



Premiers succès

Malgré des avancées décisives, il reste encore du chemin à parcourir avant de voir apparaître sur le marché les premiers organoïdes sur puce. Les équipes du CEA explorent donc de nombreux thèmes de travail, à la fois en microfluidique et sur différents organes.

Si le CEA maîtrise la microfluidique classique, son couplage avec des organoïdes pose encore des questions techniques. Par exemple, très souvent, des sortes de micropiliers doivent être créés et implantés sur les puces pour guider le développement des cellules, piéger les organoïdes, etc. « C'est très difficile à maîtriser, tout au moins en matière de reproductibilité. Par ailleurs, il faut savoir sceller les puces sans fuite. Nous avons déjà atteint un palier en développant le procédé – gaufrage à chaud et scellement thermique à pression et température contrôlées – et avons beaucoup amélioré sa reproductibilité », affirme Fabrice Navarro. Autre grande direction : favoriser une approche modulaire. Autrement dit, au lieu de développer intégralement une nouvelle puce pour chaque application, utiliser au moins des briques communes, par exemple pour des composants comme les pompes, les compartiments de culture, les réservoirs, les capteurs, les connecteurs, etc. « C'est une démarche importante au sein du laboratoire, afin de pas avoir à créer un nouveau banc microfluidique à chaque fois. Nous essayons de standardiser des parties, comme par exemple celle qui favorise la vascularisation des organoïdes. Nous l'avons développée pour le pancréas mais elle peut s'appliquer à tout organoïde sphérique », rapporte-t-il.

Réussir la vascularisation sur puce

La vascularisation constitue en effet un autre thème transversal. Elle concerne d'ailleurs à la fois le support et l'organoïde puisque, dans l'idéal, il faut relier les « vaisseaux » de la puce, tapissés de cellules endothéliales, aux capillaires de l'organoïde lui-même... lorsqu'il en possède. Biomatériaux, facteurs chimiques, contraintes physiques

(différence de pression entre l'entrée et la sortie de la chambre de l'organoïde, par exemple) sont alors convoqués. « Nous nous sommes très vite attelés à la vascularisation des organoïdes sur puce, ce qui est à la pointe de l'état de l'art actuellement. Cette connexion permet d'apporter l'oxygène, les facteurs de croissance, les nutriments, etc. Et si l'on veut tester l'effet d'une molécule, l'apporter par le réseau vasculaire est beaucoup plus pertinent que simplement faire "trempier" l'organoïde ou le tissu dans une solution contenant cette drogue », affirme Jérôme Garin. Le tandem Irig-Leti peut d'ailleurs se targuer d'une belle réussite en la matière puisque, comme le souligne Xavier Gidrol, « nous arrivons à maintenir en vie pendant plus d'un mois un langerhanoïde vascularisé sur puce ».

Les débuts avec le pancréas

C'est par le pancréas que tout a commencé au CEA. Les équipes de l'Irig et du Leti travaillent sur les pathologies de cet organe depuis une décennie, en lien avec une unité du CHU de Grenoble dirigée par le diabétologue Pierre-Yves Benhamou. « Notre sujet de base est le cancer, et nous faisons des tumeurs de sein et de prostate. Nous avons commencé à travailler sur le pancréas à la demande du CEA car des spécialistes reconnus travaillent à l'hôpital de Grenoble, et que le cancer du pancréas est un enjeu clinique majeur. Or il est impossible de s'y consacrer sans s'intéresser aussi au diabète », se souvient Xavier Gidrol. Le pancréas est en effet un organe « double ». Sa majeure partie sécrète des sucs digestifs en direction du côlon. Ce tissu exocrine est le siège de la quasi-totalité des cancers du pancréas. Une autre partie (3% de la masse) est constituée d'unités endocrines →



Ci-contre

Cérébroïdes en culture (organoïde constitué de cellules du cerveau).