



En savoir plus sur les organoïdes sur puces, leurs atouts et champs d'applications : de la recherche fondamentale à la pharmaceutique et la médecine personnalisée...

Par Xavier GIDROL et Fabrice NAVARRO, chefs respectivement du Service de Biologie à grande échelle et du laboratoire Systèmes microfluidiques et bio ingénierie, au CEA

Combinaison de cellules souches, de technologies microfluidiques et de capteurs, les organoïdes sur puce sont porteurs de grandes promesses pour la médecine du futur. Déjà capables de reproduire en partie l'architecture et le fonctionnement de nombreux organes humains, ils permettent la reproduction partielle de l'environnement d'un organe et ses fonctionnalités.

Grâce aux puces, il est désormais possible de mimer et façonner à l'envie toutes les conditions, y compris pathologiques. Particulièrement utiles dans la compréhension du corps humain comme pour réduire les coûts et délais, les organoïdes sur puce servent aussi bien la médecine personnalisée que la recherche fondamentale ou l'industrie pharmaceutique.

Le CEA, pour qui la santé du futur représente l'un des quatre axes de recherche majeurs, met à profit son expertise dans de nombreux domaines pour développer les organoïdes sur puce. Xavier GIDROL, chef du Service de Biologie à grande échelle au CEA, et Fabrice NAVARRO, chef du laboratoire Systèmes microfluidiques et bio ingénierie au CEA, nous expliquent tout de ces « *Organs on chip* » et de la mobilisation du savoir-faire du CEA, de la recherche fondamentale jusqu'aux premières applications...

Les organoïdes sur puces, fruits du croisement de trois grands domaines de recherche

Les organoïdes sur puces - ou *Organ on chip* (OoCs) - sont le fruit du croisement de plusieurs domaines de recherche longtemps séparés : les organoïdes, les laboratoires-sur-puce et la microfluidique.

→ **Les organoïdes**, objets d'études de la biologie cellulaire, sont issus de cellules souches cultivées dans un hydrogel qui s'auto-organise en trois dimensions. Ces cellules reproduisent la diversité cellulaire que l'on retrouve dans les tissus originels. Les organoïdes permettent ainsi de mimer au moins partiellement le fonctionnement des tissus dont ils sont issus, ce qui en fait de bons modèles pour étudier leur développement chez l'Homme.

→ **Les laboratoires-sur-puce**, quant à eux, permettent déjà l'intégration de protocoles biologiques pour détecter des protéines, peptides ou acides nucléiques d'un échantillon biologique (sang, salive...). Ils ont rendu possible l'analyse biologique en dehors du laboratoire, tout en réduisant les volumes et donc la consommation de réactifs biologiques avec un gain en sensibilité et/ou temps d'analyse.

→ **La microfluidique** enfin, est entrée au cours de cette dernière décennie dans son âge de maturité ; le développement de systèmes de plus en plus sophistiqués s'est accompagné de l'essor de l'ingénierie cellulaire au service des organoïdes.

La démarche du CEA s'inscrit dans cette évolution mondiale vers une complexité croissante des objets développés. C'est ainsi que sont nés dans un premier temps les organoïdes sur puce, voire à termes des multi-organoïdes sur puce, ou encore la présence de capteurs miniaturisés et embarqués sur la puce, placés au plus près des objets biologiques. Les promesses portées par les organoïdes sur puces dans le domaine de la santé sont telles, que certains y voient un véritable « changement de paradigme ». Un enjeu phare autour duquel la recherche s'organise, et notamment celle du CEA, fort de son expertise dans ces différents domaines et convaincu que ces supports innovants sauront révolutionner la médecine du futur.

De la recherche fondamentale à la médecine personnalisée, jusqu'à l'évaluation de la potentielle toxicité des produits de notre quotidien... tout l'intérêt des OoCs !

Les OoCs sont de nouveaux outils aptes à mimer, au moins partiellement, la physiologie de l'organe humain de façon plus fidèle à la réalité physiologique que les modèles traditionnels (*in vitro* 2D, 3D et animal). Formés à partir de cellules souches, ces représentations d'organes reproduisent les fonctionnalités et s'auto-organisent selon l'environnement 3D dans lequel elles sont plongées. Concrètement, les cellules sont cultivées dans un système microfluidique de la taille d'une carte de crédit. Composée de capteurs, et à terme de microélectronique, cette architecture microfluidique est pensée pour pouvoir accueillir, par le biais de micro-canaux, des milieux de culture nécessaires à la croissance des cellules qui y auront été déposées au préalable.

Ce système, appelé « puce », va reproduire partiellement l'environnement d'un organe et ses fonctionnalités, y compris dans des conditions pathologiques. C'est grâce à cette puce que les scientifiques réussissent à mieux contrôler l'environnement physique et chimique des cellules, en agissant sur les apports ou suppressions d'éléments dans le milieu de culture, sur la perfusion et sur les contraintes mécaniques. Les cellules étant libres ensuite de s'auto-organiser au sein de ce milieu.

Façonner à l'envie des cellules souches et développer ainsi des OoCs permet d'envisager de nouvelles avancées pour la médecine du futur, et notamment :

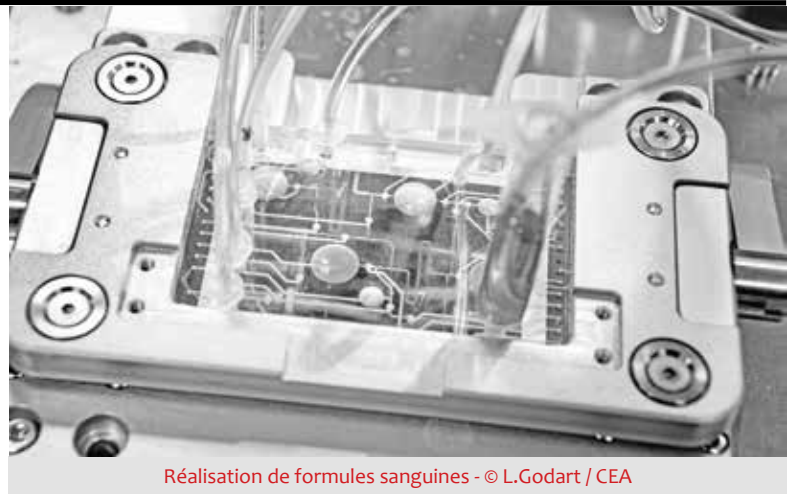
→ **en biologie fondamentale**, premier domaine d'application des organoïdes sur puce, pour faire progresser la compréhension du corps humain et permettre l'étude de l'étiologie des maladies en mimant une pathologie. Grâce aux OoCs, les cellules et les mécanismes du corps sont mis à nus dans le but d'identifier les fonctions physiologiques de l'organe cible et de les reproduire. La puce possède en elle-même également plusieurs atouts, tels que la transparence du plastique et du silicone dont elle est constituée, qui facilite l'étude de l'architecture des cellules et par extension de l'organe étudié.

→ **en développement de modèles humains pertinents**, alternatifs à l'expérimentation animale, pour de multiples secteurs : industrie pharmaceutique, cosmétique, chimique ou encore agroalimentaire... A terme, on peut espérer passer des organoïdes aux organes-sur-puce, pour étudier les comorbidités ou anticiper des complications liées à certaines pathologies. La réalisation d'essais cliniques sur puces en serait la touche finale.

→ **en recherche pharmacologique**, secteur sans doute le plus porteur : depuis les tests de toxicité, à la découverte et l'évaluation de l'efficacité de nouveaux candidats médicaments, par l'identification de cibles thérapeutiques et la modélisation de pathologies pour mieux comprendre leurs mécanismes. Les OoCs intégreront très probablement le parcours de soin des patients afin d'inscrire les thérapies dans une médecine participative et personnalisée.

→ **en médecine prédictive et personnalisée** pour anticiper les réactions des cellules prélevées sur les patients et personnaliser ainsi la prise en charge de chaque patient. Un organoïde développé à partir des cellules souches d'un patient pourrait en effet donner de précieuses indications sur sa réponse individuelle au traitement et il deviendrait envisageable à partir de quelques cellules du patient, de pratiquer des tests afin de délivrer le soin le plus adapté. L'installation des OoCs dans les milieux hospitaliers et industriels passera à court terme par la simplification de l'instrumentation.

→ **en médecine régénérative**, nouvelle étape



Réalisation de formules sanguines - © L.Godard / CEA

après la médecine personnalisée. Il s'agirait en effet 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, en attendant par exemple une éventuelle greffe. Seul bémol : les substrats ne sont pas souples ni biorésorbables pour la médecine régénératrice à ce jour. L'objectif est d'obtenir des dispositifs user friendly

Enfin, preuve des capacités d'adaptation des OoCs, certains d'entre eux ont été récemment envoyés sur la Station Spatiale Internationale ! Objectif : mieux comprendre les effets d'un voyage dans l'espace sur les cellules humaines, et en particulier ceux de la microgravité sur les processus physiopathologiques (vieillesse, cicatrisation...).

Un positionnement stratégique pour le CEA dans le domaine des OoCs, en plein essor !

Le sujet des OoCs est emblématique et fédérateur pour le CEA : la recherche fondamentale et la recherche technologique se sont rencontrées et complétées, jusqu'à faire disparaître le schéma classique de la recherche amont/aval. Le CEA réunit des expertises internationalement reconnues en micro et nanotechnologies, et plus largement en technologies innovantes pour la santé, mises à profit depuis plusieurs années dans le domaine de l'optimisation de la production de biomédicaments. Microélectronique, ingénierie cellulaire, microfluidique ou encore capteurs miniaturisés : ses équipes regroupent toutes les compétences nécessaires à un positionnement stratégique dans le domaine des OoCs.

Au sein du CEA, les OoCs font ainsi l'objet d'études menées en commun par les différentes directions de recherche, y compris la valorisation et les applications. Les équipes travaillent à lever les verrous techniques et biologiques des organoïdes sur puce, en optimisant le choix des matériaux supports, en introduisant de la reproductibilité notamment sur la génération et la caractérisation des organoïdes, en abaissant les futurs coûts de fabrication. Le marché annoncé est immense, affichant une croissance annuelle à deux chiffres.

La difficulté réside dans la commercialisation pour l'instant limitée des organoïdes sur puces : seul le « poumon » d'Emulate et quelques autres pièces sont aujourd'hui utilisés dans la recherche contre la toxicité. Le segment le plus porteur à court terme est le criblage pharmaceutique. Il s'agira d'utiliser des organes ou organoïdes sur puce lors des tests d'efficacité et toxicité des futurs médicaments ou biomédicaments. L'utilisation de tels objets par les chercheurs pour améliorer la compréhension des processus pathologiques devrait aussi se faire jour rapidement, dans les deux ans. La médecine personnalisée et les « tumorothèques » devraient émerger à moyen terme. Il faudra cependant attendre plus longtemps, peut-être une décennie, pour voir apparaître des supports pour la médecine régénératrice.

Enfin, et dans le but de développer le marché des OoCs, le CEA compte répondre à deux objectifs technologiques :

→ tout d'abord, **l'accompagnement de la technologie** : délivrer un dispositif facile d'utilisation, intégrer des bioréacteurs

dans les puces afin de suivre en temps réel plusieurs paramètres, contrôler la qualité et l'environnement de la culture des organoïdes, recueillir les paramètres vitaux de la réponse biologique pour des analyses ciblées... Ces smart chips, imaginés comme des solutions clés en mains, concerneront des dispositifs modulaires dont les différents composants sont reconfigurables et adaptables à des applications ciblées.

→ ensuite, **mettre au point des dispositifs OoCs complets** dans le but d'effectuer des tests cliniques *in vitro* et développer des ingénieries cellulaires complexes, robustes, reproductibles et mieux contrôlées. En contrôlant de plus en plus finement les cellules humaines et leur environnement, les modèles élaborés seront viables, fonctionnels et pertinents : ce tandem entre technologie et biologie aboutira à une génération de dispositifs complets pour réussir parfaitement des tests cliniques *in vitro*.

Plusieurs projets majeurs déjà lancés...

Le CEA s'illustre déjà dans plusieurs projets majeurs, dont l'objectif est notamment d'optimiser les rendements de bioproduction et d'apporter à terme un gain de compétitivité et d'efficacité aux acteurs industriels de la filière. Parmi ces programmes phares, CALIPSO, lancé en 2021, associe SANOFI, Capgemini Altran, Centrale supélec, GPC, bio, Ypso facto, et le CEA-Leti qui est intervenu pour le développement de microcapteurs électrochimiques et optiques visant à optimiser le suivi en ligne et en temps réel de certaines étapes des bioprocédés.

Le développement des OoCs s'accompagne par ailleurs de celui d'une filière française, dont les cellules prélevées localement sur des patients français sont la pierre angulaire. Pour atteindre cet objectif, le CEA, en collaboration avec ses partenaires cliniciens, a mis à profit son expertise en termes de sécurité, biologie et technologie, pour apporter à ces enjeux une réponse rapide de façon plus intégrative.

Notons enfin que le CEA, en tant que copilote du montage du PEPR Biothérapies et bioproduction, a été impliqué dans le montage de plusieurs dossiers PIIEC liés à la bioproduction, où ses microtechnologies sont proposées à des fins d'innovation et d'optimisation des bioprocédés (en cours d'instruction). Il est aussi membre fondateur de l'Alliance Française de Bioproduction (Biolead), en cours de création.

Référence :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566322000069>
Clément Quintard, Emily Tubbs, Jean-Luc Achard, Fabrice Navarro, Xavier Gidrol, Yves Fouillet, Microfluidic device integrating a network of hyper-elastic valves for automated glucose stimulation and insulin secretion collection from a single pancreatic islet, Biosensors and Bioelectronics, Volume 202, 2022, 113967, ISSN 0956-5663, <https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.113967>
Thèse Clément Quintard