



À droite

Salle blanche du CEA-Leti, pour l'intégration de microcapteurs sur silicium.

La voie de l'industrialisation

Les équipes travaillent à lever les verrous techniques et biologiques en optimisant le choix des matériaux supports, en introduisant de la reproductibilité, en abaissant les futurs coûts de fabrication. Le marché annoncé est immense.

«*Ilya une dizaine d'années, mon laboratoire, qui développait des organoïdes de pancréas, et nos voisins technologues du Leti, qui faisaient des laboratoires sur puce, se sont naturellement rapprochés pour aller vers des organoïdes sur puce*», se rappelle Xavier Gidrol. L'anecdote résume toute l'originalité du CEA. «*Nous disposons de deux atouts. Une recherche fondamentale biologique très forte, avec l'Irig à Grenoble et l'institut de biologie François Jacob à Fontenay-aux-Roses, et notre capacité à développer et industrialiser des technologies provenant de l'histoire du Leti en microélectronique*», affirme Nadège Nief, en charge des partenariats industriels santé, au CEA-Leti.

Fiabiliser, reproduire

Industrialiser, cela signifie répondre à des exigences comme la reproductibilité, la fiabilité, la fabrication en série à bas coût, la facilité de transport et d'utilisation... «*Le silicone (PDMS) utilisé par les laboratoires vieillit mal et laisse passer l'oxygène, entre autres limitations. Nous travaillons sur des matériaux thermoplastiques de type COC, stables et compatibles avec une filière industrielle. Nous savons les assembler avec le verre ou le silicium. Nous l'avons déjà fait avec le pancréas, où nous sommes à l'état de l'art tant en biologie qu'en microfluidique. De plus, nous anticipons l'intégration de microcapteurs en silicium pour le monitoring*», explique ainsi Fabrice Navarro. L'instrumentation de ces puces par des microcapteurs en silicium, spécialité du Leti, sera en effet un pas décisif pour suivre les phénomènes biologiques au sein de l'organoïde, ou même simplement de déterminer sa viabilité.

Pour tout cela, le CEA s'appuie sur un outil développé grâce au financement du plan organoïdes sur puce : la plateforme

DM (dispositifs médicaux) de Grenoble. «*Nous avons investi massivement en matière d'équipements depuis deux ans. Nous disposons désormais d'une plateforme qui gère la quasi-totalité de la filière microfluidique du Leti, au sens large. Nous pouvons fabriquer les cartes, mais aussi fonctionnaliser les surfaces, installer des systèmes de capture, etc. Les dimensions chimique, microfluidique et biologique sont prises en compte dans un même lieu*», expose Patrice Caillat.

Une quinzaine de thèses en cours

Reste que l'enjeu n'est pas seulement de réaliser un objet satisfaisant, mais d'être capable de refaire le même autant de fois que nécessaire, bref, de le produire en série. «*Nous anticipons cela dès le début par le choix des matériaux et, c'est très important, des procédés d'assemblage. Au stade du laboratoire, nous travaillons avec différentes techniques pour faire du prototypage rapide : micro-usinage ou gaufrage à chaud. Mais dès que le design de la puce est figé, nous passons à la plasturgie industrielle. Nous réalisons un moule et injectons les matériaux, de manière à pouvoir faire des milliers de fois le même composant, au besoin*», explique Fabrice Navarro.

La démarche classique, qui consiste à créer des objets pour les besoins de la recherche puis, si l'un d'eux démontre un potentiel économique, reprendre à zéro son développement pour tenter de l'industrialiser, n'a pas sa place ici. «*Il faut se poser les bonnes questions dès le départ, en fonction de l'usage visé. Il s'agit de ne pas découpler la recherche fondamentale et la technologie amont des impératifs de la production. Si la puce est destinée à des usages de recherche, le PDMS peut être utilisé. Si on envisage un développement industriel à moyen ou long terme, on peut certes faire*



© A. Aubert / CEA

une première phase de validation avec le PDMS, mais il faudra très tôt envisager des matériaux standardisés et des capteurs», résume Nadège Nief.

Cette vision intégrée irrigue même l'ensemble des thèses financées dans le cadre de ce projet. Elles portent sur trois grands axes : les dispositifs technologiques, les systèmes biologiques issus de cellules souches et les capteurs. «*Les sujets sont très variés puisque nous plantons les graines de futurs projets. Néanmoins, ces thèses partagent une manière de faire commune. Il s'agit de pouvoir travailler ensemble, partager des connaissances génériques, des règles de conception des puces, éventuellement des capteurs s'ils sont pertinents pour plusieurs projets, etc. Dans le même esprit, deux ingénieurs sont affectés à la fabrication des prototypes pour les doctorants*», énumère Fabrice Navarro.

Un marché en émergence

Le CEA se met donc en ordre de marche, mais existe-t-il un marché et un tissu industriel pour ce genre de systèmes ? «*Seuls quelques organes sur puce sont actuellement*

commercialisés : le "poumon" d'Emulate, quelques autres pour la recherche de toxicité. En 2018, le marché représentait 30 millions de dollars mais il est en très forte croissance, de l'ordre de 25 % par an», répond Nadège Nief. Le segment le plus porteur à court terme, estime-t-elle, est le criblage pharmaceutique à haut débit. Il s'agira d'utiliser des organes ou organoïdes sur puce lors des tests d'efficacité et toxicité des futurs médicaments ou biomédicaments, à la place des modèles animaux. 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. «*Nous sommes capables de développer un objet jusqu'à un niveau de maturité pré-industriel (TRL 7), de faire de l'accompagnement, de produire des préséries, mais le CEA n'a pas vocation à devenir un producteur, à faire des séries commerciales. Nous*

« Pour la production commerciale, nous sommes actuellement à la recherche d'un équipementier apte à passer à la grande échelle. »

Nadège Nief, en charge des partenariats industriels santé, au CEA-Leti

sommes actuellement à la recherche d'un équipementier apte à passer à la grande échelle», révèle Nadège Nief. Quel que soit son (ou ses) partenaire(s), le CEA envisage deux grandes étapes de valorisation de ses avancées dans le domaine. D'abord viendront les supports microfluidiques, sans composante biologique, développés à façon pour l'industrie pharmaceutique ou des centres de recherche. À plus long terme, le CEA valorisera ensuite des organoïdes sur puce complets, avec leur composante biologique. ●

LEXIQUE

PDMS

Polydiméthylsiloxane.

COC

Copolymère de cyclo-oléfine.

Échelle TRL

Échelle de maturité industrielle d'un développement, allant de 1 à 9. Les niveaux 4 à 7 représentent le passage du concept au produit.