela signifie pour la sécurité sociale des centaines de millions d'euros économisés.

La démonstration du bénéfice clinique combinée aux économies potentielles réalisées en frais d'hospitalisation devrait permettre à Diavein une négociation plus accélérée de la prise en charge du traitement par la sécurité sociale.

Et il est aussi important de mentionner le poids politique déterminant des associations de malades (par exemple l'APIPD, l'*Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose*) dans cette négociation.

- La création de valeur est telle que cette technologie répond encore aujourd'hui à un besoin médical urgent. Diavein est capable d'apporter une solution innovante avec une démarche éthique.
- L'entrée en bourse en 2020 permettra aussi à Diavein d'envisager d'autres marchés tels que l'arthrose. En effet, les résultats très prometteurs dans la drépanocytose conduisent aussi à évaluer le potentiel de la TVSE dans d'autres indications thérapeutiques.

Glossaire – Lexique

- Accidents ischémiques : Coupures totales ou partielles de la circulation sanguine privant tout ou parti d'un organe de l'apport de sang.
- Agent fibrinogène : Molécule chimique ou biologique permettant de lyser (dissoudre) un thrombus (caillot de sang)
- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdien (Ex : Ibuprofen, Voltaren...)
- Alloimmunisation érythrocytaire : Attaque des globules rouges des patients par leur propre système immunitaire
- Aphasie : affection cérébrale provoquant le mutisme.
- Beta-globine : l'une des deux protéines constituant l'hémoglobine.
- Cellules endothéliales : Cellules constituant l'intérieur de la paroi des vaisseaux sanguins permettant les échanges de nutriments entre le sang et la lymphe.
- Crises vaso-occlusives : Phénomène lié à la drépanocytose et conduisant à l'occlusion (obturation) des vaisseaux sanguins dans diverses parties du corps et provoquant des douleurs extrêmes.
- Echanges érythrocytaires : Echange de globules rouges drépanocytaires par des globules rouges sains.
- Hémoglobine S : Hémoglobine mutée à l'origine de la maladie drépanocytaire.
- Hypoxie : Manque d'oxygène dans l'organisme
- Marquage CE : Label de certification nécessaire à la vente de produits manufacturés en général et de dispositifs médicaux en particulier dans les pays de la communauté européenne.
- Marquage FDA : Label nécessaire à la vente de dispositifs médicaux aux Etats-Unis.
- MedTech : Ayant attiré aux technologies médicales
- Nécrose : mort cellulaire non programmée entraînant la destruction de tissus ou d'organes.
- Oxygénothérapie : Inhalation de gaz d'oxygène pur
- PCT : dispositif réglementaire permettant d'étendre la portée d'un brevet à de nombreux pays
- Polymérisation de l'hémoglobine S : formation de longues chaînes d'hémoglobine mutée
- Traitement à l'hydroxyurée : médicament cytotoxique détruisant les cellules de la moelle osseuse.
- TVSE : Technologie vasculaire par stimulation électrique
- Valorisation pré-money : valorisation d'une entreprise avant une augmentation de capital.

- Vasculopathie cérébrale : Maladie vasculaire cérébrale telle que l'hémorragie cérébrale ou l'accident vasculaire cérébral.