

Ontologie et état des lieux de la recherche sur les organoïdes en France

Jean-Luc Galzi

CNRS et université de Strasbourg

MÉDICAMENT : UNE INDUSTRIE STRATÉGIQUE POUR LA FRANCE

RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

3^e investisseur de recherche privée en France

92 essais cliniques en France en 2016, dont 2/3 environ sont initiés par les industries



4,5 Mds€ d'investissement en moyenne par an en recherche et développement (R&D)

EMPLOI

20 054

personnes travaillent sur les sites de R&D en France



98 690 emplois directs en 2015

290 000 emplois directs et indirects

ÉCONOMIE

2^e secteur exportateur français



25,4 Mds €

d'exportations en 2016

1,7 Mds €

d'économies nouvelles prélevées en 2016 sur le médicament pour l'Assurance maladie

+ de 40%

des économies de santé pour 15% seulement de la dépense

PRODUCTION

8 Mds de boîtes de médicaments produites en France par an pour le monde entier

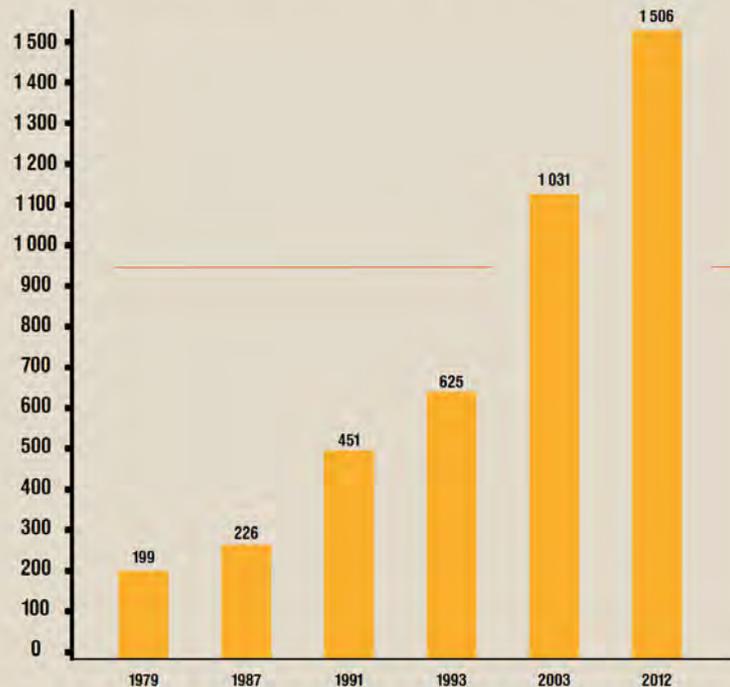
+ de 270 sites industriels dans toute la France

Source Leem

COÛT TOTAL DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE JUSQU'À SA MISE SUR LE MARCHÉ (EN MILLIONS DE \$, BASE 2011)

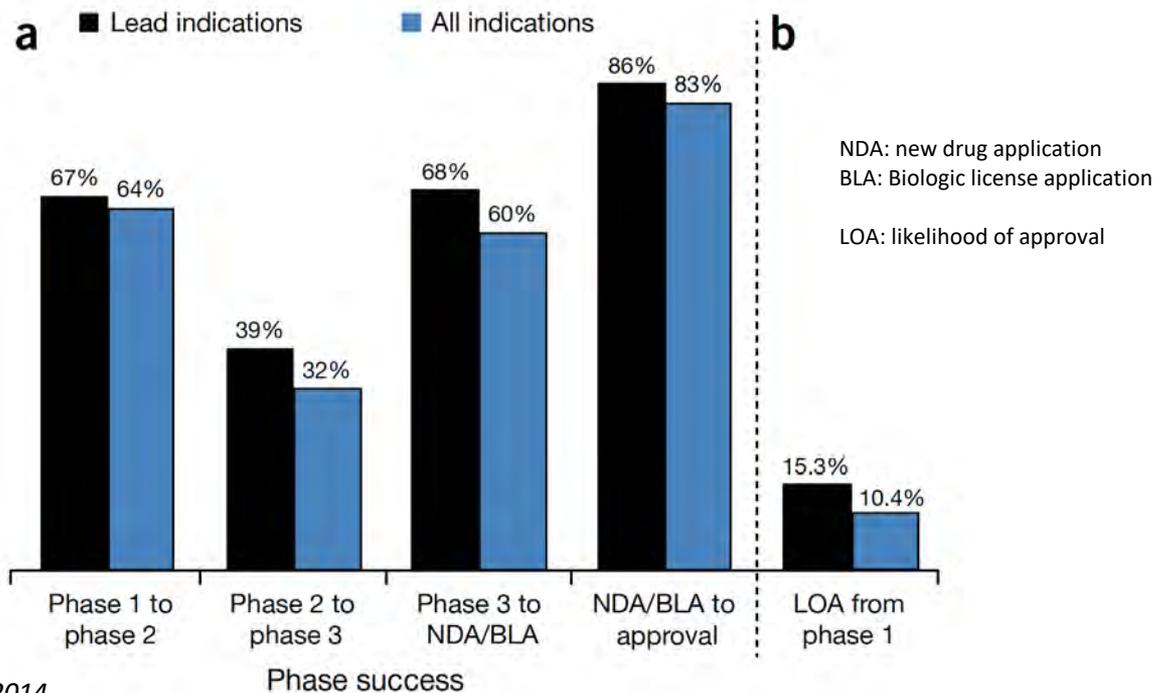
0,78 Mrd€

C'est le coût moyen de développement d'un médicament¹



Attrition importante

Taux de succès du développement d'un médicament



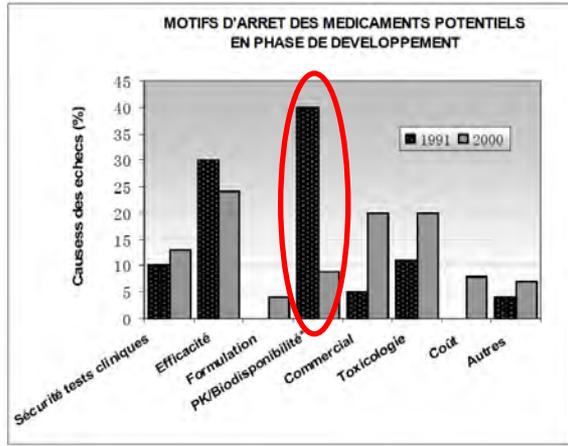
Hay et al. Nat Biotech 2014



R&D des compagnies pharmaceutiques :

Ruptures et mutations

1990 -> 2000



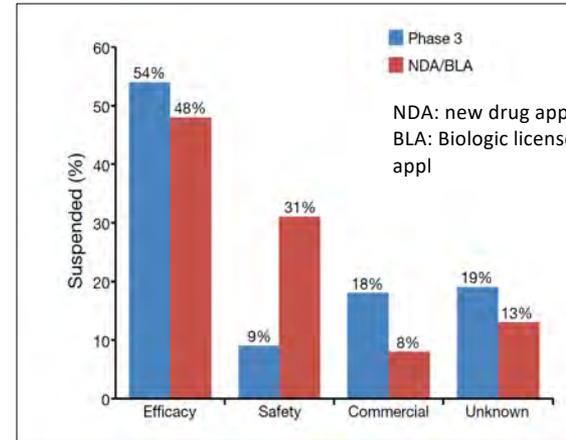
2008, Nelly Weinmann

Physicochimie des molécules

Règles de Lipinski (2001) (MW, LogP, accept-donneur liaison...)

Règle des 3/75 (2015) (LogP/TSA)

2010-2015



2014, Michael Hay, Nat Biotech 2014

Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

Courtney Davis,¹ Huseyin Naci,² Evrim Gurpinar,² Elita Poplavska,³ Ashlyn Pinto,² Ajay Aggarwal^{4,5}

ABSTRACT

OBJECTIVE

To determine the availability of data on overall survival and quality of life benefits of cancer drugs approved in Europe.

Design

Retrospective cohort study.

Setting

Publicly accessible regulatory and scientific reports on cancer approvals by the European Medicines Agency (EMA) from 2009 to 2013.

Main outcome measures

WHAT THIS STUDY ADDS

Most new oncology drugs authorised by the EMA in 2009-13 came onto the market without clear evidence that they improved the quality or quantity of patients' lives

After market entry, cancer drugs rarely show benefits on overall survival or quality of life in randomised trials

When survival gains over available treatment alternatives are shown, they are not always clinically meaningful

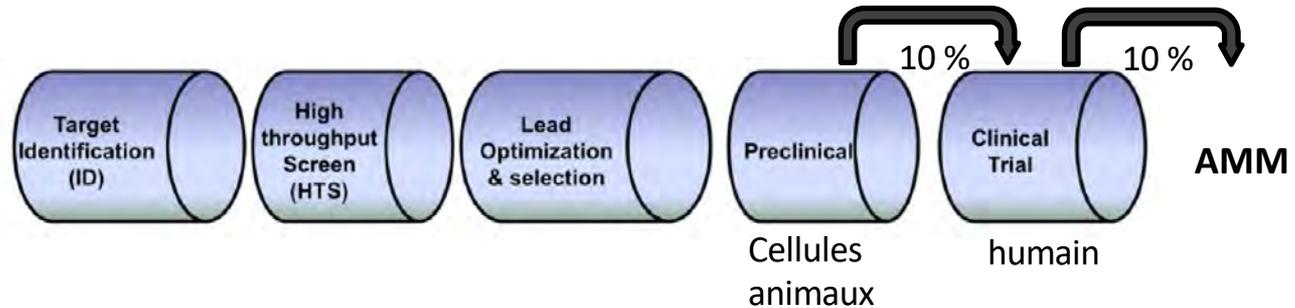
thebmj | *BMJ* 2017;359:j4530 | doi:10.1136/bmj.j4530

Etude sur 48 cancers et 68 indications.

Augmentation d'espérance de vie dans 35% des études / durée de l'augmentation de 1 à 6 mois (valeur moyenne 2,7 mois)

Augmentation de la qualité de vie dans 10% des études

A la recherche de modèles prédictifs pour le médicament: Sphéroïdes, organoïdes, organ-on-chip, human-on-chip

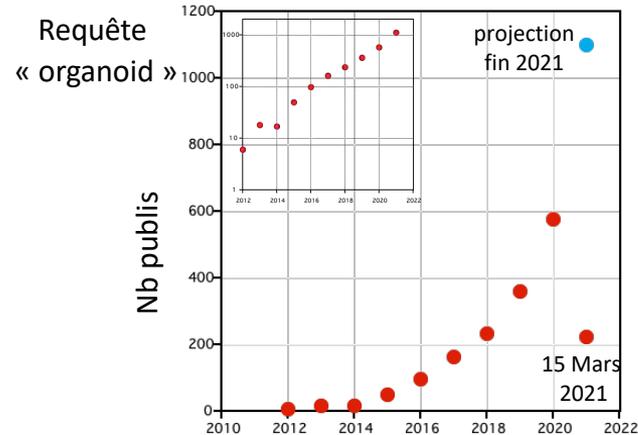


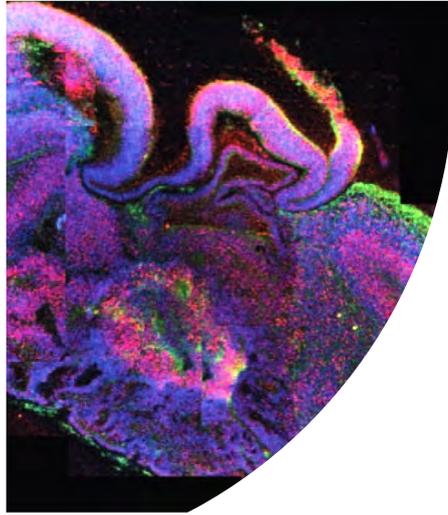
-> modèles humains, 3R

Cellules primaires,
Cellules souches



Organoïdes, organs-on-chip





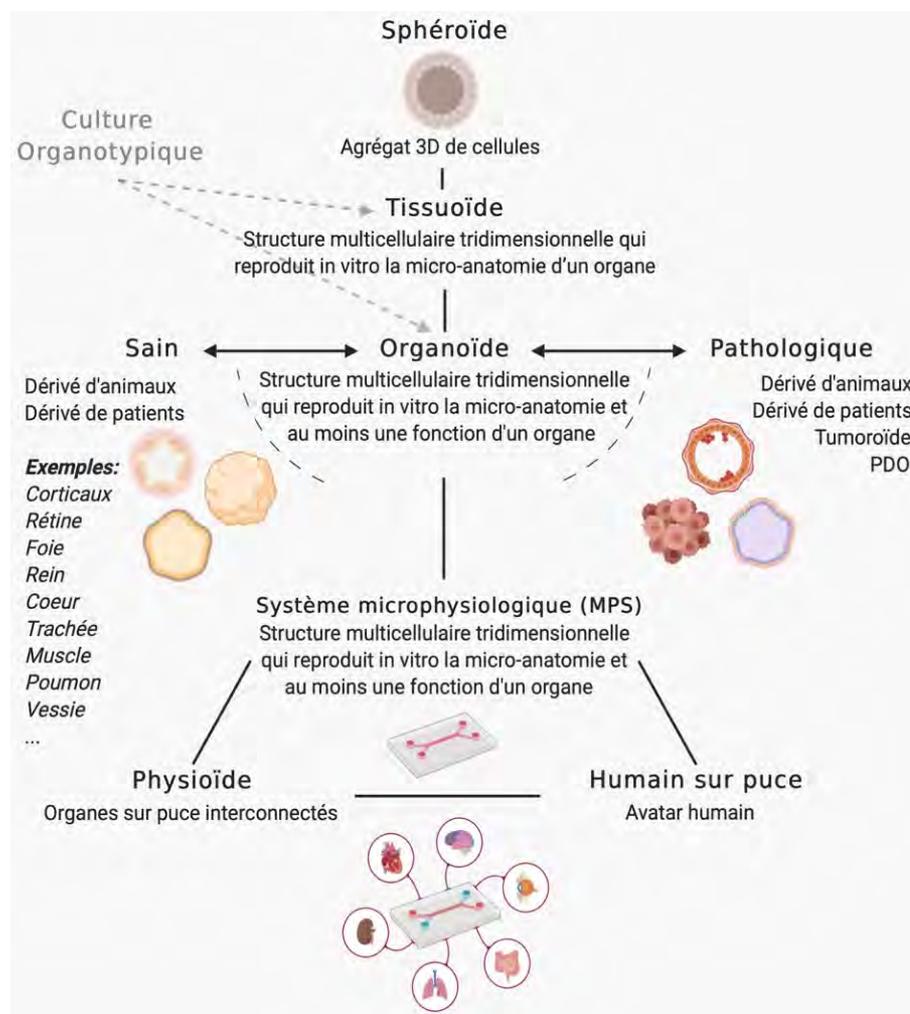
Sémantique

- Les organoïdes sont issus de la recherche dans 3 domaines: celui des **cellules souches**, celui de **l'ingénierie des cultures** de cellules et celui de la **recherche sur le développement**
- Un **organoïde** est un système biologique autoorganisé en trois dimensions récapitulant la structure et les types cellulaires des organes concernés ainsi que certaines de leurs fonctions
- Ils sont destinés à **modéliser** le vivant (développement, pathologies, réponses aux traitements, toxicologie) pour les **médecines** de précision et régénérative en complémentarité avec **l'expérimentation animale**

Ontologie des Organoïdes

78 organes
chez l'homme

> 80 chez la femme

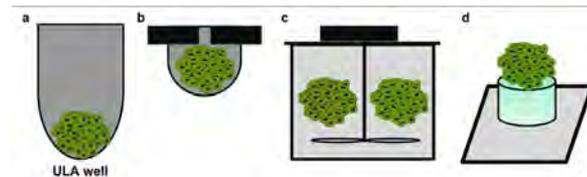
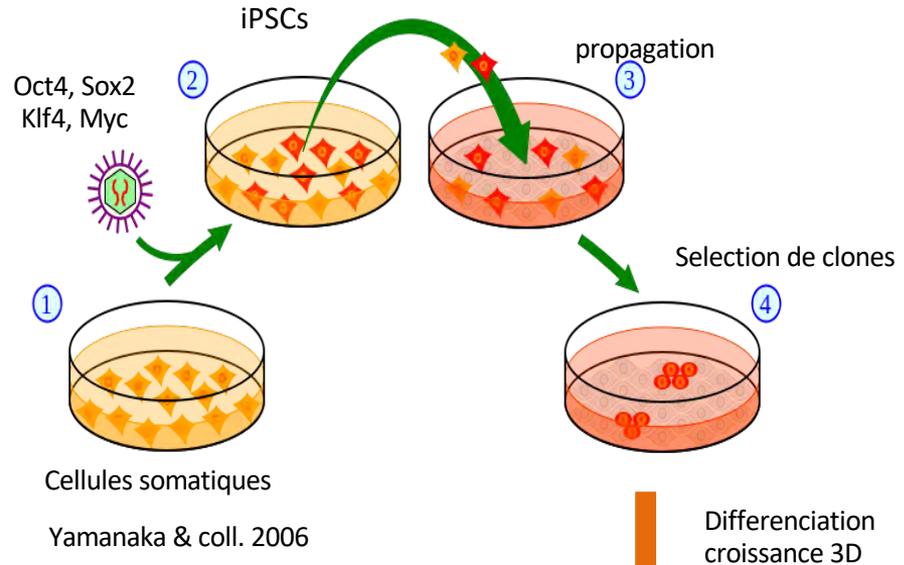


Méthodes d'obtention

PSCs, - ESCs, iPSCs,
ASCs,
MSCs,
cellules primaires,
cellules somatiques,
cellules cancéreuses,
....

~~C-myc~~ -> Glis1 or valproic acid (iHDAC)

Sox2 -> BIX-01294 (iHMT)



Picollet-D'hahan et al
Trends Biotechnol 2017

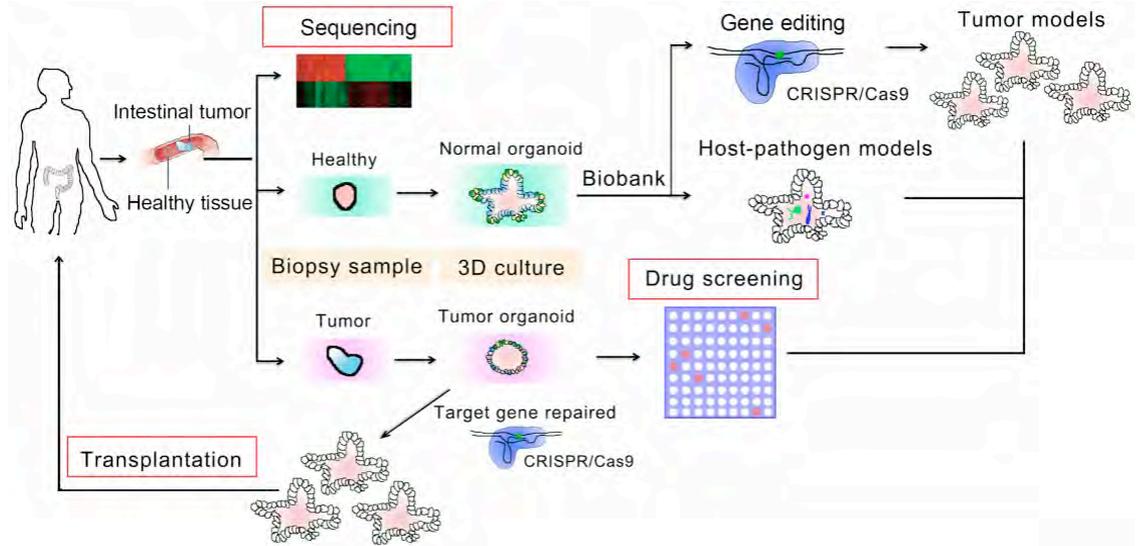
Usage et utilisation des organoïdes

Modèles d'études

Développement
Pathologie,
Relation hôte-pathogène

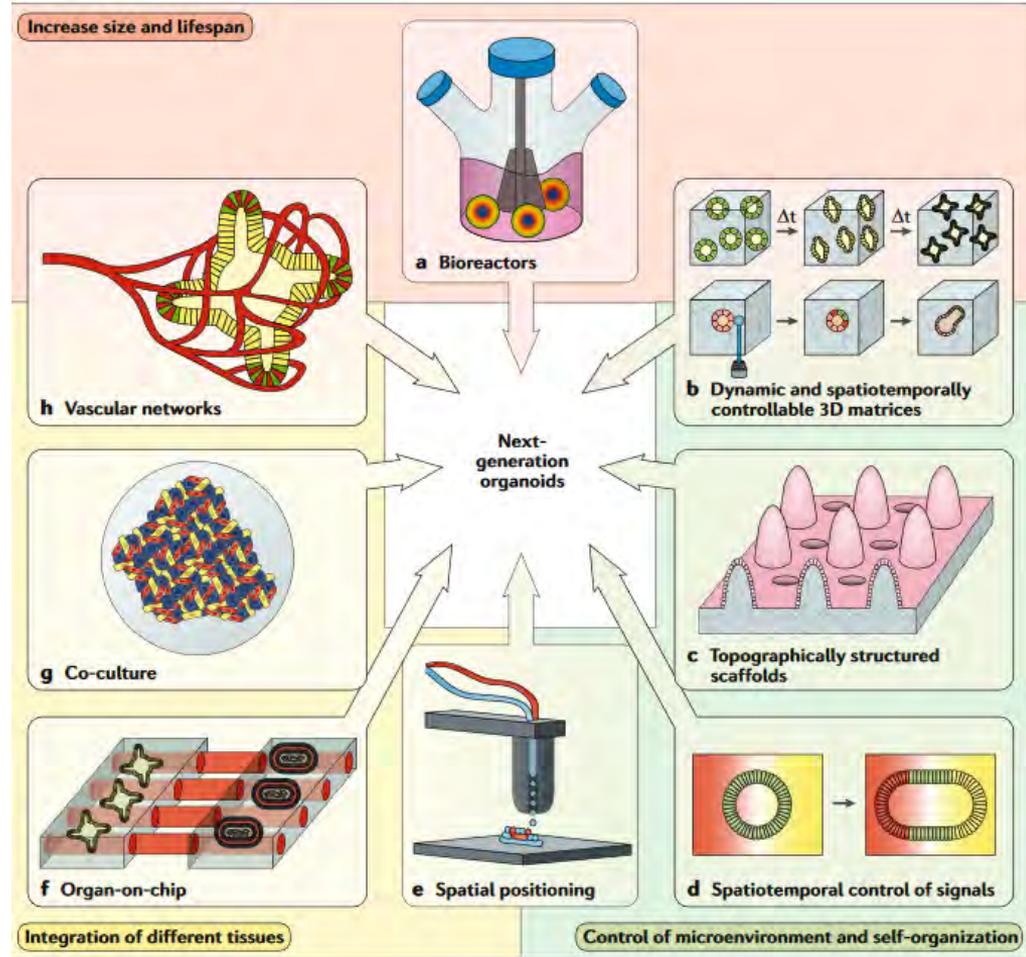
Support de Criblage
screening,
toxicité,
métabolisme,
PK...

Médecine personnalisée
MICI,
cerveau,
peau, ...



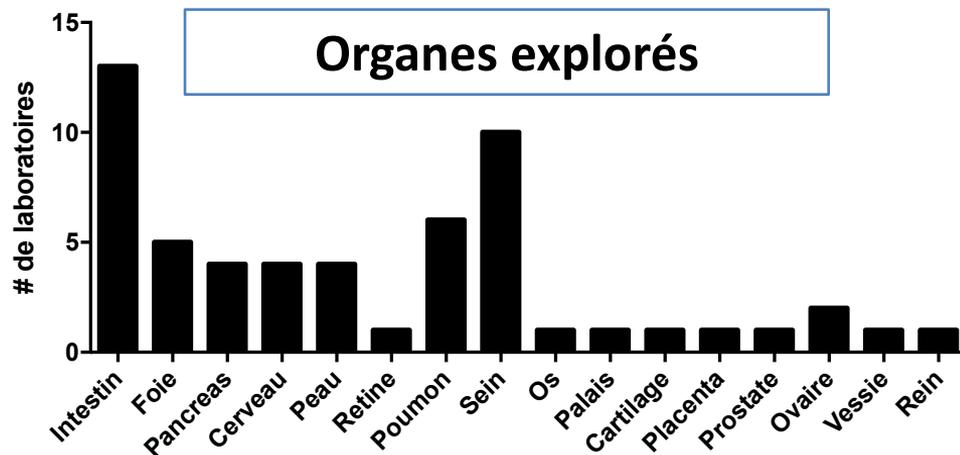
Défis du domaine

- Complexité tissulaire
 - Immunité
 - Vascularisation
 - Innervation
- Interconnexions tissulaires
 - Cocultures
 - Systèmes microphysiologiques
- Structures 3D
- Echelle
 - Miniaturisation (criblage)
 - Bioréacteurs (production)
- Contrôle et suivi spatio-temporels
- Qualité
 - Matériel d'origine
 - Reproductibilité / Répétabilité
- Ethique et intégrité
- Formation
- Dissémination, transfert de technologie



Recherche : GDR Organoides

- **Générer : création de nouveaux instruments**
 - Cellules souches
 - Modèles physiologiques et pathologiques
 - Bioproduction
 - Recherche fondamentale (Développement, Immunologie, Infectiologie...)
- **Caractériser : validation des modèles**
 - Structure : imagerie
 - Biologie : approches « Omics »
 - Fonction : analyses multiparamétriques
- **Intégrer : complexification des modèles**
 - Matrices, systèmes de culture
 - Miniaturisation
 - Microfluidique
- **Exploiter : valorisation des innovations**
 - Réseau de plateformes
 - Interactions public/privé pour structurer le domaine

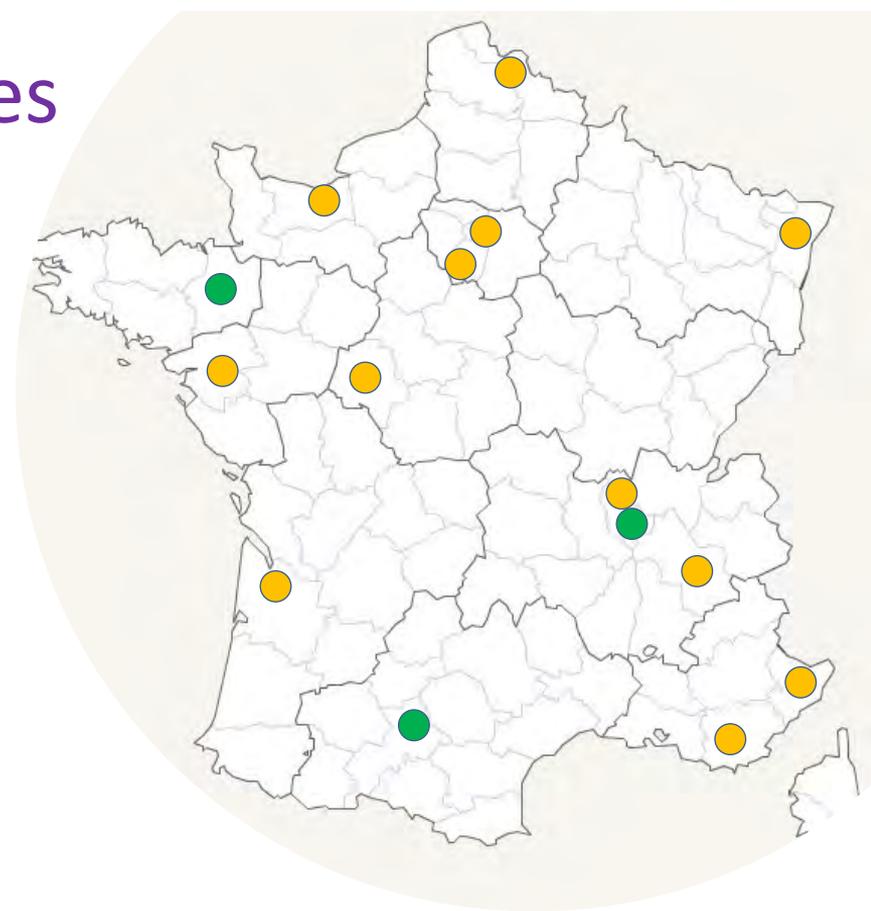


enquête 2018-19 : 96 équipes contactées / 43 réponses / 34 équipes souhaitent participer à un réseau / 13 équipes développent une activité plateforme

-> **création en janvier 2021** (INSB, INSIS, INC)
(directeur Vincent Flacher - v.flacher@ibmc-cnrs.unistra.fr)

Un réseau de plateformes

- Lyon (cerveau)
Rennes et Nantes (foie)
Toulouse (intestin – vessie)
- Grenoble (tumeurs)
Lille et Caen (mammaire, ovaire)
Bordeaux (vasculaire / pancréas)
Jouy en Josas (autres espèces)
Lyon (poumon)
Paris (cerveau)
Strasbourg (peau)
Tours (autres espèces)
Marseille et Nice (epithélia)



Directrice: Nathalie Vergnolle (Toulouse)

Un réseau de plateformes

Les plateformes postulantes déposent un dossier auprès d'IBiSa

Charte IBISA:

- Ouverture
- Tarification
- Processus qualité

Mise en place d'un CRB (centre de ressources biologiques):

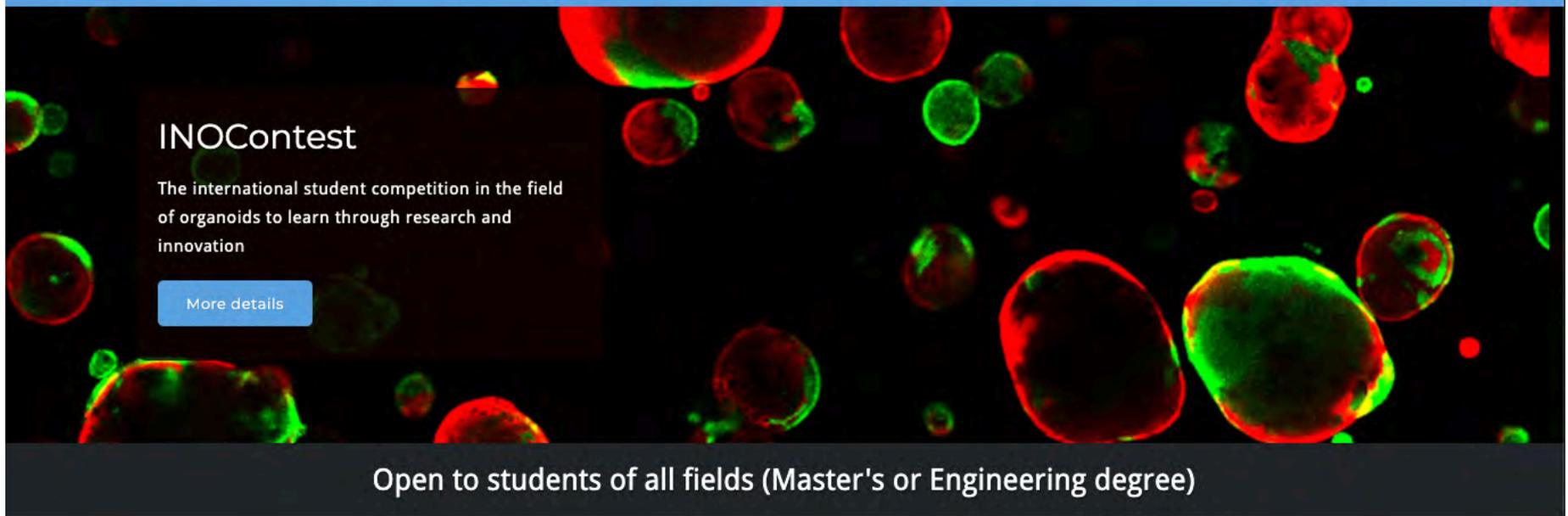
- Consentement des donneurs (recherche, valorisation ...)
- Négociations locales pour l'hébergement (organoïdes près des laboratoires)
- Expertise pour l'exploitation (domaine de validité)
- Retour concret vers les actionnaires (collaborations ou prestations payantes)

Intégrité scientifique et éthique: le projet européen Hybrida

Participant no.	Participant organisation name	Country
1 (Coord.)	University of Oslo (UiO)	Norway (NO)
2	National Technical University of Athens (NTUA)	Greece (GR)
3	University of Manchester (UoM)	United Kingdom (UK)
4	Université Catholique de Louvain (UCL)	Belgium (BE)
5	Aarhus University (AU)	Denmark (DK)
6	Pontifical Academy for Life (PAL)	Italy (IT)
7	Leiden University Medical Center (LUMC)	The Netherlands ()
8	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)	France (FR)

8 objectifs dont:

- Etat légal et moral des organoïdes
- Protocoles et règles de conduites dans l'usage des organoïdes
- Code de conduite responsable
- Propositions spécifiques liées aux organoïdes



INOContest

The international student competition in the field of organoids to learn through research and innovation

[More details](#)

Open to students of all fields (Master's or Engineering degree)

Registration is open

1ere edition: 2019

Assemble a group of students (Master's or Engineering degree) and [register now](#)

Former

École thématique

Strasbourg

De la culture 3D à l'organoïde :
une recherche pluridisciplinaire

Du 13 au 17 septembre 2021

Inscription : <https://www.azur-colloque.fr/dr10/inscription/fr>

Centre Saint Thomas



Merci pour votre attention