



© A. Aubert / CEA

milieu de culture, étaient placées sur un support élastique de manière à reproduire les tensions biomécaniques lors de la respiration. Cela ne ressemble en rien à un poumon mais suffit pour modéliser les échanges gazeux au niveau de l'alvéole pulmonaire. Les Américains ont appelé cela "poumon sur puce" et créé la société Emulate pour le commercialiser», explique Fabrice Navarro, chef de laboratoire au CEA-Leti.

Les organoïdes, d'autre part, sont des objets biologiques en trois dimensions, cultivés en suspension dans un hydrogel et obtenus à partir de cellules souches. Grâce aux travaux de Shinya Yamanaka en 2007 – lui valant le prix Nobel de médecine en 2012 –, ces dernières ne proviennent plus d'embryons, balayant de fait les questions éthiques liées à cet usage. Ce chercheur japonais a en effet découvert comment « dé-différencier », en laboratoire, des cellules spécialisées adultes pour les transformer en cellules souches, appelées « pluripotentes induites ». Ce sont donc celles-ci que les chercheurs utilisent aujourd'hui majoritairement, ou bien, dans certaines situations cliniques, des cellules souches adultes de l'organe d'un patient. Quelle que soit leur provenance, elles sont capables de se différencier et de s'auto-

organiser – c'est là l'essentiel – de manière à produire une structure ressemblant à une unité fonctionnelle d'un organe. Par exemple un néphron pour le rein, un îlot de Langerhans pour le pancréas, etc. Un organoïde comporte donc différents types de cellules présents dans un organe et exécute au moins une partie de ses fonctions, comme la sécrétion d'insuline pour les organoïdes d'îlots de Langerhans. Autant dire qu'il s'agit d'objets difficiles à obtenir au laboratoire... « Tout le travail consiste à donner aux cellules souches les conditions et l'environnement adaptés pour qu'elles puissent s'auto-organiser. Petit à petit, nos "langerhanoïdes" ressemblent de plus en plus aux îlots réels », souligne Jérôme Garin, directeur du CEA-Irig. Comme le résume Xavier Gidrol, « si on souhaite étudier un modèle biologique qui ressemble vraiment à un organe, il faut créer un organoïde. Mais si on veut contrôler de manière reproductible sa forme et sa taille, monitorer ses fonctions correctement, etc., il faut le mettre sur puce. Il s'agit donc de réunir le meilleur des deux mondes ».

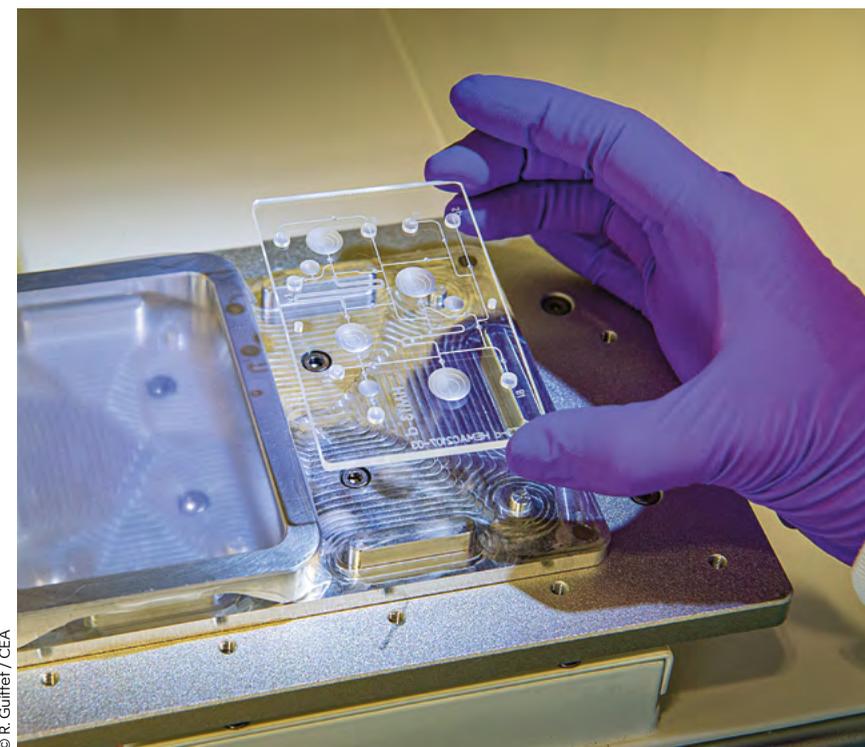
#### Un énorme potentiel

La démarche du CEA s'inscrit dans celle entamée il y a une dizaine d'années au

**« Si on veut contrôler de manière reproductible la forme et la taille d'un organoïde, monitorer ses fonctions correctement, il faut le mettre sur puce. »**

**Xavier Gidrol,**  
chef de service au CEA-Irig

niveau mondial, qui évolue vers une complexité croissante des objets développés : des organoïdes sur puce, certes, mais aussi des multi-organs, voire des multi-organoïdes sur puce ; la présence de capteurs miniaturisés et embarqués sur la puce, placés au plus près des objets biologiques, etc. Une chose est certaine : ces objets ont un énorme potentiel. Certains observateurs n'hésitent pas à annoncer un « changement de paradigme » dans le domaine de la santé. Les biologistes fondamentaux en attendent un accès à la complexité du vivant pour mieux comprendre son fonctionnement, normal ou pathologique. L'industrie pharmaceutique s'y intéresse pour améliorer et accélérer le



© R. Guittet / CEA

criblage de molécules candidates à un traitement, un processus actuellement long, coûteux... et de moins en moins efficace. « L'industrie pharmaceutique arrive à la fin de son modèle expérimental. D'innombrables molécules sont testées en vain, en partie à cause de la pertinence limitée des modèles animaux », affirme Xavier Gidrol. Des organoïdes humains sur puce seraient plus indiqués aux stades des essais de principe, mais aussi des tests précliniques d'efficacité et de toxicité. Ils permettraient à terme de limiter les essais sur animaux. Xavier Gidrol envisage même, dans un avenir plus lointain, des essais cliniques sur puce...

#### Un outil pour la médecine personnalisée

Les médecins pensent surtout à la personnalisation de la prise en charge : un organoïde développé à partir des cellules souches d'un patient donnera de précieuses indications sur sa réponse individuelle aux traitements. « Une tendance se dessine : compléter le modèle général de pathologie, parfois numérique, avec la prise en compte de la spécificité de l'individu », avance Patrice Caillat, coordinateur de programme au CEA-Leti. D'ores et déjà, des équipes comme

celle de Xavier Gidrol (pour le cancer du pancréas) développent des tumoroïdes sur puce. Dérivés de cellules tumorales prélevées chez un patient, ils aideront l'oncologue à choisir la meilleure molécule dans l'arsenal de chimiothérapies à sa disposition. À plus long terme, les chercheurs évoquent aussi la médecine régénératrice. Il s'agirait alors de cultiver des organoïdes à partir de cellules souches d'un patient pour les lui réimplanter afin de compenser la déficience ou la perte d'un organe. Aujourd'hui, les organoïdes sur puce restent des objets de laboratoire. Quelques équipes dans le monde sont capables d'en fabriquer pour leur propre compte. « Pour la démonstration, on peut se permettre de fabriquer artisanalement quelques puces, sélectionner les plus performantes et réaliser nos expériences, même très lourdes : analyses multi-omiques, utilisation d'appareillages tels des microscopes électroniques, etc. », souligne Patrice Caillat. Mais envisager une utilisation en pharmacologie, et plus encore en clinique, impliquera un changement d'approche pour faciliter leur utilisation. C'est précisément la capacité à passer de l'objet de recherche à une technologie industrialisable qui fait la force et l'originalité du projet du CEA. ●



#### Page précédente

Microscopie à épifluorescence automatisée pour l'acquisition et l'analyse d'images d'organoïdes.



#### À gauche

Étape de fabrication d'un pancréas sur puce par bio-impression 3D.



#### Ci-contre

Carte microfluidique.

#### LEXIQUE

##### Microfluidique

Les systèmes microfluidiques sont des dispositifs d'une taille généralement inférieure à celle d'une carte de crédit, intégrant des canaux micrométriques dans lesquels circulent des fluides. (voir infographie dans *Les défis du CEA* n° 238).

##### Cellule souche

Présentes dans l'embryon ou dans les organes adultes, ces cellules indifférenciées sont capables de générer différents types de cellules spécialisées.

##### Cellule épithéliale

Les épithéliums sont des tissus – comme l'épiderme, la paroi des alvéoles, etc. – constituant une bordure entre l'organisme et l'extérieur, ou revêtant une cavité interne.

##### Cellule endothéliale

L'endothélium est la couche interne des vaisseaux sanguins, en contact avec le sang.