



# Livre Blanc 2025

## de la Filière Française des Organoïdes et Organes sur Puce (F3OCI)

Elaboré dans le cadre du projet 14 du nouveau Contrat du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS)

### Contributeurs par ordre alphabétique :

M. Anquetin (Air Liquide), Y. Arlot (CNRS Rennes), D. Bagnard (ESBS Strasbourg), A. Bottacci (CDSA/CERIC, U. Aix Marseille), N. Castoldi (Hôtel Dieu AP-HP), J. Cramer (Cherry Biotech), L. David (INSERM Nantes), C. De Montigny (BioValley France), M. Durand (BioHive), E. Filaire (Groupe ICARE), J.D. Guitton (BioValley France), T. Honegger (NETRI), V. Kaltsatos (CEVA), S. Lelièvre (Institut de Cancérologie de l'Ouest), B. Maisonneuve (NETRI), T. Petreus (NETRI), L. Poulain (INSERM U. Caen, CLCC F. Baclesse), M. Rieucau (CNRS), J. Rontard (NETRI), G. Ronteix (Orakl Oncology), S. Roux (NETRI), C. Tallec (Biolabs Hôtel Dieu),

### Citations et Interviews (par ordre de citation)

M. Head et M. Klinger (Amgen), M. Lutolf (IHB Roche), S. Lopez-Lastra (Owkin), H. Ben Brahim (One Biosciences), A. Claperon (Ipsen), F. Revah (Généthon), C. Martinat (I-Stem), T. Honegger (NETRI), G. Mottet (Sanofi), J. Baptista (DeepLife), L. Poulain (Unicancer), P. Rinaudo (ADLIN)

### Remerciements pour relecture, suggestions et commentaires:

Experts du CEA (IRIG & LETI). Pilotes du PEPR MED-OOC, APRS.

Ce livre blanc est édité par la Filière Française des Organoïdes et Organes sur puce co-pilotée par BioValley France et NETRI pour France Biotech, en collaboration avec le CNRS, le CEA, CEVA, ICARE, l'INSERM.



## Table des matières

1	Résumé.....	4
2	Introduction .....	8
3	État de l'art des organoïdes et organes sur puce (O&OoCs) .....	11
3.1	Organoïdes : La modélisation des tissus humains .....	11
3.2	Organes sur puce : Vers des systèmes physiologiques en miniature.....	12
3.3	Applications et bénéfices .....	14
4	Etat des lieux de l'accès aux cellules/organoïdes.....	17
4.1	Réglementation et éthique liées à l'accès aux prélèvements biologiques.....	17
4.2	Identification des ressources biologiques.....	18
4.3	Identification des besoins des utilisateurs .....	20
4.4	Modalités d'accès aux cellules et organoïdes .....	20
4.5	Intégration des données cliniques associées .....	21
4.6	Conclusion.....	22
5	Contexte international .....	24
5.1	États-Unis : Un leadership technologique consolidé mais sous tension .....	24
5.2	Asie : Une montée en puissance rapide, entre ambitions et tensions éthiques .....	24
5.3	Europe : une innovation dynamique.....	25
6	Focus sur ces nouvelles technologies en France .....	29
6.1	Recensement des acteurs français .....	29
6.2	Panorama des projets en France des organoïdes et OoCs.....	32
7	Volet économique, éléments de marché international .....	51
8	Etat des lieux de l'acceptation réglementaire et normative .....	55
8.1	Aux Etats-Unis .....	55
8.2	En Europe.....	55
9	Le concept « One health » .....	62
10	Formations existantes et recommandations .....	65
10.1	L'importance d'une montée en compétence .....	65
10.2	Constat.....	65
10.3	Préconisations pour la formation initiale et continue sur O&OoC .....	66
11	Recommandations futures : ouverture sur la vision commune du développement de la filière	70
12	ANNEXES .....	76



## 1 RESUME

Au croisement de la médecine régénérative et de la médecine de précision, un changement profond s'amorce. Ces deux approches, porteuses d'immenses promesses pour les patients comme pour la recherche, nécessitent des modèles biologiques capables de refléter fidèlement la complexité des tissus et des organismes.

Pourtant, les modèles aujourd'hui les plus utilisés restent soit trop simplifiés, soit fondés sur l'expérimentation animale. Ces derniers, bien qu'ils aient joué un rôle historique central, présentent des limites scientifiques et suscitent des questionnements éthiques croissants qui appellent à réduire, voire à remplacer leur emploi.

Au cours de la dernière décennie, de nouveaux modèles biologiques *in vitro* permettant de reproduire certaines caractéristiques de la physiologie et de pathologies d'organismes d'intérêt — humain en médecine, animal en santé vétérinaire — ont émergé. En s'appuyant sur des cellules issues de ces organismes ils offrent une complexité et une pertinence inédites.

Des sphéroïdes aux organoïdes puis aux organes sur puce (O&OoCs), ces nouvelles technologies révolutionnent aujourd'hui en profondeur l'ensemble de la chaîne de la recherche et du développement en pharmacologie et représentent un saut technologique majeur dans la modélisation des tissus (Mottet et al., 2025).

Ces modèles tridimensionnels, qui tentent de s'approcher au plus près de la structure et de la fonction des organes, ouvrent des perspectives importantes pour la recherche biomédicale, le développement de traitements personnalisés, la modélisation des pathologies et des altérations des réseaux de signalisation intracellulaires impliquées. Un autre segment très porteur est celui du développement de nouveaux médicaments incluant l'identification de nouvelles cibles, le criblage de banques de molécules à visées thérapeutiques, l'évaluation de leur efficacité sur les modèles d'intérêt et l'évaluation de leur toxicité.

Le développement et l'utilisation de modèles concernent un nombre important d'acteurs incluant des laboratoires académiques, le secteur de la médecine, les sociétés pharmaceutiques, en passant également par les start-ups, l'écosystème industriel avec les sociétés de recherche contractuelle (CRO) et les agences d'évaluation. Ces modèles sont également utilisés dans d'autres domaines tels que la cosmétique, les dispositifs médicaux, la médecine vétérinaire, l'agronomie ou encore la chimie. En offrant une meilleure prédictibilité, ces nouveaux modèles biomimétiques humains (ou animaux) permettent également de répondre aux enjeux sociaux et éthiques concernant la place et l'utilisation des animaux dans la recherche biomédicale.

La médecine personnalisée prédictive et la médecine régénératrice sont également des domaines à fort impact potentiel pour les patients. Pourtant, malgré les immenses promesses, pour les patients comme pour la recherche, qu'apportent ces technologies elles rencontrent encore des verrous techniques, réglementaires et éthiques freinant leur large adoption.

Même si la France dispose d'atouts importants (filière de recherche et de soins structurée, politique de site, programme et équipements prioritaires de recherche (PEPR) national fédérateur MED-OOC), la filière fait face à des défis complexes. En effet, comme les États-Unis et l'Asie, la France et l'Europe se trouvent à un carrefour stratégique où la compétitivité mondiale dépend de la capacité des acteurs institutionnels, industriels et réglementaires à prendre des maintenant des décisions structurantes. Cela concerne notamment la qualité et l'offre d'organoïdes et d'organes

sur puce (OoCs) et de données de santé, ainsi que les règles d'accès, de traitement et de standardisation, qui seront le socle de la performance de la filière dans les années à venir.

Il reste aussi à valider et rendre transférables aux patients les études menées sur les organoïdes et les OoCs pour en faire de véritables outils d'aide à la décision (par exemple en matière de d'efficacité ou de toxicité), assurer l'interopérabilité des modèles et des données (pour faciliter leur exploitation, leur parallélisation et leur enrichissement) et garantir leur multimodalité (afin de les rendre encore plus pertinents).

Les agences du médicament américaine (*Food and Drug Administration [FDA]*) et européenne (*European Medicines Agency [EMA]*) ont classifié les organoïdes et OoCs comme des nouvelles approches méthodologiques, *new approach methodologies* (NAMS). Ces mêmes institutions (FDA Modernization Act 2.0, 29 décembre 2022 ; FDA Modernization Act 3.0, 6 février 2024) ont ouvert la porte à leur utilisation. En effet, la FDA Modernization Act 2.0 supprime l'obligation d'effectuer des essais précliniques sur des animaux rongeurs et non rongeurs dans le cadre du développement de médicaments pharmaceutiques. La loi de modernisation 3.0 de la FDA exige l'établissement d'une nouvelle norme pour le développement préclinique, qui encourage notamment l'utilisation de modèles animaux alternatifs et d'autres méthodes d'essai non cliniques. Par ailleurs le 1er Mai 2025, le NIH adopte une nouvelle initiative visant à développer la science innovante basée sur l'homme tout en réduisant l'utilisation d'animaux dans la recherche. Notamment en créant le Bureau de l'innovation, de la validation et de l'application de la recherche (ORIVA) au sein du Bureau du directeur des NIH. Et enfin le 25 septembre 2025, le NIH annonce la création du premier centre dédié au développement d'organoides afin de réduire la dépendance aux modèles animaux. Le Centre de modélisation standardisée des organoïdes a pour objectif de produire des protocoles standardisés pour la recherche sur les organoïdes, afin de relever les défis liés à la reproductibilité. Il s'agit d'un tournant majeur dans le paysage normatif.

Enfin, la complexité et la multidisciplinarité des organoïdes et OoCs nécessitent une approche de formation complète (initiale et continue), évolutive et répondant aux exigences Qualiopi.

Après une réflexion qui se veut exhaustive au moment de sa rédaction ce livre blanc propose neuf axes de travail clés pour positionner la France comme un acteur de premier plan dans le domaine des organoïdes et des organes sur puce. Ces recommandations visent à structurer la filière, créer un cadre réglementaire et industriel robuste, favoriser les partenariats, sécuriser les ressources et garantir une influence internationale durable.

- 1. Favoriser l'adoption par des cas d'usage apportant des preuves de concept et permettant la démonstration de la valeur des organoïdes et OoCs .**
- 2. Transférer et Industrialiser les technologies.**
- 3. Sécuriser la ressource cellulaire.**
- 4. Créer un cadre de qualification réglementaire français et européen**
- 5. Déployer qualité et standards.**
- 6. Développer les partenariats public-privé.**

7. Structurer et financer durablement la filière et créer un centre national des méthodes alternatives.
8. Former.
9. Structurer une gouvernance et gagner une influence internationale



## 2 INTRODUCTION

Au cours des quinze dernières années, les organoïdes et les OoCs se sont progressivement imposés comme des technologies de rupture porteuses de nombreuses avancées dans le domaine de la recherche biomédicale.

Ces systèmes biomimétiques, en reproduisant de manière contrôlée certaines fonctions physiologiques essentielles des tissus et organes humains, inaugurent une nouvelle étape dans les sciences biomédicales.

Ils constituent, d'une part, des modèles expérimentaux plus représentatifs de la physiologie ou physiopathologie humaine permettant d'élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents aux pathologies humaines ; d'autre part, ils ouvrent des perspectives inédites pour le criblage, l'optimisation et l'évaluation préclinique de candidats thérapeutiques ainsi que pour la médecine personnalisée. Plus fondamentalement encore, ces technologies contribuent à redéfinir les modalités de l'innovation en santé, en favorisant l'émergence d'approches intégratives situées à l'interface entre recherche fondamentale, ingénierie translationnelle et utilisation clinique.

La création de la Filière Française des Organoïdes et Organes-sur-puces (F3OCI<sup>1</sup>), dans le cadre du Projet 14: Dynamiser et structurer la filière de la recherche préclinique en France, du Contrat Stratégique de Filière (CSF ITF), copiloté par BioValley France<sup>2</sup> (pôle de compétitivité Grand Est) et NETRI<sup>3</sup> pour France Biotech<sup>4</sup> (associations indépendante qui fédère les entrepreneurs de l'innovation dans la santé et leurs partenaires experts), répond à une ambition claire : **fédérer les forces vives de la recherche académique, de l'industrie, des start-ups et des institutions publiques afin de structurer, déployer et renforcer une filière économique émergente mais déjà stratégique.**

La France possède un patrimoine scientifique riche, des infrastructures de pointe et une volonté politique affirmée de consolider son autonomie sanitaire. Le financement d'un projet national sur le sujet dans le cadre de France 2030 (PEPR MED-OOC), dont la mission est de supporter et structurer une recherche académique d'excellence, s'avère dans ce contexte une opportunité majeure pouvant contribuer significativement à la stratégie nationale.

L'ambition de cette structuration a un objectif clair :

**Pour transformer cet avantage en leadership reconnu sur la scène internationale, il est indispensable aujourd'hui de tracer une route stratégique associant tutelles publiques, industriels, chercheurs et décideurs politiques. Dans ce but, l'ambition de ce livre blanc est de proposer un document de référence s'adressant à toutes les communautés impliquées.**

**Ainsi, ce texte incarne une vision collective et une feuille de route pour l'avenir.**

<sup>1</sup> <https://f3oci.fr/>

<sup>2</sup> <https://www.biovalley-france.com/fr>

<sup>3</sup> <https://www.netri.com>

<sup>4</sup> <https://france-biotech.fr/>

Au fil des chapitres, nous rappellerons dans un premier temps ce que recouvrent ces technologies et les usages pilotes notamment en oncologie, en neurologie et en immunologie.

Dans un deuxième temps, une analyse des dynamiques économiques, à la lumière des plus récentes études de marché à savoir : croissance attendue du secteur, indications thérapeutiques prioritaires, niveaux d'investissement et positionnement de la France par rapport à ses voisins européens, à l'Asie et aux États-Unis, sera proposée. Un premier document traitant des Organoïdes, organes et données de santé, co-écrit avec Biolabs Hôtel-Dieu, Orakl Oncology et Biovalley France et dont certains éléments ont été repris dans ce présent livre blanc a permis de recueillir l'avis et le point de vue de nombreux acteurs sur leur intérêt pour ces nouvelles technologies. Les interviews sont disponibles sous la rubrique "regards croisés " en annexe 1.

La filière française dans le contexte mondial sera ensuite replacée. En effet, si l'initiative nationale s'appuie sur plusieurs projets structurants nationaux et sur une dynamique stratégique européenne, elle doit s'articuler avec de nombreuses actions déjà lancées en Amérique du Nord et en Asie. Cette mise en perspective est essentielle pour comprendre les opportunités, mais aussi les risques d'un décrochage technologique.

Un premier panorama des acteurs français viendra ensuite illustrer la diversité des expertises nationales : laboratoires académiques, start-ups innovantes, industriels pharmaceutiques, fournisseurs de technologies et structures de formation. Ce maillage constitue la force de la France, mais il doit être amplement structuré et surtout soutenu pour gagner en visibilité et en efficacité.

L'accès aux ressources biologiques, et notamment aux cellules et organoïdes, sera également abordé à travers les initiatives nationales. De même, nous restituons les résultats du projet « Maturité », qui éclaire le chemin restant à parcourir pour transformer les preuves de concept en standards industriels.

L'acceptation réglementaire, tant au niveau français qu'Européen, fera l'objet d'une analyse approfondie, car elle conditionne le déploiement de ces outils dans les processus de Recherche et Développement (R&D) et dans les pratiques biomédicales.

Il en est de même pour l'aspect formation initiale et continue, point capital pour le déploiement et l'utilisation de ces nouvelles technologies.

Enfin, nous ouvrirons des perspectives plus larges : la contribution des O&OoCs au paradigme One Health, leur potentiel de recherche translationnelle entre modèles animaux et humains, ainsi que les besoins en formation pour préparer les talents de demain.

Au-delà du constat, ce livre blanc porte une conviction : la France peut et doit devenir un acteur de premier plan dans le domaine des organoïdes et des organes-sur-puces. Pour cela, il nous faut bâtir une vision commune et des recommandations claires autour de trois piliers : l'excellence scientifique et technologique, la souveraineté et la compétitivité économique, l'éthique et la durabilité.

**Ce document est une invitation à l'action. Il marque une étape décisive pour transformer un potentiel immense en bénéfices concrets pour la santé humaine, animale et environnementale.**



## 3 ÉTAT DE L'ART DES ORGANOÏDES ET ORGANES SUR PUCE (O&OoCs)

### 3.1 Organoïdes : La modélisation des tissus humains

Le nombre de publications sur les organoïdes est passé d'environ 466 par an en 2016 à plus de 3131 en 2025 (données Pubmed), montrant l'essor rapide de ce domaine.

Les organoïdes sont des structures tridimensionnelles pouvant être générées à partir de cellules souches humaines pluripotentes (induites (iPSC) ou embryonnaires (ES)), ou de cellules de cellules souches multipotentes d'origine somatique, capables de reproduire des fonctions spécifiques d'organes comme le cerveau, le foie, les intestins, les reins, la peau, ou bien encore à partir de cellules tumorales primaires.

En effet, la structure et la fonctionnalité des organoïdes reflètent, tout en étant plus proche d'un état embryonnaire que d'un état adulte, les propriétés biochimiques ou moléculaires spécifiques des tissus d'origine, sains ou pathologiques, par leur architecture globale, la distribution de différents types de cellules différencierées et au moins une de leurs fonctions tissulaires et cellulaires spécifiques (Werner et al., 2016).

De nombreux critères biochimiques, moléculaires et physiologiques ont également encouragé l'utilisation d'organoïdes dérivés de tumeurs, comme modèles des cancers ou dans le cadre de la médecine dite de précision, puisqu'ils sont issus directement des patients et ne font plus appel aux systèmes hétérologues (souris/homme), inconvénient majeur de l'utilisation des modèles animaux. Ainsi, les organoïdes tumoraux, parfois appelés tumoroïdes, dérivés des patients (« *patient-derived tumor organoids* », PDO) constituent des avatars plus ou moins complexes des tumeurs dont ils sont issus. Ils sont le plus souvent préparés à partir de tumeurs primaires dissociées et plus rarement à partir de cellules souches primaires (Alzeeb et al., 2022). Ces organoïdes dérivés de tumeurs trouvent leur application à la fois dans la recherche fondamentale, le criblage de banque de molécules thérapeutiques potentielles, la validation préclinique de nouvelles stratégies thérapeutiques, et enfin la prédiction de la réponse clinique aux traitements en vue de l'orientation de la décision thérapeutique vers l'option la plus adaptée aux patient(e)s concerné(e)s (oncologie de précision) (Thorel et al. 2024), même si un certain nombre de verrous technologiques restent encore à lever.

Les organoïdes sont ainsi appelés à jouer un rôle clé dans trois domaines prioritaires :

- À court terme : **Dérisquer et accélérer la phase préclinique tardive**, avec de fortes perspectives pour l'identification de biomarqueurs et une meilleure stratification des patients et pour l'évaluation de la toxicité (en particulier en oncologie), .
- À moyen terme : **Contribuer à l'ensemble du développement préclinique**, notamment pour comprendre les mécanismes d'action et identifier les cibles thérapeutiques.
- À long terme : **Favoriser le développement de la médecine personnalisée et également la médecine régénératrice.**

Plus largement, la **complexification des organoïdes** constitue un domaine de recherche en plein essor. Elle repose sur l'introduction de nouvelles populations cellulaires ou sur l'assemblage de plusieurs organoïdes, donnant naissance au concept d'**« assembloïdes »** — des systèmes

auto-organisés résultant de l'intégration de multiples organoïdes ou types cellulaires distincts (Onesto, Kim & Pasca, 2024).

### Points critiques

En lançant la fédération de la filière organoïdes, la France a l'opportunité de consolider des biobanques réunissant différents profils ethniques, âges, sexes et états de santé, pour un ensemble varié d'aires thérapeutiques. Cette diversité renforcera la représentativité de la population humaine et constituera un atout collectif. Grâce à ces modèles multiples, les biais observés dans les essais cliniques traditionnels (souvent liés à des critères d'inclusion stricts) pourront être réduits.

Néanmoins, il serait important de mener des études rétrospectives pour mesurer la prédictivité des organoïdes par rapport aux modèles *in vivo* et voire même par rapport à des données cliniques, qui devraient permettre de renforcer la confiance dans la fiabilité de ces modèles. Par ailleurs, bien que les organoïdes soient basés sur une technologie récente, leur développement très décentralisé dans les laboratoires et les startups complique encore leur montée en puissance. Leur utilisation est également très coûteuse par rapport aux lignées cellulaires classiques.

Un autre point à éclaircir concerne les modalités contractuelles permettant l'exploitation des organoïdes et des résultats obtenus entre les industries pharmaceutiques et les startups/laboratoires académiques qui ont mis en place et caractérisé des banques d'organoïdes.

## 3.2 Organes sur puce : Vers des systèmes physiologiques en miniature

Les avancées technologiques récentes permettent aujourd'hui de concevoir des systèmes biologiques d'une complexité croissante, ouvrant la voie à de nouvelles applications jusqu'alors inaccessibles avec les méthodes de culture conventionnelle des organoïdes (Park et al., 2019). Ces progrès reposent notamment sur **l'impression 3D** (Gold et al., 2021), **l'intégration de microélectrodes** (Tozer, 2023) et le développement de **microcanaux à l'échelle microfluidique ou millifluidique** (Alzeeb et al., 2022).

L'introduction de flux physiologiques dans ces microcanaux permet de recréer un **environnement plus représentatif des conditions *in vivo***, favorisant le maintien de phénotypes cellulaires plus stables et fidèles (Ross et al., 2021). De plus, la possibilité d'appliquer **des stimuli mécaniques, électriques ou physico-chimiques** *in situ* améliore non seulement la différenciation cellulaire et l'expression des fonctions spécifiques à chaque tissu, mais reproduit également de manière plus réaliste les conditions physiologiques des organes.

Les tissus cultivés dans les organes sur puce sont aujourd'hui analysés à l'aide de **techniques analytiques classiques** telles que la microscopie à haute résolution, la chromatographie liquide/spectrométrie de masse (LC/MS), la cytométrie en flux, la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique et l'analyse histologique. Ces mesures peuvent être réalisées **en temps réel** (même si les méthodes disponibles restent encore limitées) ou **après culture** dans des conditions dynamiques reproduisant les flux observés *in vivo*.

Ces dispositifs, capables de reproduire de manière fidèle la physiologie d'un organe, sont regroupés sous le terme de **systèmes microphysiologiques** (*Microphysiological Systems*, MPS). Toutefois, l'appellation « **organe sur puce** »(Organ-on-a-Chip, OoC) demeure la plus répandue (Mottet et al., 2025). Plus récemment, le terme « **Organoid-on-Chip** » a émergé pour désigner spécifiquement l'intégration d'organoïdes dans ces dispositifs microfluidiques.

Un système OoC se compose généralement de plusieurs éléments :

- **Une puce microfluidique**, dispositif de petite taille (équivalente à une carte de crédit ou à une plaque 96/384 puits) comprenant des microcanaux destinés à la circulation des fluides et des microchambres pour la culture cellulaire.
- **Un ou plusieurs compartiments de culture**, permettant la culture 2D (lignées cellulaires, cellules primaires, cellules dérivées de cellules souches) ou 3D (organoïdes sains ou pathologiques, voire coupes tissulaires issues de prélèvements chirurgicaux).
- **Des systèmes microfluidiques** permettant de reproduire les interactions entre différents types cellulaires ou tissus dans un environnement contrôlé.
- **Des éléments optionnels**, tels qu'une membrane poreuse pour modéliser des barrières biologiques, un gel 3D servant de support à la croissance cellulaire, ou encore des biocapteurs capables de mesurer divers paramètres physiologiques (intégrité de la barrière, activité métabolique, etc.).

Il est également possible d'interconnecter plusieurs dispositifs sur puce via des circuits microfluidiques, afin d'étudier **les interactions entre différents organes**. Cette approche permet de modéliser **des fonctions physiologiques complexes** en intégrant plusieurs types cellulaires sur une même plateforme miniaturisée — par exemple pour reproduire le fonctionnement du cœur, du foie, des poumons ou des reins, voire la complexité du microenvironnement tumoral.

### 3.2.1 Une technologie interdisciplinaire

Le développement d'un OoC implique la collaboration de multiples disciplines (note : pour les organoïdes la collaboration entre les 2 premières disciplines ci-dessous est indispensable):

- **Biologie cellulaire et médecine** : choix du modèle à construire, choix des types cellulaires à associer, le cas échéant, modélisation de la physiologie et des pathologies.
- **Ingénierie tissulaire et cellules souches (iPSC, ESC, adSC)**: génération des tissus à partir de cellules du donneur ou du patient, ou de lignées cellulaires ou de cellules primaires.
- **Science des (bio)matériaux** : choix de la matrice ou hydrogel le mieux adapté pour héberger le modèle d'organoiide en culture.
- **Microtechnologies** : microfluidique, capteurs, actionneurs, matériaux biocompatibles, fabrication en série.
- **Instrumentation** : Analyse et imagerie *in situ* et *ex situ* (monitoring de la viabilité, des réponses cellulaires et de l'activité fonctionnelle, ...), automatisation.
- **Exploitation des données** : acquisition et traitement des données, des images, IA, interopérabilité des données
- **Biologie computationnelle** : analyse de données multimodales (omiques, imagerie, biocapteurs..) pour suivre et décrypter les interactions cellulaires et fonctionnelles au sein d'organoïdes.

## 3.3 Applications et bénéfices

### 1. Recherche pharmaceutique et toxicologie

Il est attendu des O&OoCs qu'ils améliorent la prédiction de l'efficacité et de la toxicité des médicaments, réduisant la dépendance aux modèles animaux tout en augmentant le taux de succès du développement de nouveaux médicaments.

- **90 % des candidats-médicaments échouent encore en phase clinique.**
- **Sensibilité et spécificité accrue pour la toxicologie** (foie et rein sur puce versus modèles conventionnels) (Ewart et al.,2022)

Le potentiel des organoïdes semble déjà très important dans ce domaine, et le fait de les utiliser "sur puce", en contexte microfluidique et dans un environnement mieux contrôlé et/ou complexifié, devrait encore considérablement augmenter leur pertinence vis-à-vis de l'organe normal ou pathologique modélisé, et donc leur capacité à prédire l'efficacité et la toxicité des molécules évaluées.

Pour des applications de criblage, d'évaluation d'efficacité et de toxicité de molécules, il reste à satisfaire le besoin des industriels d'avoir accès à une production massive, haut-débit d'organoides standardisés et qualifiés

### 2. Médecine personnalisée

À partir de cellules de patients (cellules isolées, organoïdes, biopsies ou pièces opérationnelles) permettant la modélisation de tumeurs, maladies génétiques ou infectieuses, il est possible de créer un avatar ou jumeau biologique sur lequel pourra être évaluée l'efficacité de diverses options thérapeutiques.

- Ajustement personnalisé de la thérapie proposée ou de la dose administrée
- Identification d'associations thérapeutiques pertinentes.
- Identification de signatures moléculaires prédictives de la réponse aux traitements
- Suivi de l'efficacité thérapeutique

### 3. Modélisation des pathologies

Simulation dynamique des interactions :

- cellule-cellule (parenchymateuses, immunitaires, vasculaires),
- cellule-microenvironnement,
- effet des médicaments en conditions physiologiques.

Prédiction de l'évolution de la pathologie (par ex. développement de métastases)

### 4. Multi-organes sur puce

Connexion de plusieurs O&OoCs pour étudier :

- Interactions inter-organes (ex : foie-rein),
- Métabolisme des médicaments,
- Effets systémiques (pharmacocinétique, pharmacodynamique).
- Tropisme des métastases (niches tissulaires)

## 5. Perspectives futures : médecine régénératrice

Les organes sur puce ne se limitent pas à la recherche biomédicale ou à la prédiction de la réponse aux traitements. À long terme, ces dispositifs pourraient jouer un rôle majeur en médecine régénératrice, en permettant la création d'organes fonctionnels à partir des cellules souches du patient. Une telle approche ouvrirait la voie à des thérapies personnalisées capables de restaurer ou de remplacer des organes défaillants.

À une échéance encore plus lointaine, il est envisageable que les cellules souches issues d'un même donneur sain puissent servir à produire des organoïdes implantables pour plusieurs patients compatibles. Un exemple concret de cette dynamique est le projet **France2030 / PIIEC Med4Cure – The Drug Cell en Thérapie Cellulaire**, coordonné par l'EFS<sup>5</sup>.

Les organoïdes et organes sur puce (O&OoCs) représentent ainsi un **levier majeur d'innovation**, tant pour la recherche fondamentale et appliquée que pour le développement de médicaments ou les études de toxicologie.

Cependant, pour permettre leur déploiement à grande échelle, plusieurs défis doivent être relevés lors de la conception et du développement de modèles OoC :

- **Identifier précocement la question biologique ou médicale** à traiter afin d'accélérer les phases de développement.
- **Maîtriser la culture cellulaire et les paramètres biologiques**, ce qui implique la mise en place de programmes de formation initiale et continue.
- **Prendre en compte les besoins des utilisateurs finaux** pour concevoir des systèmes simples d'utilisation, grâce à la standardisation des protocoles et à l'automatisation.
- **Faciliter l'accès aux cellules et aux échantillons biologiques**, notamment en lien avec la production d'organoïdes.
- **Choisir soigneusement les matériaux** selon leur biocompatibilité, stabilité, porosité, déformabilité et leur potentiel de production à grande échelle.

Ce dernier point est crucial : le choix des matériaux conditionne l'adaptabilité des systèmes aux besoins et contraintes des utilisateurs. Les dispositifs OoC reposent souvent sur des substrats en silicium et des polymères tels que le **polydiméthylsiloxane (PDMS)**. Bien que ce matériau présente des avantages pour la culture cellulaire (transparence, perméabilité aux gaz), sa capacité à absorber les petites molécules hydrophobes peut fausser les concentrations des solutions et altérer les résultats expérimentaux (Toepke & Beebe, 2006) dans des contextes d'utilisation bien spécifiques.

Des alternatives existent, comme les **polymères thermoplastiques inertes**, notamment les copolymères d'oléfine cyclique (COP/COC), qui sont transparents et n'absorbent pas les molécules hydrophobes. Le choix du matériau et de la méthode de fabrication doit donc être guidé par les besoins spécifiques des utilisateurs et les applications visées.

Enfin, les **contraintes réglementaires et environnementales** poussent désormais la R&D à s'orienter vers l'**écoconception** et le développement de **matériaux alternatifs** aux thermoplastiques et à certains additifs, afin de concilier innovation, performance et durabilité.



## 4 ETAT DES LIEUX DE L'ACCES AUX CELLULES/ORGANOÏDES

### 4.1 Réglementation et éthique liées à l'accès aux prélèvements biologiques

Le développement et la validation de dispositifs microfluidiques permettant de cultiver, étudier, tester le comportement de cellules, organoïdes et tumoroïdes issus de donneurs sains ou de patients imposent en premier lieu de pouvoir accéder à ce matériel biologique tout en veillant à respecter la réglementation en vigueur et les conditions éthiques associées.

Les difficultés d'accès sont en grande partie liées à l'origine du matériel biologique (cellules souches embryonnaires, cellules souches pluripotentes induites, cellules souches adultes, ou cellules pathologiques telles que les cellules cancéreuses).

En effet, l'encadrement légal varie en fonction du type de matériel biologique, des procédures d'obtention de ce matériel et des applications envisagées. De ce fait, l'information fournie aux donneurs et patients, ainsi que le type de consentement obtenu de leur part doivent être adaptés à ces différentes situations.

À ce jour, ces ressources peuvent être collectées par les hôpitaux, le plus souvent dans le contexte de protocoles de recherche clinique. La façon dont les patients sont informés et leur consentement recueilli est différente d'une structure à l'autre, voire d'un protocole clinique à l'autre.

À défaut d'uniformisation complète des structures de prélèvements, une meilleure communication sur les enjeux liés au consentement est un minimum nécessaire. Une réflexion à ce sujet a été engagée à plusieurs niveaux pour tenter d'harmoniser ces points importants. Des recommandations ont été émises par les sociétés savantes comme la FSSCR (French Society for Stem Cell Research)<sup>5</sup>, concernant les cellules souches pluripotentes induites (hiPSC), ou par des projets, comme le projet Européen Hybrida, concernant les organoïdes<sup>6</sup>.

En continuité de ces travaux, nous nous associons à ces recommandations qui sont adressées à tous les acteurs de la chaîne de production. Parmi ces recommandations figure le fait de :

- Proposer une note d'information détaillée exposant clairement les objectifs des recherches susceptibles d'être menées à partir du prélèvement, accompagnant un modèle de consentement détaillé, clair et compréhensible, sous forme de « liste de souhaits », qui permettrait d'anticiper différents usages possibles des cellules selon les choix du donneur.
- Le formulaire de consentement doit en particulier spécifier les conditions d'utilisation à l'échelle nationale et internationale ainsi que la possibilité de cession ou de transfert des échantillons vers des partenaires académiques ou industriels.

<sup>5</sup><https://fsscr.fr/2018/07/16/lignes-directrices-pour-la-recherche-sur-les-cellules-souches-et-la-clinique-translationnelle/>

<sup>6</sup><https://hybrida-project.eu/>

- La question de l'usage commercial qui pourrait être fait de ce matériel biologique doit également être clairement exposée.

Un travail important reste à faire pour donner aux cliniciens et aux chercheurs des consignes claires à mettre en œuvre dans leur pratique quotidienne. Malgré les efforts récents de la communauté scientifique visant à clarifier certains de ces points, des obstacles demeurent (tel que résumé notamment dans l'article concernant les multiples définitions et régimes juridiques applicables aux organoïdes (Bottacci, 2025). De nombreuses incertitudes juridiques non-clarifiées par les pouvoirs publics rendent difficile l'harmonisation des pratiques. Elles portent notamment sur les catégorisations des recherches impliquant la personne humaine, l'étendue de l'information à donner au patient, la traçabilité et la validité des consentements, la valorisation des échantillons prélevés etc.

De plus, il peut être difficile pour les cliniciens et les scientifiques d'identifier des juristes formés sur toutes les questions soulevées par la production et l'utilisation d'organoides normaux et pathologiques. Sans cette expertise, il leur est complexe de savoir quelles questions ont déjà une réponse en droit national ou en droit de l'Union Européenne, mais aussi de savoir quelles questions sont effectivement non résolues et autour desquelles il serait nécessaire de faire travailler conjointement les scientifiques, les cliniciens, la société civile et le législateur.

Une des suggestions proposées à plusieurs reprises dans les différents groupes de travail qui se sont emparés de ces questions serait de **créer un réseau national constitué de juristes d'expertises diverses auxquels pourraient être présentées les situations problématiques afin qu'ils puissent apporter des réponses ou des recommandations. Les pouvoirs publics pourraient ensuite s'emparer de ces travaux pour clarifier le cadre dans lequel il est acceptable que soient utilisés ces différents matériaux biologiques ainsi que les modalités d'information des patients et de recueil de leur consentement.**

## 4.2 Identification des ressources biologiques

L'un des enjeux pour le succès des projets liés aux organoïdes et aux organes sur puce est l'identification des ressources biologiques existantes et leur accès, qui restent encore difficiles.

Les cellules souches et les organoïdes peuvent être isolés et /ou produits par des unités de recherche, par des plateformes de production, par certains centres de ressources biologiques (CRB) voire par des biobanques ou autres structures privées.

A notre connaissance, plusieurs initiatives ont été menées à différents niveaux : sociétés savantes (FSSCR), infrastructures (Ingestem), GDR CNRS 2021 Organoides, pôles de compétitivité (Biovalley France), FC3R etc. Pour illustrer concrètement cet enjeu d'identification, on peut prendre pour exemple la constitution des divers annuaires d'acteurs du domaine, avec différents niveaux de complétude et présentant parfois des redondances. **Pourtant, jusqu'en 2025, aucun catalogue n'avait été constitué pour lister les modèles d'organoides disponibles en France.**

**La situation est différente pour les cellules souches, pour lesquelles une base de données des plateformes existe<sup>7</sup>.** Il est donc important que ces initiatives œuvrent en synergie pour éviter des dédoublements de travail.

Avec cet objectif clair, le Réseau National des Plateformes de Production et des Biobanques d'organoides (RIBBON) (Figure 1) a récemment constitué un catalogue en ligne, interrogable par divers types de données, permettant d'identifier les modèles disponibles dans les sites de production et de stockage concernés. Ce catalogue est encore préliminaire (version en mode beta-test, <https://ribbon.unicaen.fr/>) mais devrait rapidement pouvoir offrir un outil accessible à toute la communauté scientifique (acteurs privés inclus). Le niveau d'exigence des contrôles qualité requis pour l'inclusion de ces modèles dans le catalogue étant assez élevé, et la conservation de ces modèles dans un Centres de Ressources Biologiques (CRB) certifié étant exigée, l'inclusion des modèles dans ce catalogue risque de prendre du temps, mais la qualité de cette ressource sera également élevée.

**Le lien doit être fait entre le réseau RIBBON et le réseau national des CRB (FrBioNet), ce qui pourrait fortement contribuer à la coordination des actions de collecte des échantillons, d'harmonisation des démarches d'information aux patients, et à la visibilité de l'existence de ces ressources biologiques spécifiques.**



Figure 1 : Plateformes de production et CRB du réseau RIBBON

<sup>7</sup> <https://database.coreustem.eu/>

## 4.3 Identification des besoins des utilisateurs

À ce jour, les utilisateurs s'adressent directement à l'une des structures qu'ils ont identifiées comme étant susceptibles de répondre à leurs besoins. À défaut, les utilisateurs sont souvent contraints de se tourner vers des fournisseurs étrangers, avec parfois un contrôle moindre sur les conditions d'obtention des échantillons (consentements...) et des démarches longues auprès des instances compétentes (autorisation d'importation...).

**Il n'existe pas de centralisation des demandes d'accès aux cellules et aux organoïdes, et encore moins de moyen de coordonner la réponse des sites de production pour accélérer l'accès à ces ressources.**

**Par ailleurs, les besoins des industriels ne sont que peu connus par les sites de production (en dehors de ceux impliqués dans des partenariats avec des industriels).** C'est pourquoi le Réseau RIBBON a initié quelques réponses coordonnées. Ce dernier souhaiterait poursuivre ces efforts par la mise en place d'une procédure de diffusion des demandes d'accès aux ressources biologiques à l'ensemble des acteurs susceptibles d'y répondre. Idéalement, cette procédure pourrait prendre la forme d'un guichet unique, comme c'est le cas pour diverses infrastructures nationales.

**Il est suggéré de consolider ces avancées** par la coordination des différents réseaux de production (RIBBON, FSSCR, Ingestem...) pour répondre plus efficacement et plus rapidement aux demandes des utilisateurs académiques et industriels. Les démarches sont difficiles à mettre en œuvre, notamment du fait de l'absence de structure nationale susceptible de coordonner tous ces acteurs. Toutefois, elles sont possibles et souhaitables.

**Le réseau thématique « organoïdes » (en cours de mise en place par l'Inserm et le CNRS dans la continuité du GDR Organoïdes), le réseau RIBBON et la FSSCR pourraient être sollicités pour mener cette action de façon coordonnée, conjointement avec les fédérations d'entreprises telles que France Biotech.**

**De manière complémentaire, les équipes de recherche et de production d'organoïdes devraient par ailleurs intégrer les recommandations formulées par le projet Hybrida : Minimal Information about an Organoid and its Use for Researchers (MIAOU), Evaluator checklist for organoid ethical studies (EChOES).**

## 4.4 Modalités d'accès aux cellules et organoïdes

Outre les limitations liées à la réglementation et aux aspects éthiques, d'autres freins majeurs qui ralentissent la diffusion des modèles au sein de la communauté ont été identifiés.

Si la mise en place de circuits cliniques dédiés, organisés « sur demande » en fonction de la nature des cellules à collecter, constitue une solution envisageable, elle demeure complexe et longue à mettre en œuvre en raison de contraintes logistiques et réglementaires. Ces circuits cliniques ne répondent pas toujours aux exigences des demandeurs, notamment des acteurs privés, qui ont parfois besoin de façon quasi-immédiate de cellules et d'organoïdes. Une partie des acteurs ont en effet besoin d'une mise à disposition rapide de modèles standardisés et directement exploitables (dits « prêts à l'emploi »).

La production de ces modèles, souvent complexe, longue et chronophage, notamment à partir de cellules souches, ainsi que leur rigoureuse caractérisation préalable à leur distribution, implique une logistique parfois lourde et un investissement technique et financier important. Les structures de production, pour la plupart académiques, peinent à évaluer ces coûts et à proposer un modèle de valorisation susceptible de convenir tant à leurs tutelles (souvent multiples, incluant des structures hospitalières, des EPST et Universités...), qu'aux partenaires académiques et privés.

La propriété intellectuelle (PI) associée au travail des sites de production et aux partenaires receveurs de ces modèles est parfois difficile à établir, les aspects commerciaux éventuellement projetés par les partenaires privés sont difficiles à identifier et à contrôler, et l'établissement des accords de partenariats requiert souvent plusieurs mois. Ces contraintes sont particulièrement handicapantes pour les partenaires privés qui souhaitent avancer vite, avec le moins de contraintes possibles, et garder le contrôle sur ce qu'ils pourront faire sur le long terme avec les modèles acquis.

**Les modèles de valorisation restent à définir, les rôles et responsabilités des différents acteurs étant encore eux-mêmes parfois situés dans une zone grise en termes réglementaires.**

La gestion de la propriété intellectuelle dans ce contexte peut s'avérer complexe, notamment pour les ressources issues de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC) ou de cellules souches embryonnaires. Ces dernières soulèvent des problématiques spécifiques, en particulier en ce qui concerne le contrôle et la validation des modifications génétiques, les modalités de cession et les droits de PI, notamment dans le cas des cellules différencierées comme les cellules neuronales.

**Enfin, l'alignement des pratiques nationales avec les procédures établies par la banque européenne EBiSC (European Bank for induced pluripotent Stem Cells, située à Hambourg) constitue un objectif important**, bien que difficile à atteindre dans la pratique.

## 4.5 Intégration des données cliniques associées

La mise à disposition d'échantillons biologiques, qu'il s'agisse de cellules ou d'organoides de différentes natures, n'a souvent de sens que si elle est accompagnée des données cliniques associées au prélèvement (caractérisation fine du prélèvement, qu'il soit sain ou pathologique, devenir clinique des patients, traitements reçus avant comme après le prélèvement etc.). Ces données cliniques, biologiques, génétiques ou même pharmacologiques sont souvent recueillies par des personnels de divers services hospitaliers (Laboratoires, services de soin, Registres, Centres de Traitement des Données, DRCI etc.), dans les logiciels métiers qui ne sont pas toujours interopérables, et peinent à être connectées avec les données concernant la disponibilité des ressources biologiques (souvent gérées par les Centres de Ressources Biologiques). L'interopérabilité des logiciels de gestions de toutes ces données et de gestion des ressources biologiques, ainsi que la mise en place d'outils automatiques de recueil des données quasiment en temps réel et de façon adaptée aux besoins des utilisateurs des ressources biologiques est un enjeu important. Le fait qu'il ne concerne pas que les organoides mais l'ensemble des ressources biologiques issues de patients pourrait constituer un élément accélérateur, mais les moyens manquent souvent aux structures hospitalières pour mettre en place de tels outils. Une

démarche coordonnée au niveau national, qui pourrait notamment impliquer le Réseau des CRB FrBioNet, permettrait de lever certains verrous dans ce domaine.

## 4.6 Conclusion

Les différents acteurs impliqués dans l'obtention de matériel biologique, dans la production, le stockage, et l'utilisation des organoïdes ne se connaissent pas assez et par conséquent ont besoin de plus communiquer. Certains acteurs sont clairement incontournables : les centres hospitaliers et universitaires (CHU) et les centres de lutte contre cancer (CLCC), leurs centres ressources biologiques (CRB) et leurs directions de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) gèrent l'obtention des échantillons ; l'Inserm, le CNRS, le CEA, l'INRAE, les Universités et les écoles d'ingénieurs, les acteurs de la recherche produisent de la connaissance et pourvoient aux besoins en formation ; l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) autorise les protocoles de médecine personnalisée et la mise sur le marché de médicaments ; France Biotech contribue aux développements industriels etc.

Dans le contexte de compétition internationale, la France doit prendre de plus amples initiatives pour rattraper ses retards, car elle dispose de moyens financiers et humains qu'il faut exploiter.

L'encadrement juridique et éthique de ces nouvelles technologies doit être co-construit par les différents acteurs. Chacun doit pouvoir mettre en œuvre des pratiques éthiquement responsables et en phase avec l'état de l'art. Complexifier encore plus des assemblages normatifs déjà trop lourds pourraient, à terme, créer des blocages insurmontables. Il y a donc un besoin de simplification des normes applicables et de prises de position claires par les pouvoirs publics (de la part des agences et des ministères).



## 5 CONTEXTE INTERNATIONAL

### 5.1 États-Unis : Un leadership technologique consolidé mais sous tension

Les États-Unis maintiennent une position dominante dans le domaine des organoïdes, des organes sur puce et des organes bio-imprimés, notamment aux vues des investissements importants soutenus par la DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency), la BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority), la NSF (National Science Foundation), le NIH (National Institute of Health) et la FDA (Food and Drug Administration). Cette avance repose sur des ressources financières considérables (au total plus de 1.5 milliards de dollars investis sur ces 10 dernières années<sup>8</sup>), un écosystème de recherche extrêmement compétitif, et des discussions avec les instances réglementaires ouvertes à des évolutions des directives de soumission réglementaire, notamment pour les essais cliniques précoce.

Toutefois, cette avance pourrait être fragilisée par des défis éthiques et sociétaux, notamment :

- L'accès équitable aux innovations,
- La gouvernance des données de santé,
- Les disparités dans l'accès aux soins ou à la personnalisation thérapeutique,
- Les évolutions des priorités d'investissement en santé publique dans les prochaines années

Si ces enjeux ne sont pas abordés de manière cohérente, ils pourraient engendrer une fragmentation du marché américain de la santé.

### 5.2 Asie : Une montée en puissance rapide, entre ambitions et tensions

#### éthiques

En Asie, le Japon et la Chine mènent la charge dans une stratégie de rattrapage rapide dans les technologies de santé avancées, y compris les organoïdes et les organes sur puce.

Confronté à un vieillissement démographique sans précédent, **le Japon mise sur les biotechnologies comme levier stratégique** pour transformer et renforcer son système de santé. Le pays s'appuie sur plusieurs figures de proue du domaine, telles que **Takanori Takebe** et **Toshiro Sato**, pionnier des organoïdes 3D, qui a fondé son propre laboratoire de recherche après avoir collaboré avec Hans Clevers.

Très récemment, en octobre 2025, l'**Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)** a rejoint la dynamique internationale autour des **Nouvelles Approches Méthodologiques (NAM)**, aux côtés notamment de la FDA, en publiant de nouvelles lignes directrices encadrant leur utilisation dans les **demandes d'autorisation réglementaire**.

---

<sup>8</sup> <https://www.gao.gov/assets/gao-25-107335.pdf>

**La Chine**, quant à elle, adopte une approche étatique proactive. Soutenue par des politiques industrielles ambitieuses, elle utilise l'accès massif aux données de santé et sa population nombreuse pour accélérer la recherche et viser un **leadership global dans la médecine de précision**, notamment avec plus de 10 essais cliniques en cours basés sur des données issues des technologies organoïdes ou organes sur puce<sup>9</sup>.

Toutefois, cette dynamique asiatique se heurte à des **défis importants en matière de bioéthique, de transparence et de protection des données personnelles**. Les pratiques réglementaires, parfois très éloignées de celles en vigueur en Europe ou aux États-Unis, soulèvent des interrogations sur la compatibilité des standards internationaux et la confiance dans les partenariats. Cependant il ne faut pas oublier que la Chine va vouloir imposer de nouveaux standards.

Le succès de l'Asie dépendra donc largement de sa capacité à **concilier innovation technologique, respect des normes éthiques internationales et gouvernance responsable des données**.

### 5.3 Europe : une innovation dynamique

En Europe, et particulièrement en France, les organoïdes et les organes sur puce représentent un domaine d'innovation dynamique, notamment grâce aux investissements dans la recherche publique depuis plus de 10 ans. L'Europe maintient une avancée significative notamment sur le développement de nombreux types d'organoides grâce aux accès simplifiés aux échantillons de patients entre la recherche académique et hospitalo-universitaire.

Les entreprises de l'industrie cosmétiques ont été précurseurs sur l'utilisation de méthodes alternatives puisque le cadre réglementaire imposé il y a plus de 10 ans a interdit l'utilisation d'animaux dans les essais pour le développement de nouveaux cosmétiques.

Malgré les avancées scientifiques, les industriels pharmaceutiques européens ont investi tardivement dans les organoïdes et organes sur puce comme le montre l'investissement en 2023 de 150 millions d'euros de Roche dans l'IHB (Institute for Humane Biology), le rachat de Merck de Hub Organoid en 2024 ou celui de MatTek par Sartorius en 2025.

Bien que l'Europe bénéficie d'un environnement favorable au développement de ces technologies, il est nécessaire de revoir un cadre réglementaire favorable à l'utilisation des Organoides et OoCs. Cependant dans un contexte où l'Europe investit moins que les États-Unis ou l'Asie, une **coordination rapide et stratégique** est indispensable pour bâtir une filière compétitive, attractive et durable, fondée sur la qualité des biobanques et la valorisation des données.

Sont présentées ci dessous les sociétés savantes, centres de recherche et instituts européens qui font avancer ces innovations.

---

<sup>9</sup> <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03489-3>

### 5.3.1 Initiatives structurantes

- **ORCHID** Le projet ORCHID (développement d'organes sur puce) est une initiative de l'Union européenne, coordonnée par le Centre médical universitaire de Leyde et le consortium néerlandais hDMT spécialisé dans les organes sur puce. Il a établi la European Organ-on-Chip Society (EUROoCS) pour ancrer le réseau des organes sur puce, fournir une plateforme de dialogue et encourager la recherche vers de nouvelles solutions en matière de soins de santé.
- **The European Organ-on-Chip Society (EUROoCS)** : Fondée en novembre 2018, EUROoCS fédère maintenant chercheurs, industriels, régulateurs et ONG. Avec plus de 600 membres adhérents en 2024, l'association milite pour:
  - la standardisation Europe-USA via ISO/CEN
  - la formation (sessions de l'Academy lors du MPS World Summit à Bruxelles)
  - la réglementation (European Medicines Agency-EMA, New Approach Methods-NAMs)
  - le transfert vers l'industrie
 Par ailleurs, cette société savante collabore localement avec des initiatives nationales et centres de recherche ci-dessous.
- **Human Organ and Disease Model Technologies (hDMT)** : Pays-Bas,
- **Italian Society for Organs-on-Chip (SiOC)**: Italie
- **Body on Chip** : Finlande
- **Portugal OoC Initiative** : Portugal
- **PEPR MED-OOC**: France
- **Filière française des Organoïdes et organes sur puce (F3OCl)** : France

### 5.3.2 Centres de recherche et instituts européens clés

#### 1. ALLEMAGNE

- **Helmholtz Zentrum München** : Étude des effets environnementaux sur des organes sur puce (toxicologie)
- **Fraunhofer IGB & Fraunhofer EMFT** : Développe des systèmes microfluidiques, bio-capteurs, organes connectés et coordonne de nombreux projets européens, y compris EUROoC et Body-on-a-Chip
- **Institut Max Planck (MPI-P, MPI-CBG)** : Travaux sur les matériaux, micro-environnements cellulaires et croissance des organoïdes

#### 2. BELGIQUE

- **Centre for Microfluidics & Biomaterials, KU Leuven** : Développement de dispositifs biomimétiques à base de polymères pour l'étude de la biologie cellulaire

### 3. FRANCE

- **CNRS / CEA / INSERM / INRAE**

Plus d'une centaine de laboratoires académiques ont été identifiés comme contributeurs au domaine. Cette communauté est structurée au travers de différents réseaux parmi lesquels:

- GDR Organoïdes
- GDR Microfluidique
- GDR Réparer l'humain
- Réseaux thématiques organoïdes INSERM et CNRS
- Réseau RIBBON en cours de consolidation

En complément de cette structuration des acteurs de la recherche, des instruments de financement de la recherche sur certaines priorités technologiques ou médicales vont participer au soutien et à la mise en place d'une filière organoïdes :

- **PEPR Organes et organoïdes sur puces (MED-OOC)** : Promouvoir une nouvelle génération d'OoCs basée sur des cellules dérivées de patients et des précurseurs de tissus tels que les organoïdes, dans le but de récapituler la réalité (patho)physiologique de l'organe du patient, combinée à des capacités avancées de surveillance "sur puce". Ces organes et organoïdes sur puces offriront -1) aux chercheurs, aux médecins et à l'industrie, une alternative aux modèles animaux et aux modèles conventionnels *in vitro*, représentatifs de la diversité phénotypique humaine, -2) aux cliniciens, l'accès à des puces standardisées "mono-organe" ou "multi-organes" fabriquées avec les propres cellules des patients, servant de "jumeaux cliniques", compléments indispensables et dynamiques des "jumeaux numériques" en cours de développement.
- **PEPR TRANSCEND-ID (French collaborative TRANSdisCiplinary, transversal aND translational research consortium to tackle chronic Inflammatory Diseases)**

### 4. PAYS BAS

- **hDMT** : Consortium national pionnier dans les organes sur puce (cœur, foie, intestin, poumon) : Impliqué dans EUROTOCS et dans la standardisation ISO/CEN

### 5. SUISSE

- **Wyss Zurich (ETH Zurich et Université de Zurich)** : Projets translationnels sur cœur, rein, système nerveux central sur puce.
- **Institut suisse de la microtechnique (EPFL)** : Microfluidique de haute précision pour organes sur puce et bio-impression.
- **Institut of Human Biology (IHB)** à Bâle dirigé par Hans Clevers: Etude de systèmes de modèles humains



## 6 FOCUS SUR CES NOUVELLES TECHNOLOGIES EN FRANCE

### 6.1 Recensement des acteurs français

Le secteur des organoïdes et des OoCs est principalement porté par des acteurs de la recherche publique, en forte collaboration avec le secteur privé pour des applications industrielles et cliniques. A ce jour, 94 entités différentes (134 acteurs différents) sont référencées dans l'annuaire établi par BioValley France et F3OCl, annuaire regroupant producteurs et utilisateurs des Organoïdes et Organes sur puce.

Toutefois ce recensement est rendu difficile par l'émettement de la communauté, conséquence directe de son interdisciplinarité. En effet l'appel à projet publié par le PEPR MED-OOC a permis de recueillir 72 candidatures regroupant à minima 2 entités différentes laissant supposer une communauté beaucoup plus large que celle identifiée par l'enquête et se structurant autour du concept d'OOC. Le contenu de ces propositions ne sera connu que fin 2025.

Selon le recensement F3OCl, les deux technologies, organoïdes et OoCs sont utilisées de manière équivalente par la majorité des différents acteurs, 11 entités (dont 3 biotechs) déclarant ne travailler que sur des organoïdes et 19 déclarants ne travailler que sur des organes sur puce.

Il est important de rappeler que l'annuaire établi par BioValley France était initialement focalisé sur les organes sur puce et de fait ne rend pas totalement compte de la richesse de la France dans le domaine des organoïdes.

Le Tableau 1 synthétise la répartition des différents acteurs, les 2/3 des acteurs travaillant dans le domaine des organoïdes et des organes sur puce sont du domaine public.

**Concernant le secteur privé, un certain nombre d'entreprises sont des acteurs clés de l'écosystème des organoïdes et organes sur puces que l'on peut répertorier en précisant leur domaine d'activité (Tableau 2).**

Ils sont soit constructeurs de dispositifs microfluidiques et "Organes sur puce", soit producteurs d'organoïdes et de modèles tissulaires, soit prestataires de services de recherche (CRO) et utilisateurs de technologies.

Tableau 1 : Répartition des différents acteurs français travaillant sur les organoïdes et OoCs.

TYPE DE STRUCTURE	NOMBRE D'ACTEURS
Institut de recherche / université	63
Tech Bio/producteur OOOC	18
Industrie Pharmaceutique	4
CRO	4
Distributeur	2
Fédération	1
Industrie Cosmétique	1
Industrie Vétérinaire	1

*Tableau 2 : Entreprises du secteur privé*

SOCIETES	ACTIVITE PRINCIPALES
<b>Alvéole</b>	Développe des outils innovants améliorant la qualité de la préparation des échantillons cellulaires pour la biologie cellulaire et la microscopie.
<b>BioHive</b>	Grâce à des ajustements précis du microenvironnement cellulaire in vitro, cette plateforme de bio-ingénierie permet aux biologistes de contrôler le développement et la prolifération des cellules vivantes en culture.
<b>Cherry Biotech</b>	Fabrique des plateformes microfluidiques pour l'imagerie et la culture cellulaire, notamment pour les études en conditions physiologiques.
<b>CILCARE</b>	Utilise des modèles précliniques pour le développement de traitements des maladies de l'oreille interne, un domaine où les organoïdes d'oreille interne sont de plus en plus utilisés.
<b>CTIBIOTECH</b>	Spécialisée dans le développement de tissus humains avancés pour la recherche biomédicale et l'industrie pharmaceutique. Ils utilisent des technologies d'impression 3D et des modèles 3D.
<b>Cyprio</b>	Conçoit, développe et commercialise des modèles cellulaires 3D, notamment dans le domaine hépatique, pour des applications thérapeutiques et pour la recherche fondamentale.
<b>Darwin Microfluidics</b>	Fournisseur d'outils et d'équipements microfluidiques, ils s'adressent à la recherche et à l'industrie pour la conception de systèmes personnalisés
<b>Elvesys</b>	Développe une gamme d'instruments microfluidiques de pointe, destinés à toutes sortes d'applications microfluidiques.
<b>ETAP-Lab</b>	Utilisateur et de prestataire de services qui s'appuie sur la technologie des organes sur puce et des organoïdes.
<b>Fluigent</b>	Première entreprise à introduire le contrôle de débit par pression sur le marché de la recherche en microfluidique,
<b>Groupe Icare</b>	Développe des modèles de peau sur puce immunocompétents et vascularisées pour les domaines de la biocompatibilité des dispositifs médicaux (sensibilisation cutanée) et pour le criblage de molécules en cosmétique et pharma
<b>IPSIRIUS</b>	Vaccins anticancéreux accessibles et innovants qui améliorent le pronostic et la qualité de vie des patients.
<b>Lutèce Dynamics</b>	Propose un module de microscope et des solutions d'IA pour l'imagerie longitudinale sans produits chimiques d'échantillons biologiques vivants en 2D/3D.
<b>MicrobrainBiotech</b>	Développement de médicaments grâce à la technologie « brain-on-chip »
<b>MicroOmiX</b>	Technologies microfluidiques polyvalentes et robustes permettant d'analyser les protéines sécrétées au niveau de chaque cellule.
<b>NETRI</b>	Spécialisée dans le développement de modèles in vitro neuro-organoïdes-surpuce utilisant la puissance du système nerveux et de l'intelligence artificielle, pour prédire la toxicologie, l'efficacité et les modes d'action de composés en oncologie, immunologie, neurologie et dermatologie
<b>Okomera</b>	Développe le criblage automatisé d'organoïdes.
<b>Oraki Oncology</b>	Développe une plateforme technologique biologique de pointe, qui combine des données réelles sur les patients et des connaissances biologiques de pointe dans

	un moteur décisionnel unique et intégré pour l'ensemble du processus de développement de médicaments.
<b>Owl lifesciences</b>	Deeptech spécialisée dans la découverte et le test de cibles thérapeutiques
<b>4DCell</b>	Spécialisée dans les outils et technologies microfluidiques pour l'étude de la mécanique cellulaire. Leurs produits permettent de contrôler et d'analyser l'environnement des cellules et organoïdes, en les rendant idéaux pour des applications de recherche avancées.
<b>Research PIECES</b>	Propose des modèles pré-cliniques biologiques, innovants et puissants pour disséquer les mécanismes moléculaires, cellulaires et tissulaires dans un contexte physiologique de tissu en 3D intégré.
<b>SPARTHA MEDICAL</b>	Développe une technologie bio intelligente pour lutter contre la menace croissante des infections et de la résistance aux antibiotiques
<b>SYNAXYS</b>	Cette société se spécialise dans l'analyse de données biologiques et le développement de logiciels pour la recherche en oncologie, en lien avec les technologies d'imagerie et d'analyse des organoïdes tumoraux.

Le Tableau 3 présente les principales activités des différents acteurs et met en avant que **la formation est un secteur encore délaissé à l'heure actuelle**.

*Tableau 3 : Activité des acteurs français*

ACTIVITE DES ACTEURS FRANÇAIS	NOMBRE D'ENTITES (réponses multiples possibles)
Développement de modèle biologique	66
Développement technologique	61
Application du modèle biologique/utilisateur	52
Formation/éducation	6

**La compréhension de mécanismes physio-pathologiques, la mise en place de modèles de pathologies et la découverte de médicaments ou de traitements, y compris dans le cadre de la médecine personnalisée représentent la grande majorité des domaines d'application revendiqués par les académiques et le privé (Tableau 4).**

Les entreprises privées sont celles qui utilisent en majorité les organoïdes et OoCs pour des études d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) et des études centrées sur le métabolisme et la pharmacocinétique des médicaments (DMPK). Par ailleurs, le cancer est la pathologie la plus fréquemment citée comme domaine d'utilisation des Organoïdes et OoCs et fréquemment associée à la médecine personnalisée (Tableau 5).

*Tableau 4: Domaine d'application des acteurs français*

DOMAINE D'APPLICATION	NOMBRE D'ENTITES (réponses multiples possibles)
<b>Etudes sur le développement des organes et la physiopathologie, modèles de maladies, études sur les interactions entre les organes</b>	71
<b>Efficacité des médicaments en clinique ; traitements médicaux ; réponses physiologiques</b>	57
<b>Découverte de médicaments</b>	54
<b>Toxicité, sécurité des médicaments, tests toxicologiques</b>	50
<b>Médecine personnalisée</b>	45
<b>ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), DMPK (Drug Metabolism and Pharmacokinetics)</b>	19

*Tableau 5: Principales pathologies ciblées par les acteurs français*

PATHOLOGIES VISEES	NOMBRE D'ENTITES (réponses multiples possibles)
<b>Cancer</b>	68
<b>Maladies inflammatoires</b>	36
<b>Maladies neurodégénératives</b>	25
<b>Troubles métaboliques</b>	20
<b>Troubles immunitaires</b>	20
<b>Maladies rares</b>	19
<b>Maladies infectieuses</b>	16
<b>Maladies cardiovasculaires</b>	14
<b>Maladies de la peau</b>	14
<b>Maladies respiratoires</b>	12
<b>Maladies hématologiques</b>	10
<b>Autres</b>	7

## 6.2 Panorama des projets en France des organoïdes et OoCs

Après avoir recensé et cartographié les acteurs français, il nous a paru important de comprendre les progrès des solutions individuelles développées, qu'ils émanent du public ou du privé. Le positionnement français sur ce domaine est directement lié à la maturité tangible des solutions développées ou en cours de développement. Ainsi, dans le cadre du CSF Projet 14, une initiative de recensement des projets organoïdes et OoCs en cours a été lancée. Leur niveau de maturité respective a également été évalué, de façon à décrire un panorama le plus représentatif. Par projet est entendue une solution biologique unique, dans un système micro-physiologique unique,

avec une application unique. Il est à souligner qu'un acteur peut être à la tête de plusieurs projets comme définis ci-dessus.

### 6.2.1 Définition des axes de maturité des Organoïdes et Organe sur puce (O&OoCs)

Afin de juger de la maturité des projets, il paraît important de définir des niveaux de maturité adaptés au domaine O&OoCs. Une manière pour évaluer la maturité d'une technologie jusqu'à son intégration dans un système complet et son industrialisation est l'échelle TRL<sup>10</sup>. Conçue initialement par la NASA et l'ESA pour les projets spatiaux, elle compte neuf niveaux associés à des niveaux de preuves requis. Cette échelle est maintenant utilisée mondialement, notamment par la Commission Européenne depuis l'initiation du programme Horizon 2020.

Cette échelle TRL est parfaitement adaptée à des fins de développement technologique mais s'applique difficilement aux aspects de la biologie et de l'usage des organoïdes et OoCs.

Il a ainsi semblé nécessaire de décomposer la maturité des organoïdes et OoCs autour de 3 échelles (ou 3 Axes) à savoir :

- **Axe de Maturité Système (System Readiness Level ou SRL)** : évalue le niveau de maturité d'un système technologique de mise en œuvre des organoïdes ou organes sur puce dans la perspective d'intégrer ce système dans un organoïde ou un OoC opérationnel. Le système comprend :
  - L'équipement physique (consommable et réutilisable) de culture
  - La chaîne de mesure (équipement, logiciel, méthode d'analyse,...) permettant d'interpréter les résultats de culture
- **Axe de Maturité Biologique (Biology Readiness Level ou BRL)** : évalue le niveau de maturité d'une culture biologique dans la perspective d'intégrer cette culture dans un organoïde ou OoC opérationnel. La culture biologique comprend :
  - Les Cellules et leur source
  - Les Protocoles de Culture
- **Axe de Maturité d'Usage (Use Readiness Level ou URL)** : évalue le niveau de maturité du cas d'usage des organoïdes ou OoCs dans la perspective d'intégrer cet usage dans un organoïde ou un OoC opérationnel. L'usage comprend :
  - La question posée (clinique, préclinique, recherche, ...)
  - Le cadre de la réponse apportée

Combinés, ces 3 axes permettent de créer une matrice afin d'évaluer précisément la maturité d'un organoïde et OoC et d'avoir une compréhension fine de la maturité de l'écosystème français (Figure 2 et 3).

---

<sup>10</sup> [Technology Readiness Level](#)

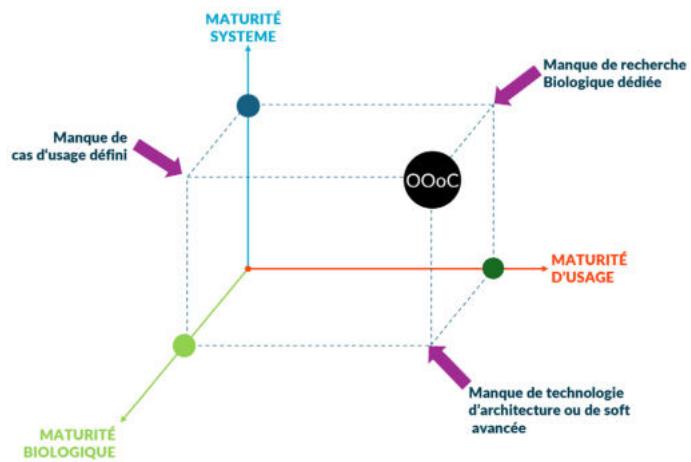


Figure 2 : Représentation conceptuelle d'un organoïde ou OoC cartographié dans la matrice de maturité. O&OoC : Organoïde et Organe sur puce

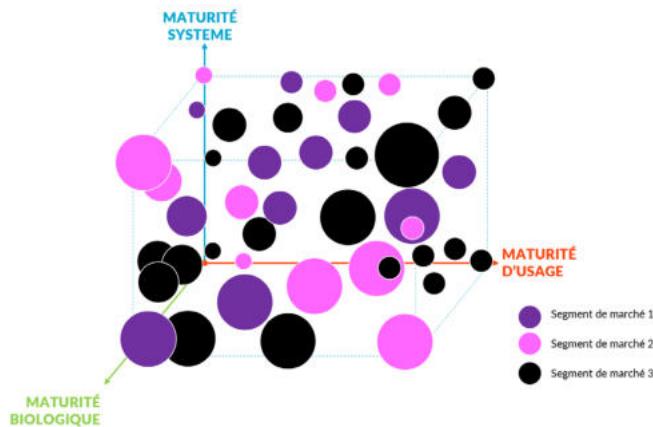


Figure 3 : Représentation conceptuelle de la matrice de maturité O&OoC

36 membres de la filière F3OCI répartis en 3 groupes et représentant le secteur de la recherche académique, les petites et moyennes entreprises et les grands groupes se sont réunis pour construire les échelles pour chaque axe défini préalablement. Les tableaux 6, 7 et 8 illustrent ces échelles.

*Tableau 6: Echelle pour l'axe maturité Biologique (BRL)*

BRL	NIVEAU MATORITE BIOLOGIQUE	DESCRIPTION
1	<b>Biologie Formulée</b>	<p><b>La fonction biologique et le concept théorique sont clairement énoncés.</b>            La biologie est basée sur un concept et peut être spéculative. Des recherches sur la littérature et l'état de l'art des systèmes existants permettent de formaliser le concept et la fonction remplie.            Un cahier des charges est ébauché.</p>
2	<b>Matériel Biologique Identifié</b>	<p><b>Le matériel biologique est identifié.</b>            Le type de cellules et leur sources potentielles sont identifiés, et les autorisations correspondantes sont obtenues.            Des expériences préliminaires et/ou des références de la littérature - potentiellement indépendantes dans le cas d'une co-culture - indiquent la faisabilité du concept dans un environnement de laboratoire.            Le cahier des charges de la fonction biologique est finalisé.</p>
3	<b>Biologie expérimentée</b>	<p><b>Une preuve de concept est démontrée.</b>            Des expériences initiales sur le modèle cellulaire reproduisent le phénotype et la fonction physiologique attendus dans le cahier des charges.            Différentes sources de matériel biologiques ont pu être testées.            Une version préliminaire du protocole est définie.            Des critères de contrôle qualité sont proposés (morphologie, prédictibilité, répétabilité, tests fonctionnels,...).</p>
4	<b>Biologie caractérisée</b>	<p><b>Le modèle biologique est pleinement caractérisé par l'équipe de développement.</b>            Le matériel biologique est spécifié.            Le modèle biologique répond au cahier des charges de manière répétable.            Le protocole est établi et maîtrisé en interne.            Les critères de contrôle qualité sont définis et atteints.</p>
5	<b>Biologie validée en externe</b>	<p><b>Le modèle biologique est reproduit par un acteur externe.</b>            L'approvisionnement en matériel biologique spécifié est disponible à d'autres entités.            Le protocole est maîtrisé par un acteur externe à l'équipe de développement, et garantit un modèle qui passe le contrôle qualité de manière répétable.</p>
6	<b>Biologie standardisée</b>	<p><b>Le modèle biologique est largement adopté par de multiples entités.</b>  <u>Si applicable</u> : Le modèle biologique est intégré dans les recommandations de sociétés savantes .  <u>Si applicable</u> : Le modèle biologique est accepté par les autorités compétentes (FDA, EMA, ANSM).</p>

*Tableau 7: Echelle pour l'axe maturité Système (SRL)*

SRL	NIVEAU DE MATURETE SYSTEME	DESCRIPTION
1	<b>Principes et objectifs de base décrits</b>	<b>Le besoin et l'idée sont décrits et nécessitent la conception d'un système dédié.</b> Les éléments/idées/compétences de base sont décrits mais ne sont pas encore mis en œuvre. (audits académique et/ou client).
2	<b>Concept et orientations technologiques identifiés</b>	<b>Le schéma de principe est réalisé et les technologies existantes et théories associées sont identifiées</b> (littérature, brevets ou savoir-faire, simulations initiales...) Les fonctions critiques et le principe de mesure sont décrits théoriquement.
3	<b>Fonctions critiques analysées et expérimentées</b>	<b>Les principes de base sont démontrés indépendamment.</b> Les fonctions physiques critiques sont démontrés par des prototypes préliminaires (impression 3D par exemple). La chaîne de mesure est identifiée.
4	<b>Prototype et preuve de concept réalisés</b>	<b>Les éléments constitutifs du système fonctionnent par partie quand opérés par son équipe de développement</b> Les fonctions physiques démontrent leur fonctionnalité de manière indépendante. Une biologie simplifiée a été utilisée si nécessaire pour prouver les fonctions. La chaîne de mesure produit des résultats préliminaires cohérents.
5	<b>Système vérifié fonctionnellement en environnement de développement</b>	<b>Le système fonctionne comme un ensemble cohérent quand opéré par son équipe de développement</b> Les modes opératoires sont ébauchés. Le système avec tous les modules implémentés en environnement de développement (Laboratoire de recherche, Cellule R&D) démontre ses fonctionnalités intégrées auprès de l'équipe responsable de son développement. La biologie cible est utilisée. La chaîne de mesure produit des résultats prédictibles. L'environnement réglementaire est identifié.
6	<b>Système validé fonctionnellement en environnement de développement</b>	<b>Le système fonctionne comme un ensemble cohérent pour un utilisateur externe à l'équipe de développement.</b> Les modes opératoires initiaux sont écrits. Le système existe avec tous les modules implémentés en environnement de développement (Laboratoire de recherche, Cellule R&D) et démontre son utilisabilité auprès d'alpha-testeurs. La biologie cible est utilisée. La chaîne de mesure produit des résultats répétables.
7	<b>Système validé fonctionnellement en environnement d'utilisation</b>	<b>Le système fonctionne dans un environnement externe.</b> Les modes opératoires finaux sont écrits. Le système existe avec tous les modules implémentés en environnement d'utilisation (Laboratoire d'analyses, R&D Pharmaceutique, Hôpital) et démontre son utilisabilité robuste auprès de béta-testeurs. L'environnement réglementaire est pris en compte dans la réalisation (normes, protection des données,...).
8	<b>Système prêt à être transféré en production</b>	<b>Le système fonctionne dans sa forme commerciale, mais sans système de production défini et maîtrisé</b> Tous les éléments du système sont définis et réalisés dans leur forme finale. Le système est prêt pour un transfert technologique en production. La robustesse du système - tant physique que logicielle - est démontrée.
9	<b>Système produit à l'échelle commerciale</b>	<b>Le système fonctionne à échelle commerciale</b> La chaîne de production industrielle est mise en place, procédé validé et certifié pour la mise sur le marché. La chaîne de mesure est outillée par logiciels ou applications commerciales (si nécessaire).

Tableau 8: Echelle pour l'axe maturité d'Usage (URL)

BRL	NIVEAU DE MATORITE D'USAGE	DESCRIPTION
1	<b>Usage formulé</b>	<p><b>Le besoin est clairement énoncé</b>            Le domaine d'applicabilité est défini et le contexte d'utilisation - dont la question posée - est formulé conceptuellement.            Les critères du "fit for purpose" sont explicités.            (ex: <i>organe ou fonction sain /pathologique, question posée, prédition tox, efficacité clinique,...</i>).</p>
2	<b>Usage décrit et expérimenté</b>	<p><b>La méthodologie de mise en œuvre pour répondre au besoin est décrite et des preuves préliminaires existent.</b>            L'identification des contrôles (positif/négatif/mécanistique), la méthodologie expérimentale (protocole, readouts, paramètres, etc...), la méthode d'évaluation (Independent, approche par tiers, IVB,...) et les critères d'évaluation sont identifiés et/ou définis théoriquement.            Des preuves expérimentales du "fit for purpose" ont été obtenues ou identifiées.            (ex : <i>Preuves de concept, preuves trouvées en littérature,...</i>).</p>
3	<b>Usage qualifié</b>	<p><b>La méthodologie a été démontrée par son équipe de développement</b>            La méthodologie mise en œuvre en interne répond à la question posée selon une métrique reconnue dans la littérature scientifique.            Les contrôles (positif/négatif/mécanistique) et les critères d'évaluation sont démontrés expérimentalement. La méthodologie est répétable et validée scientifiquement (par ex: publication).            Les SOP initiaux sont ébauchés.</p>
4	<b>Usage vérifié</b>	<p><b>La méthodologie a été répliquée par un utilisateur externe à l'équipe de développement.</b>            La méthodologie mise en œuvre produit des réponses avec une reproductibilité inter-laboratoire.            Les SOP initiaux sont écrits.</p>
5	<b>Usage validé</b>	<p><b>La méthodologie a est validée par plusieurs laboratoires de référence en consortium.</b>            Les contrôles (positif/négatif/mécanistique) et les critères d'évaluation sont fixés dans des SOP finaux. La solution a la capacité d'être largement adoptée par l'industrie.            L'usage a été mis en œuvre avec validation, par un panel d'experts indépendants, de sa translationalité et de sa reproductibilité intra/inter-laboratoire(s) en utilisant des substances actives de référence.</p>
6	<b>Usage standardisé</b>	<p><b>La méthodologie a été intégrée dans les guidelines</b>            L'usage est intégré dans des guidelines/standards reconnus (ICH, OECD...)  <b>Si Applicable : La méthodologie a été intégrée à la réglementation</b>            L'usage est adopté par les autorités réglementaires, et est intégré à la réglementation en vigueur dans le domaine d'applicabilité défini (France et/ou Europe et/ou Monde).</p>

## 6.2.2 Panorama de l'avancement des technologies organoïdes et OoC en France

### 6.2.2.1 Méthodologie

Une enquête en ligne auprès de tous les acteurs de F3OCl a été réalisée entre juillet 2024 et juin 2025, l'objectif étant que chaque acteur puisse décrire et évaluer leur avancée sur les organoïdes et OoCs, en fonction des trois axes de maturité et échelles correspondantes. Vous retrouverez en annexe 2 le questionnaire. *In fine*, le but était de cartographier la diversité des travaux, leur niveau de maturité afin de présenter ces données aux différences instances normatives, politiques et financières.

## 6.2.2.2 Résultats

### 1. Répartition des projets par type de structure

Au total, **66 répondants représentant autant d'entités distinctes ont soumis 133 projets**. La majorité provenait du monde académique, avec 50 instituts de recherche ou universités impliqués, généralement sur un seul projet chacun (64 projets pour 50 acteurs). À l'inverse, dans le secteur privé, on observe **moins d'acteurs mais un nombre moyen de projets par entité nettement plus élevé** (Tableau 9).

Rapporté au nombre d'organisations répertoriées dans l'annuaire de BioValley France, le taux de participation atteint **70 % des acteurs (hors distributeurs et fédérations)**. On note toutefois une **sous-représentation des entreprises privées, tech bio et pharmaceutiques**, certainement par peur de divulguer des informations confidentielles : seuls 45 % des producteurs d'OoCs et 50 % des biotech/pharma ont contribué, contre 100 % des CRO et plus de 60 % des équipes académiques. Pour les acteurs académiques la question de la confidentialité a été également soulevée et les informations rapportées ne concernent que des projets déjà publiés

Enfin, si certains acteurs listés dans l'annuaire n'ont pas participé, **de nouveaux entrants non répertoriés ont enrichi le panorama**. Il est néanmoins important de noter que le nombre de répondants a été plus important de la part d'équipes travaillant dans le domaine des organes sur puce que dans celui des organoïdes qui à lui seul représente plus de 150 équipes universitaires.

*Tableau 9 : Répartition des projets organoïdes ou Oocs par type de structure et nombres d'acteurs*

TYPE DE STRUCTURE	Nombre d'acteurs/d'entités ayant participé au panorama	Nombre de projets soumis dans le panorama	Nombre moyen de projets soumis par type de structure
<b>Institut de recherche/Université</b>	50	64	1,3
<b>Techbio/producteurs OOC</b>	9	39	4,3
<b>CRO</b>	4	9	2,3
<b>Industrie Pharmaceutique/Biotech</b>	2	6	3,0
<b>Industrie Vétérinaire</b>	1	15	15,0
<b>Total</b>	66	133	2,1

## 2. Répartition géographique des projets

La Figure 4 montre la répartition des projets par type de structure sur le territoire français.

Paris, Grenoble, Lyon, et Strasbourg sont des villes qui concentrent la majorité des projets.

A souligner que Bordeaux est un centre important quant aux projets sur ces thématiques centrés sur l'animal. L'annexe 5 présente un tableau détaillé par ville.

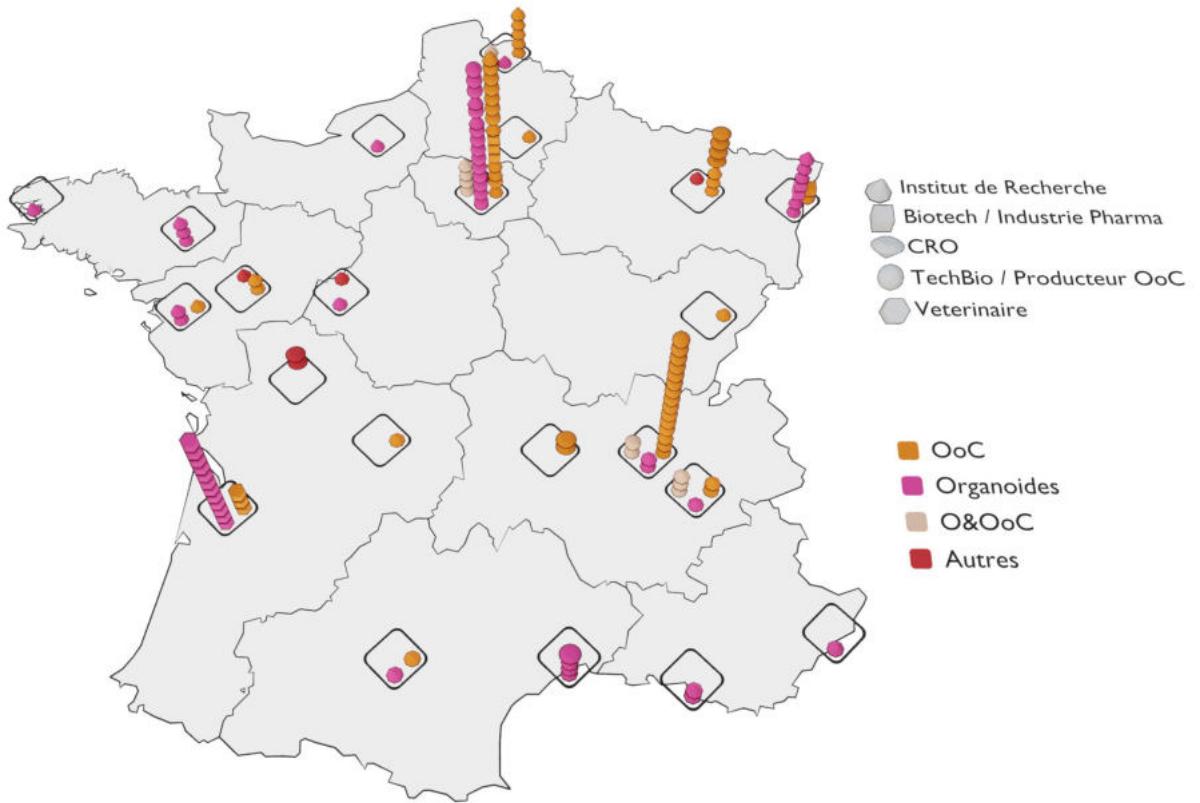


Figure 4 : Répartition géographique des projets

### 3. Répartition des projets entre organoïdes, OoCs et organoïdes sur puce

La Figure 5 illustre la répartition entre les projets centrés sur les organoïdes et ceux centrés sur les OoCs. La majorité des projets concernent les organoïdes et les organes-sur-puce, avec des proportions globalement équivalentes entre les deux.

À ce jour, les projets spécifiquement dédiés aux organoïdes-sur-puce restent peu nombreux, qu'ils proviennent d'instituts de recherche, d'universités ou de biotechs/producteurs d'OoC.

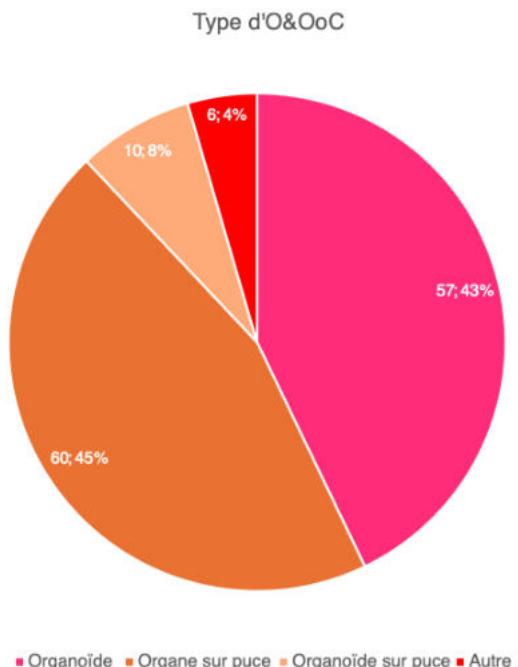


Figure 5 : Répartition des projets centrés sur les organoïdes et ceux centrés sur les OoCs (pour les 133 projets soumis).

#### 4. Répartition des projets par type d'organe

La répartition des projets (133 identifiés par le questionnaire-Annexe 2) par type d'organe est illustrée par la Figure 6 qui se focalise sur les mono-organes qui représentent la majorité des projets recensés dans notre enquête. En effet, en prenant en compte l'ensemble des projets, nous constatons que 99 projets, soit 75% des projets, sont centrés sur du mono-organe (19 organes différents).

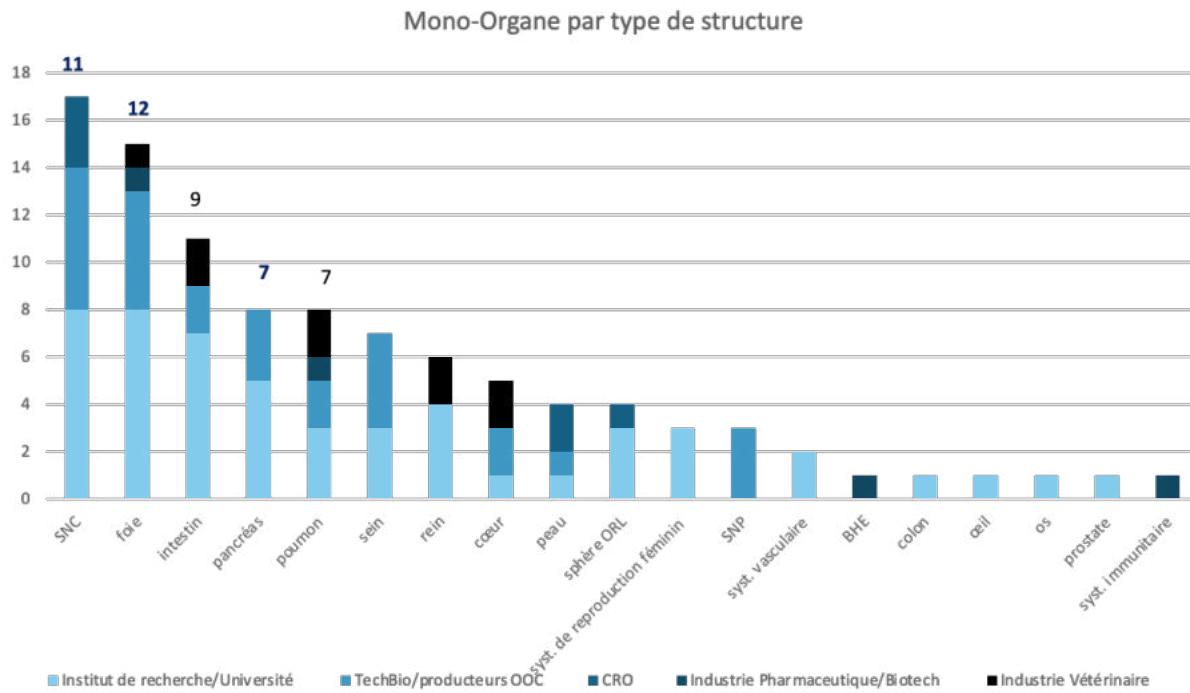


Figure 6 : Projets mono Organe par type d'organe et par type de structure, les chiffres au-dessus des colonnes représentent le nombre de structures travaillant sur les 5 organes majeurs.

33 projets sont centrés sur du multi-organes avec 26 combinaisons différentes de 2 à 7 organes

- 4 projets axés sur le Système Nerveux Central (SNC) et le Système Nerveux Périphérique (SNP)
- 3 projets axés sur le SNC et le système vasculaire
- 2 projets axés sur la peau et l'œil
- 2 projets axés sur la peau et le SNP
- 1 projet avec une autre combinaison

Les combinaisons les plus étudiées sont présentées dans le Tableau 10.

Bien que peu de projets multi-organes aient été identifiés dans notre enquête il faut noter qu'il existe une forte demande des industriels pour des modèles multi-organes. Il y a nécessité à maîtriser le mono-organe avant de basculer vers le multi-organe.

Tableau 10 : Combinaisons multi-organes

Combinaisons multi-organes les plus étudiés	Nombre de projets avec ces combinaisons	Nombre de structures travaillant sur ces combinaisons
SNC + SNP	4	3
SNC + système vasculaire	3	3
Peau, Œil	2	1
Peau, SNP	2	1

## 5. Répartition par pathologie ciblée

Les pathologies cancéreuses et neurologiques apparaissent être les plus étudiées sur ces nouvelles technologies (Figure 7). Les pathologies infectieuses, inflammatoires, métaboliques et cutanées sont également très sensibles à ces nouvelles technologies. Il faut noter que ces pathologies correspondent aux thématiques identifiées par l'agence de programmes de recherche en santé.

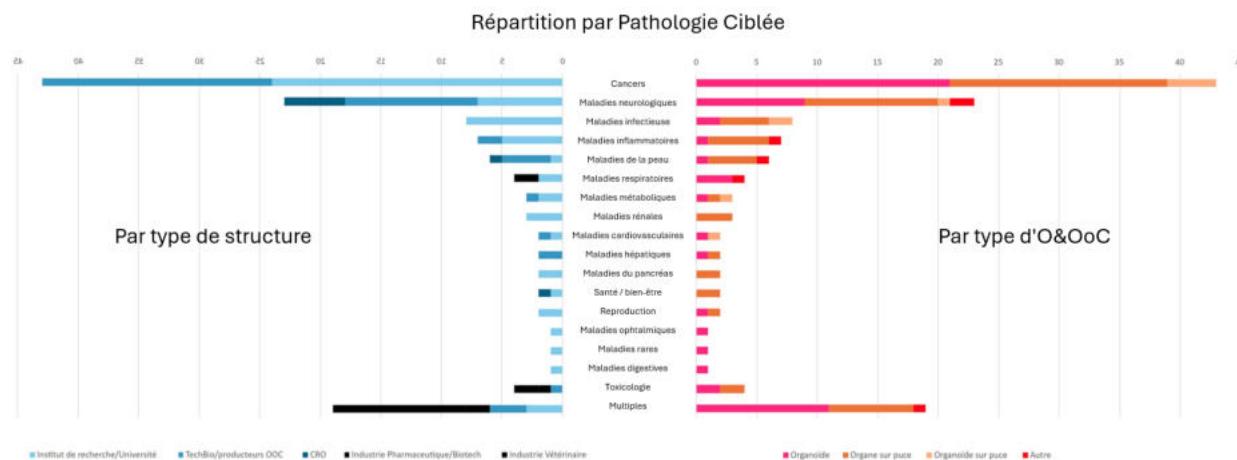


Figure 7 : Répartition par pathologie ciblée par type de structure et par type d'O&amp;OoC

## 6. Répartition par domaine d'utilisation

La majorité des projets visent une **projection vers des applications pharmaceutiques**. Toutefois, l'**adoption dans l'industrie pharma reste limitée** (Figure 8).

Les autres applications (toxicologie, recherche fondamentale...) sont encore éloignées d'un usage industriel concret.

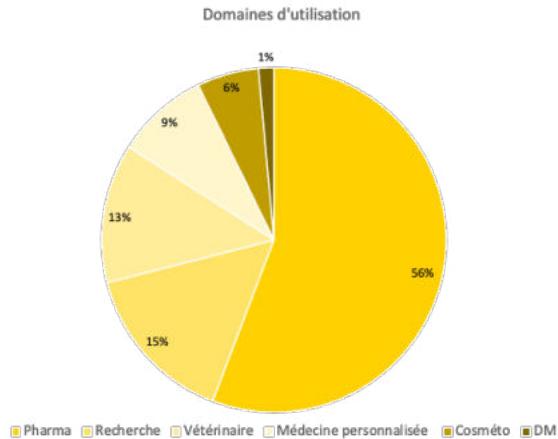


Figure 8 : Répartition des projets par domaine d'utilisation

## 7. Niveaux de Maturité

La Figure 9 représente l'ensemble des projets recensés dans notre enquête en fonction de leur positionnement sur les échelles de maturité et en précisant la nature et l'origine des projets. Elle donne une vision globale. Afin de tirer plus d'informations les analyses présentées ci-après sont faites à partir de graphiques plus simples.

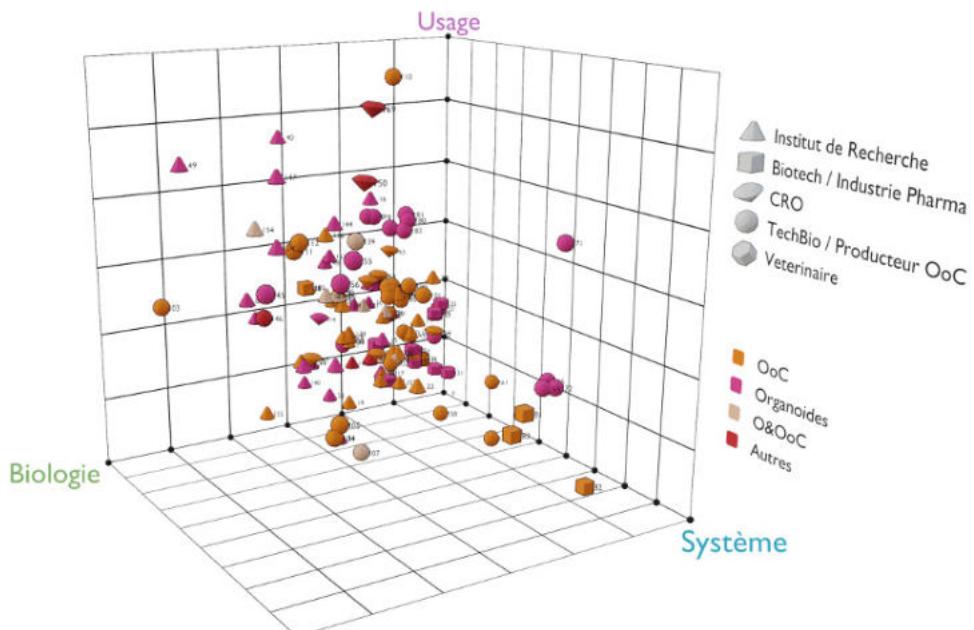


Figure 9 : Représentation tridimensionnelle des axes de maturités du questionnaire 2024-2025 de F3OCl

## 8. Niveau de maturité Organoïdes vs Organes sur puce

**En termes de maturité biologique**, les projets organoïdes et les projets organes sur puces recensés dans le panorama présentent des maturités assez similaires avec une majorité de projets dont les fonctions biologiques critiques sont analysées et expérimentées.

**En termes de maturité d'usage**, les projets organoïdes semblent être à un niveau de maturité plus avancé avec 13 projets donc le prototype et la preuve de concept est réalisé (contre 3 projets à ce stade-là pour les organes sur puces).

**En termes de maturité système**, il n'y a pas de différences majeures entre la maturité des projets organoïdes et organes sur puces. On peut tout de même noter une plus grande maturité système des projets organoïdes sur puce (en pourcentage si l'on se réfère au nombre de projets totaux soumis).

## 9. Niveau de maturité public vs privé

**Maturité biologique** : on ne constate pas de différences majeures entre le privé et le public concernant la maturité biologique

**La maturité d'Usage** est légèrement plus élevée dans le privé que le public (très légère différence)

Mais une différence de **maturité système** entre le public et le privé se remarque sur les trois derniers niveaux de maturité système, ce qui est en adéquation avec ce que l'on attend des projets académiques (TRL plus bas) et l'industrialisation des systèmes pour les entités privées.

## 10. Niveaux de Maturité pour les différents organes ou pathologies ciblés.

Les données brutes des trois niveaux de maturités sont fournies en Annexe 6. Le tableau 11 présente les familles de pathologies pour lesquelles le nombre de projets sont les plus nombreux en fonction des niveaux de maturité.

Nous constatons qu'aucune pathologie ne se démarque clairement sur les trois niveaux de maturité avec le domaine de la cardiologie qui semble le plus mature en termes de biologie et système.

En maturité Biologie, la Cancérologie apparaît le domaine le plus avancé, tiré par l'accès aux cellules de patients par les centres hospitalo-universitaires et les priorités stratégiques de soins fixés par les politiques sanitaires en France.

En maturité Usage, nous notons que la Dermatologie est l'indication thérapeutique la plus avancée, ce qui semble être en accord avec le niveau de maturité des industriels étant donné l'interdiction d'utiliser des modèles animaux en vigueur depuis presque 20 ans.

En maturité Système, la Toxicologie apparaît comme la plus avancée. Cette application est cruciale pour le passage en soumission réglementaire, et les technologies associées complexes à mettre en œuvre ont pu bénéficier des investissements depuis le début des organes sur puces.

Tableau 11 : Classement des pathologies les plus avancées par niveau de maturité

	Biologie	Usage	Système
Standardisé ou commercial	Cancérologie	Dermatologie	Toxicologie
Validé ou prêt à produire	Cardiologie	Neurologie	Cardiologie et hépatologie
Vérifié ou caractérisé	Métaboliques et rénales	Digestif	Pancréas

## 11. Axes de maturité comparés deux à deux

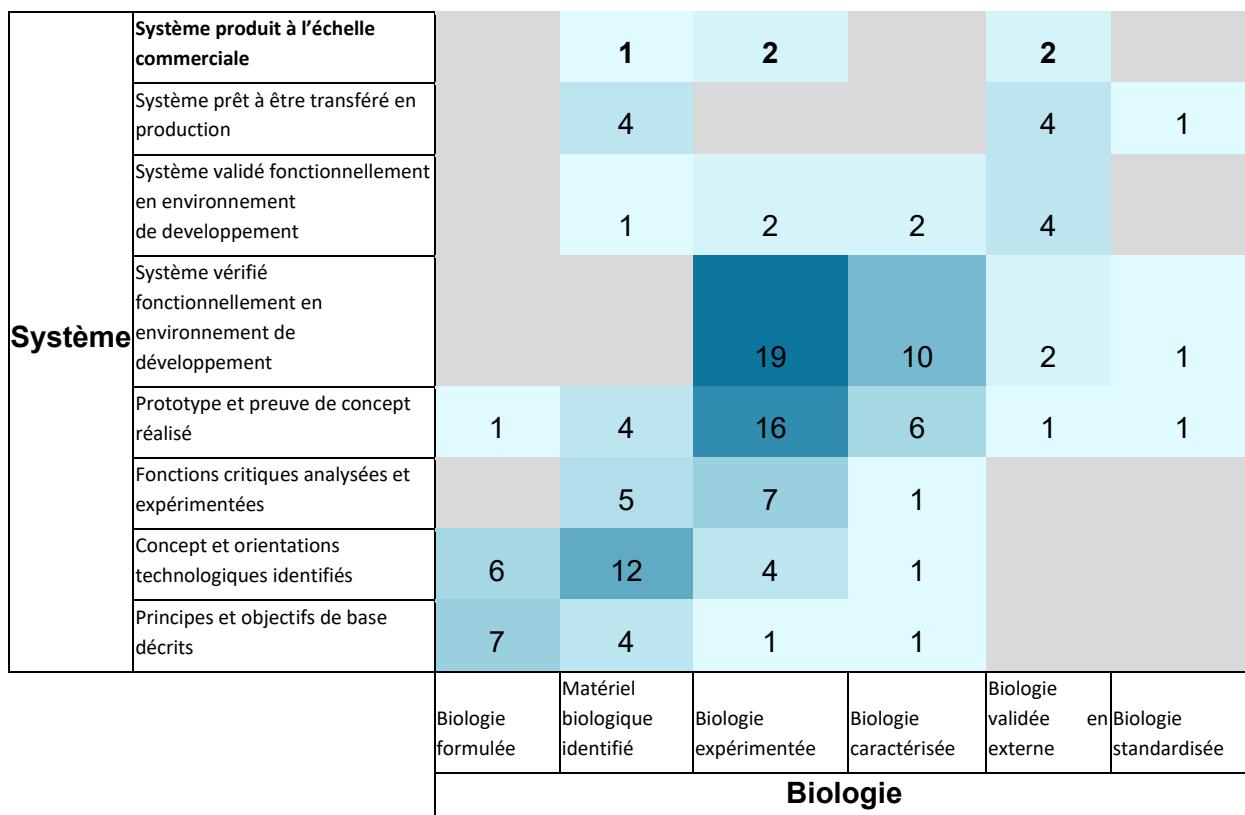


Figure12 : Répartition des projets selon leur BRL et leur SRL

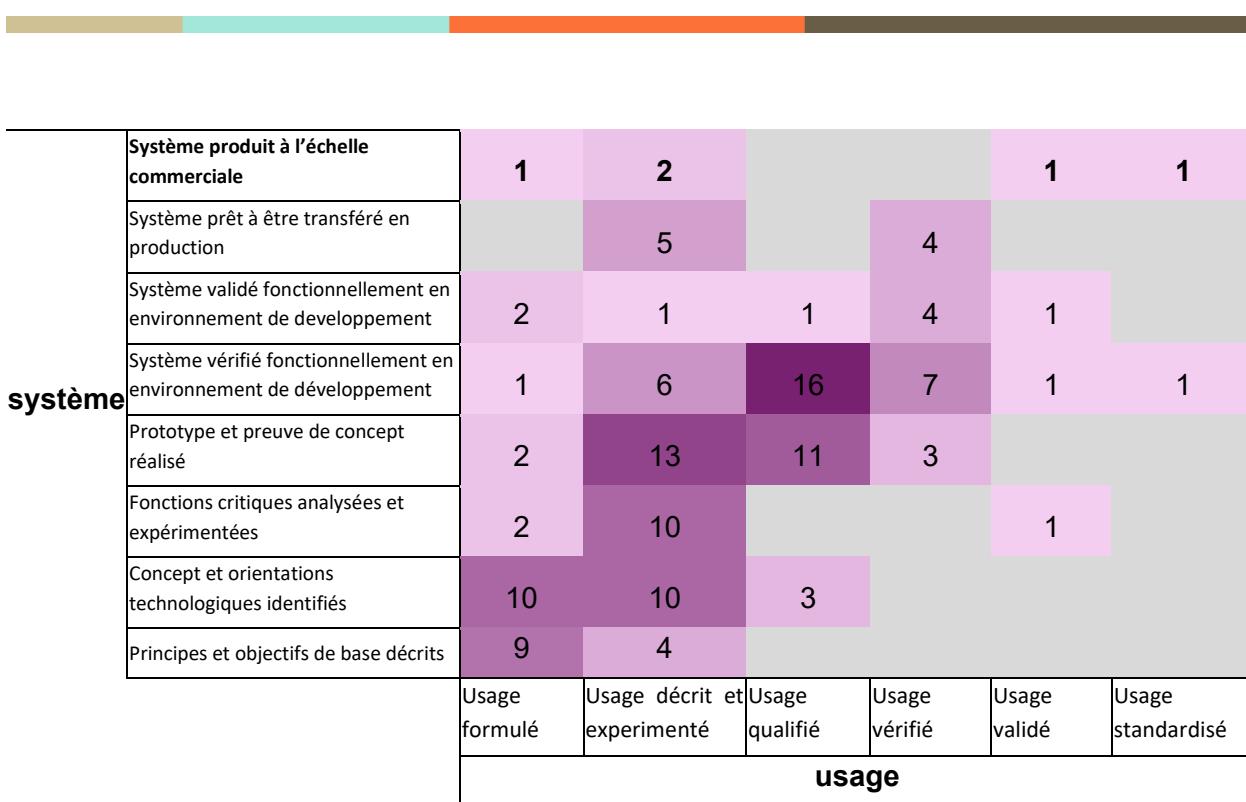


Figure13 : Répartition des projets selon leur URL et leur SRL

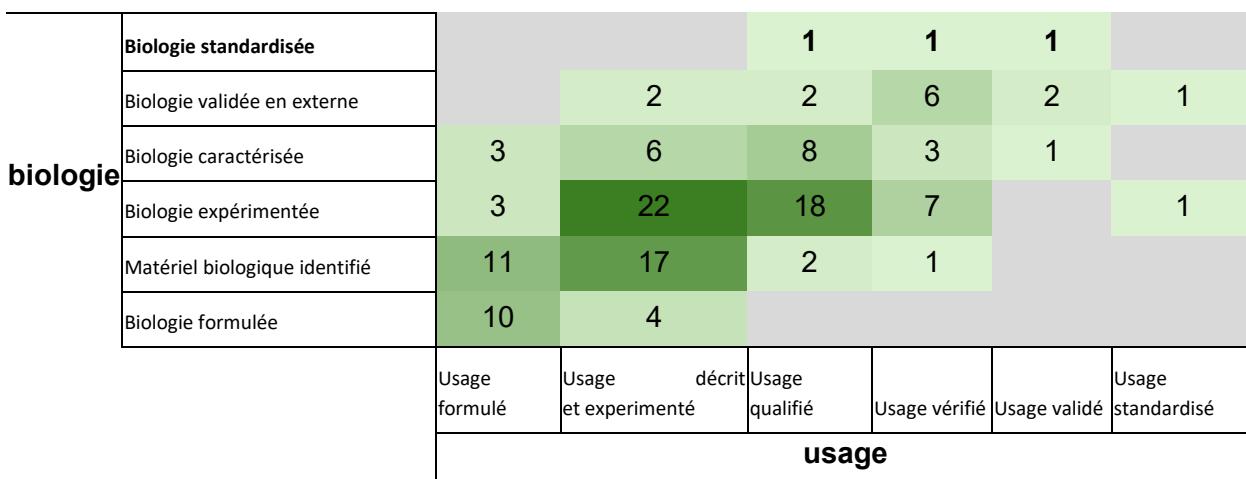


Figure14 : Répartition des projets selon leur URL et leur BRL

Si l'on oppose ces deux niveaux de maturité, de manière générale on peut observer une corrélation linéaire entre les systèmes démontrant que les projets se développent par étapes successives orthogonales. Il ne peut donc exister de systèmes « prêts » à avoir un niveau de maturité fort sans investissements itératif.

Il serait donc recommandable d'investir sur les niveaux de maturité les plus élevés pour obtenir des résultats industriels à court terme.

**Les domaines des projets les plus avancés (en haut à droite des Figures) dans tous les axes sont : la cancérologie, les maladies neurologiques et les maladies**

**infectieuses/inflammatoires.** Ce classement croisé par maturité confirme par ailleurs le classement des pathologies par nombre de projets (Figure 7).

## 12. Partenariats (hors prestataires)

La grande majorité des équipes, qu'elles soient du domaine public ou de sociétés privées, ayant répondu à notre enquête ont ou envisagent des partenariats pour développer leur projet

- Les industries pharmaceutiques n'avancent pas seules → besoin de partenariats.
- Dynamique à encourager :
- Public/privé : accès à du matériel biologique mature.
- Privé/privé : cas d'usage technologiques.
- **Recommandations : il serait souhaitable de lancer des cas pilotes concrets, combinant technologies matures et matériel biologique robuste.**

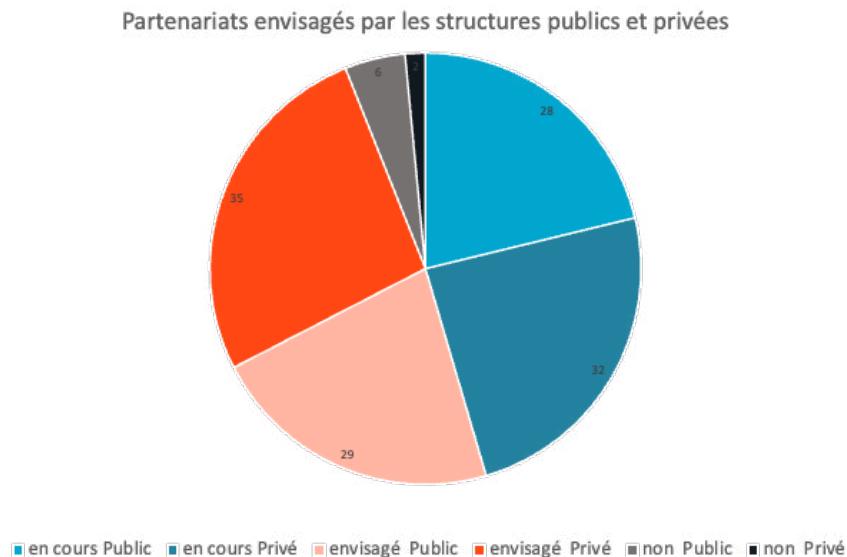


Figure 15 : Partenariats envisagés par les structures publics et privées

### 6.2.2.3 Motivation des 66 répondants à se tourner sur ces deux technologies innovantes

#### 1. Avantages compétitifs

La pertinence biologique, l'ingénierie microfluidique avancée, la modularité et la compatibilité haut débit, d'une part.

Un fort ancrage clinique et data-driven, la combinaison de plusieurs méthodologies en un seul système intégrant la culture cellulaire, l'imagerie et l'Intelligence Artificielle (IA), d'autre part.

Autant d'atouts invoqués pour se saisir de ces technologies et avoir une avance technologique face à la concurrence.

## 2. **Efficience accrue pour le développement thérapeutique**

Les données issues de ces technologies sont perçues comme étant plus prédictives versus les modèles existants 2D et les modèles animaux. Elles permettent une meilleure compréhension des pathologies et apportent une avancée certaine vers la médecine personnalisée.

## 3. **Efficience dans les collectes de données**

Ces nouvelles technologies sont compatibles avec l'intégration de données omiques, qui visent à caractériser de manière exhaustive un ensemble de molécules : gènes, ARN, protéines, métabolites. Ces méthodes sans *a priori* permettent une caractérisation moléculaire fine des pathologies et une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques complexes (Simon, 2023).

## 4. **Retombées socio-économiques attendues**

Les retombées socio-économiques combinent la création d'emplois qualifiés (direct et indirect), la création de start-ups et de plateformes industrielles, le transfert technologique avec potentiel brevet/licence, une baisse des coûts et délais de R&D, et un impact direct sur la santé publique par une médecine plus précise, plus rapide et plus efficace.

### 6.2.3 Conclusion générale de l'enquête

L'enquête recense **66 répondants et 133 projets** sur les organoïdes et organes-sur-puce en France. **La majorité émane du milieu académique** (50 instituts/universités, souvent impliqués dans un seul projet), **tandis que le secteur privé, bien que moins représenté, porte en moyenne davantage de projets par entité**.

**Le taux de participation est élevé** (70 % des acteurs référencés par BioValley France), mais les entreprises privées restent en retrait. On note également une **sur-représentation des équipes travaillant sur les organes-sur-puce**, alors que le champ des organoïdes compte à lui seul plus de 150 équipes universitaires. **Malgré cette vision partielle, l'écosystème français apparaît particulièrement riche et dynamique.**

La **répartition géographique** met en avant **Paris, Grenoble, Lyon, Strasbourg et Bordeaux** (plutôt orienté sur l'animal).

La majorité des projets portent sur les organoïdes ou les organes-sur-puce, en proportions similaires, tandis que les organoïdes-sur-puce demeurent marginaux. Parmi les 133 projets recensés, **75 % concernent un seul organe** (19 organes différents). Les projets multi-organes restent rares mais suscitent un fort intérêt industriel.

**Les pathologies les plus étudiées sont les cancers et les maladies neurologiques**, suivies des affections infectieuses, inflammatoires, métaboliques et cutanées, en cohérence avec les priorités nationales de recherche en santé.

En termes de **maturité** :

- **Biologique** : avancées notables, avec peu de différences entre public et privé.
- **Systèmes** : progression plus lente.

- **Usage** : encore limité, surtout dans l'industrie pharmaceutique.

Les organoïdes apparaissent plus avancés que les organes-sur-puce en preuve de concept.

La dynamique repose sur de nombreux **partenariats public/privé et privé/privé**, nécessaires pour combiner expertise biologique et innovation technologique.

Les **atouts** de ces approches incluent leur pertinence biologique, la microfluidique, la modularité, l'intégration de l'IA et des données omiques, ainsi que leur potentiel en médecine personnalisée.

Les **retombées attendues** sont multiples : emplois qualifiés, création de start-ups et de plateformes, transferts technologiques (brevets/licences), réduction des coûts et délais de R&D, et impact direct sur la santé publique.

**Conclusion** : La France dispose d'un écosystème particulièrement diversifié et prometteur, couvrant la recherche fondamentale jusqu'aux premières applications industrielles, avec un potentiel scientifique, économique et stratégique fort pour la souveraineté nationale.



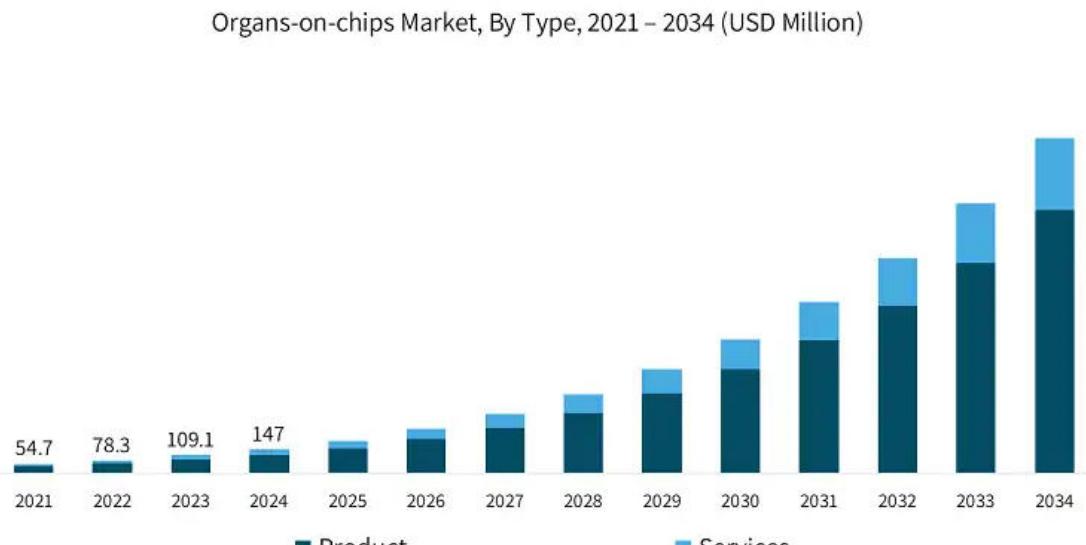
## 7 VOLET ECONOMIQUE, ELEMENTS DE MARCHE INTERNATIONAL

Le marché mondial des OoCs a été évalué à 147 millions de dollars en 2024 (Figure 16). Le marché devrait passer de 201.5 millions de dollars en 2025 à 2.1 milliards de dollars en 2034, avec une croissance de 29.7 % au cours de la période de prévision (Rapport GMI13832, 2025).

La forte croissance du marché est attribuable :

- à la nécessité croissante de remplacer les tests effectués sur les animaux,
- aux progrès continus en microfluidique et en génie tissulaire,
- à l'accent croissant mis sur la médecine personnalisée et le développement de médicaments,
- au besoin croissant de modèles de dépistage des médicaments rentables et plus rapides

De plus, le besoin de médecine personnalisée et l'apport de l'intelligence artificielle dans les soins de santé contribuent également au développement de technologies sur les OoCs.



Source: [www.gminsights.com](http://www.gminsights.com)

Figure 16 : Marché mondial des OoCs

En 2024, le marché américain des OoCs représentait 56.9 millions de dollars et devrait croître à un Taux Croissance Annuel Composé (TCAC) de 28,6% entre 2025 et 2034, en raison d'investissements considérables dans la recherche biomédicale, de l'infrastructure technologique développée et d'un cadre réglementaire amical (Figure 17). **Aux États-Unis, le gouvernement et le secteur privé financent** substantiellement la recherche de méthodes alternatives à l'expérimentation animale, sous l'impulsion des contraintes éthiques et financières et des modèles précliniques.

Le marché britannique des OoCs devrait connaître également une croissance forte dans les années à venir. Le gouvernement soutient fermement l'industrie des sciences de la vie et la réduction des essais sur les animaux en lien avec la règle des 3R (remplacement, l'affinement et réduction des animaux).

La Chine occupe une position dominante sur le marché des OoCs en Asie. Le plan national de santé de la Chine accorde la priorité à l'assimilation des nouvelles technologies, et les systèmes d'organes sur puces sont considérés comme essentiels pour moderniser le développement des médicaments et la recherche sur les maladies.

En Amérique latine, le marché des OoCs devrait connaître une croissance dans les années à venir. Le Brésil connaît une croissance vigoureuse de son marché des organes sur puces, en raison de l'évolution de la biotechnologie et une orientation vers la médecine personnalisée.

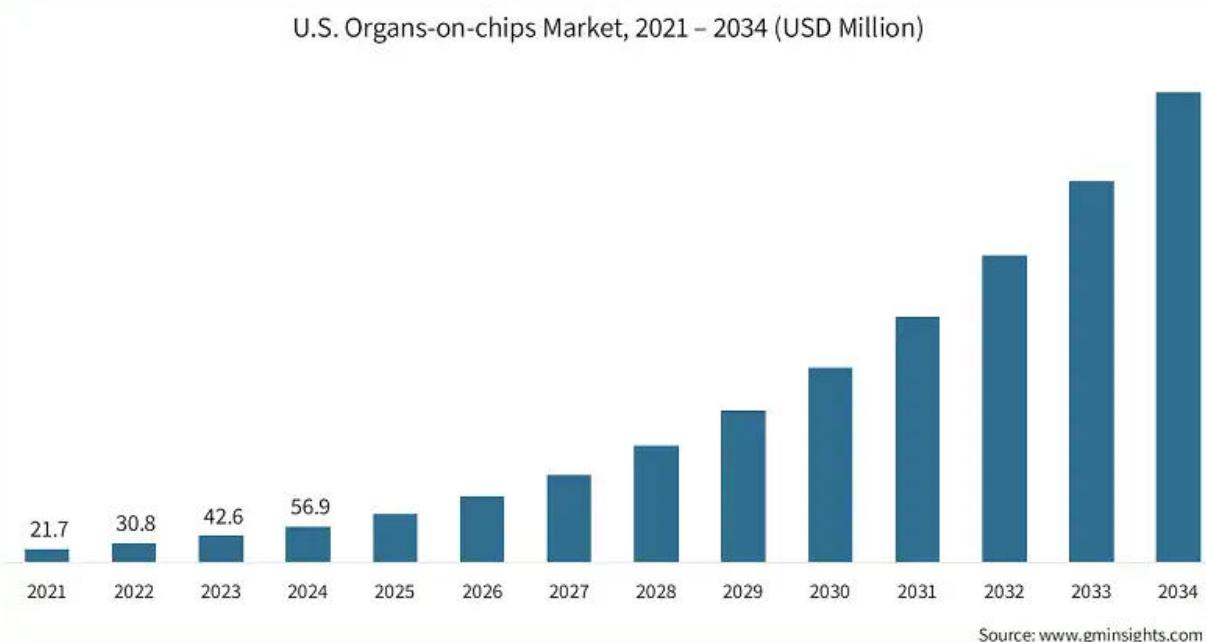


Figure 17 : Marché américain des OoCs

### 7.1. Principaux acteurs sur la scène internationale

Les principaux acteurs du marché comme Emulate, TissUse Gmb et MIMETAS représentent environ 60 % de la part de marché totale, ce qui témoigne de leur forte influence sur le paysage des organes sur puces. Le marché est marqué par des progrès technologiques rapides et de nouvelles introductions fréquentes de produits visant à améliorer la pertinence physiologique et l'efficacité des systèmes.

Plus exhaustivement ; les acteurs majeurs de l'industrie des OoCs sont les suivants:

- AlvéoliX (Suisse)
- Cherry Biotech (France)

- 
- Emulate (E.U)
  - Hesperos (E.U)
  - AxoSim(E.U.)
  - CNBio Innovations (R.U)
  - Mimetas (Pays Bas)
  - NETRI (France)
  - Fluigent (France)
  - BeOnChip (Espagne)
  - Tissuse (Allemagne)

## 7.2. Dynamique et défis à l'évolution

Le marché des OoCs devrait bénéficier de la montée en puissance de la médecine personnalisée. En outre, l'intégration de l'IA devrait optimiser l'efficience de ces nouveaux modèles.

- Malgré un TCAC très positif pour les années à venir, un des défis reste le coût élevé de développement et de production des OoCs et des organoïdes à l'échelle industrielle.
- Un autre défi renvoie à l'aspect réglementaire et normatif de ces nouvelles technologies (voir paragraphe suivant).
- Les différences dans les conceptions de différents fabricants et institutions de recherche rendent difficile la comparaison des résultats et peuvent ralentir l'utilisation de ces systèmes, d'autant plus quand les besoins et contraintes des end-users n'ont pas été pris en compte, d'où la nécessité de liens de plus en plus étroits entre les organismes de recherche et le privé.



## 8 ETAT DES LIEUX DE L'ACCEPTATION REGLEMENTAIRE ET NORMATIVE

### 8.1 Aux Etats-Unis

Le 10 avril 2025, et pour diffusion immédiate (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs>), la Food and Drug Administration (FDA) américaine a pris une mesure importante pour faire progresser la santé publique en remplaçant les tests sur les animaux dans le développement des traitements par anticorps monoclonaux. Cette nouvelle approche vise à améliorer la sécurité des médicaments et à accélérer le processus d'évaluation, tout en réduisant l'expérimentation animale, les coûts de recherche et développement (R&D) et, à terme, le prix des médicaments. Les exigences de la FDA en matière d'expérimentation animale seront réduites, affinées ou potentiellement remplacées par une série d'approches, notamment des modèles computationnels de toxicité basés sur l'IA et des tests de toxicité sur des lignées cellulaires et des organoïdes en laboratoire (appelés « nouvelles méthodologies » ou données NAM). La mise en œuvre de ce programme pour les demandes d'autorisation de nouveaux médicaments expérimentaux (IND), pour lesquelles l'inclusion de données NAM est encouragée, a été décrite dans une feuille de route également publiée le même jour. Afin de déterminer l'efficacité des médicaments, l'agence commencera également à utiliser des données de sécurité réelles préexistantes provenant d'autres pays, dont les normes réglementaires sont comparables, et où le médicament a déjà été étudié chez l'homme.

### 8.2 En Europe

#### 8.2.1 Aspect réglementaire

L'utilisation des organoïdes et des OoCs pour la recherche clinique se heurte à des obstacles **réglementaires** importants. En effet, ces technologies ne sont pas encore parfaitement intégrées dans le cadre des **dispositifs médicaux**, ce qui entraîne des ambiguïtés sur leur statut, à savoir :

**Manque de cadre réglementaire clair** – Le Règlement Européen sur les Dispositifs Médicaux (RDM) et le Règlement relatif aux Médicaments à Usage Humain (RMU) n'ont pas été spécifiquement conçus pour encadrer les organoïdes et les organes-sur-puce. Il en est de même pour les recherches interventionnelles (RIPH encadrées par la loi Jardé) et non interventionnelles (RNI encadrée par l'article L1243-3 du Code de la santé publique) ainsi que pour l'activité de biobanking (encadrée par l'article L1243-4 du Code de la santé publique). Leur statut juridique demeure incertain, oscillant entre dispositifs médicaux, outils de recherche, éléments du corps humain ou autres catégories. Bien que ces textes soient en cours de réévaluation, ils comportent encore des incohérences et des ambiguïtés concernant l'utilisation des technologies alternatives. À ce stade, aucune interdiction explicite ne limite leur emploi en Europe. Leur évaluation repose principalement sur l'appréciation des relecteurs de dossiers, selon une approche au cas par cas. Cette situation contraste avec l'existence de lignes directrices harmonisées, telles que celles de l'ICH, qui commencent toutefois à émerger pour certains cas d'usage spécifiques, notamment en

toxicologie cardiaque et hépatique. La classification de ces technologies dépend avant tout de leur finalité d'utilisation plutôt que de leur nature technologique. Un effort législatif concerté, notamment au niveau national (ex. France), apparaît nécessaire afin de garantir une révision cohérente et adaptée avant validation définitive des textes réglementaires.

**Difficulté d'accès aux échantillons biologiques et aux données patients** – L'utilisation d'organoides dérivés de cellules humaines soulève par ailleurs des enjeux complexes relatifs à l'accès aux échantillons biologiques et aux données clinico-biologiques. Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) encadre strictement le traitement des données personnelles de santé, ce qui peut rendre difficile notamment leur collecte, conservation, consultation, utilisation et partage et limiter la constitution de biobanques associant matériel biologique et données génétiques, pourtant essentielles au développement de ces modèles.

**Complexité de conservation** - D'autre part, les organoides et les OoCs constituant des modèles à haute valeur ajoutée, leur mise en banque devient un enjeu majeur dans le processus d'innovation puisque ces biobanques assurent une sécurité de conservation et une rapidité de mise à disposition attendues par les équipes scientifiques

Tous ces points sont sous-tendus par des considérations éthiques et pratiques liées au recueil du consentement éclairé, tant sur le plan documentaire que sur le plan du respect des droits des patients, qui constituent un autre obstacle majeur au déploiement à grande échelle de ces approches.

Le tableau 11 présente les questions réglementaires identifiées comme majeures à ce jour.

*Tableau 11 : Questions réglementaires identifiées à ce jour*

THEMATIQUE	SOUS-THEMES	QUESTIONS CLES
1. Éthique & Consentement		
	<b>Anonymisation</b>	Comment garantir l'anonymat tout en conservant des données cliniques essentielles ?
	<b>Consentement &amp; retrait</b>	Le donneur peut-il retirer son consentement à tout moment ? Jusqu'à quel stade est-ce possible (ex. après création d'un organoïde) ?
	<b>Modèle de consentement</b>	Faut-il un consentement spécifique, large ou présumé ? Quelles informations inclure (finalité, durée, partage) ?
	<b>Usage commercial</b>	Comment concilier don altruiste et valorisation commerciale des organoïdes ?
	<b>MTA (Accords)</b>	Quelles sont les obligations éthiques et juridiques des transferts entre acteurs publics et privés ?
	<b>Retour au donneur</b>	Faut-il informer le donneur en cas de découverte fortuite (pathologie, effet thérapeutique) ?
2. Qualité & Validation scientifique		
	<b>Critères de qualité</b>	Comment évaluer la pertinence biologique d'un organoïde (morphologie, biomarqueurs, génomique...) ?
	<b>Méthodes de caractérisation</b>	Quelles techniques utiliser : séquençage, microscopie, immuno-histochimie, analyses -omiques, tests fonctionnels ?
	<b>Reproductibilité</b>	Quelles validations inter-laboratoires ou comparaisons avec des standards (OCDE) sont nécessaires ?
	<b>Traçabilité &amp; documentation</b>	Quelles obligations en matière de GLP, SOPs, conservation des données pour assurer la qualité ?

	<b>Études de validation</b>	Comment structurer les essais (multicentriques, randomisés) et gérer l'hétérogénéité des échantillons (ex. cancers) ?
3. Cadre Réglementaire	<b>Acceptation des données</b>	Sous quelles conditions les données issues d'organoïdes sont-elles recevables dans un dossier réglementaire (ex. IND) ?
	<b>Normes attendues</b>	Quelles exigences : standardisation, reproductibilité, traçabilité, validation méthodologique ?
	<b>Initiatives &amp; référentiels</b>	Quels référentiels en Europe / international ? (EMA, FDA, ISTAND, etc.)
	<b>Usage réglementaire</b>	Ces modèles peuvent-ils remplacer les tests animaux ? Quel est leur statut dans la réglementation des PMI ?
	<b>Statut juridique des tests</b>	Les tests personnalisés sont-ils considérés comme IVD ou dispositifs compagnons ?
	<b>Responsabilités</b>	Quelle est la responsabilité légale si les données d'organoïdes orientent un traitement ?
4. Impacts cliniques & médecine personnalisée	<b>Exploitabilité en clinique</b>	Quelles exigences de qualité et traçabilité pour rendre les résultats exploitables médicalement ?
	<b>Accès équitable</b>	Quelles recommandations pour garantir un accès équitable à ces technologies dans les essais cliniques ?
	<b>Acceptation clinique</b>	Comment intégrer ces modèles dans la médecine personnalisée, et assurer leur fiabilité aux yeux des autorités ?

Ces questions ont été envoyées à différentes équipes de recherche et à des juristes et un certain nombre de réflexions, mais également des réponses partielles ont pu être obtenues :

## 5. Consentement et gestion des échantillons

- **Base légale** : L'article L.1211-2 du Code de la Santé Publique permet l'utilisation des résidus biologiques à des fins scientifiques avec simple information du patient. Un consentement tacite suffit (dans le cadre de la recherche). Précision : la finalité de recherche n'est pas réglementée à l'exception d'usage des iPS pour la conception de gamètes, d'embryoïdes et de chimères
- **Consentement** : consensus sur la nécessité, plutôt explicite/élargi, avec informations sur finalité, durée, partage, anonymisation et droit de retrait.
- **Retrait** : possible tant que l'échantillon est non transformé ; pas rétroactif sur données déjà produites.
- **Retour d'information** : pas automatique, sauf en génétique (CSP art. L.1130-5). Peut être prévu au cas par cas dans le consentement. Précision : dans le cas de la recherche en génétique constitutionnelle, le donneur au moment du consentement peut s'opposer à un retour des informations médicales incidentes le concernant (qui ne font pas l'objet du diagnostic/recherche initiale) pouvant être trouvées lors du séquençage d'un génome complet par exemple.
- **Anonymisation** : double anonymisation + pseudonymisation, conformité RGPD, pratiques CRB et SNDS comme référence.
- **Commercialisation** : don altruiste, valorisation limitée aux procédés et résultats, jamais sur les cellules. Précision : le don ne peut être rétribué (non patrimonialité des dons), par contre

la valeur ajoutée apportée à l'échantillon peut l'être. Autrement dit, le donneur ne peut pas bénéficier de la valorisation qui sera faite de son don.

## 6. Transfert et partenariats

- **MTAs** : inspirés des pratiques CRB, adaptés selon le type d'échantillon.
- **Fournisseur** : garantir légalité et PI.
- **Destinataire** : usage limité au protocole, pas d'utilisation humaine, protection des données.
- **Partenariats** : public = matériel biologique mature ; privé = cas d'usage.  
→ Recommandation : cas pilotes combinant biologie et technologie.

## 7. Critères scientifiques et validation

- **Qualité d'un organoïde** : morphologie, complexité cellulaire, transcriptome, histologie, biomarqueurs fonctionnels.
- **Validation** : context-specific, multi-techniques (scRNASeq, immunostaining, tests fonctionnels).
- **Reproductibilité** : validation inter-lab, comparaison avec standards OECD/ICH, soumission possible à ECVAM/OCDE.

## 8. Acceptation réglementaire

- Ciblage préclinique : organoïdes déjà utilisés, validation interne dominante.
- Usage réglementaire : adoption progressive (FDA pilotes, EMA en discussion).
- Standards : pas encore dédiés ; basés sur OECD, ISSCR, FDA, CEN/CENELEC.
- Statut : RUO pour recherche ; DMDIV (classe 2 min) si décision thérapeutique.
- Traçabilité : GLP, SOPs, documentation et conservation des données essentielles.

## 9. Usages cliniques et équité

- **HAS** : aucune recommandation spécifique à ce jour.
- **Traçabilité clinique** : intégration des données dans le dossier patient, discussion en RCP (oncologie).
- **Accès équitable** : suit le cadre des essais cliniques interventionnels ; enjeu identifié mais non réglementé.
- **Responsabilité** : cliniciens responsables de l'usage d'outils validés ; nécessité d'un marquage CE si DMDIV.

## 10. Référentiels existants et lacunes

THEMATIQUE	REFERENTIELS / INITIATIVES	LACUNES / LIMITATIONS
Guidelines internationales	ICH, OECD, FDA (PK/PD, ADME, tox), ISSCR (stem cells), CEN/CENELEC, EUROoCS, EURL ECVAM	Pas de guideline spécifique vétérinaire ; standards émergents pour certaines fonctions

Réglementation FDA	FDA Modernization Act 2.0 & 3.0 ; Istand ; acceptation pilote de dossiers OoC	Limité à certains dossiers humains ; exigences futures floues
Réglementation EMA/UE	EMA Task Force (alternatives), SME Status, feuille de route EU sans animaux	Pas de standards finalisés pour organoïdes ; reconnaissance partielle
Validation scientifique	scRNAseq, histologie, tests fonctionnels, recommandations ISSCR	Normes de validation encore peu précises, dépendantes des labos
Données personnelles	RGPD, loi Informatique & Libertés, CRB, SNDS	Pas de standard spécifique vétérinaire (données propriétaires/animaux)
Transfert matériel (MTA)	CRB, principes FAIR, consentement, clauses PI	Adaptation par type d'échantillon ; exploitation internationale à préciser
Retour d'information	Possibilité via consentement (découvertes fortuites)	Pas d'obligation stricte ; limites d'impact en aval
Commercialisation & PI	CRB encadrent, consentement peut inclure valorisation	Pas de droits patrimoniaux sur cellules ; encadrement international limité
Harmonisation internationale	FDA/EMA/Istand/SME, discussions globales	Coordination encore incomplète ; standards mondiaux à définir

## 8.2.2 Feuille de route pour la normalisation des OoCs

Les experts du Joint Research Center (Commission Européenne) ont identifié des besoins et opportunités en matière de normalisation dans le domaine des OoCs. Ils ont également contribué à la création d'un groupe de réflexion dédié CEN-CENELEC, avec le soutien d'EUROoCS et du NEN, et y ont participé activement. Ce groupe de réflexion a élaboré et publié une feuille de route contenant des recommandations clés pour les futures activités de normalisation (**Focus Group Organ-on-Chip Standardization Roadmap, 2024**).

**Cette feuille de route souligne l'importance d'un effort mondial pour élaborer des normes pour les dispositifs OoC.** En effet, afin de parvenir à un accord, elle suggère une collaboration avec l'Organisation internationale de normalisation (ISO), qui a récemment créé un nouveau sous-comité sur les « systèmes microphysiologiques et les organes sur puce » (ISO/TC 276/SC2) dans le cadre du comité technique (TC) 276 - Biotechnologie.

La feuille de route identifie également les domaines clés qui, s'ils étaient soutenus par des normes acceptées à l'échelle mondiale, favoriseraient le développement et la diffusion de la technologie OoC. **Elle mentionne par exemple la nécessité de définir des méthodes standardisées pour caractériser les matériaux utilisés dans les OoCs et vérifier leur biocompatibilité.**

Une fois que les normes relatives aux OoCs seront disponibles, elles pourront être utilisées à la fois par l'industrie et les régulateurs pour évaluer l'utilisation de ces dispositifs à différentes fins, telles que l'évaluation de la sécurité des produits chimiques utilisés dans de nombreux produits différents, les tests d'efficacité des nouveaux médicaments, la médecine personnalisée et la réduction et le remplacement des animaux utilisés dans la recherche biomédicale.

**Malheureusement au niveau français, l'AFNOR a mis en sommeil la commission S96R (Biotechnologies, qui assurait le lien avec l'ISO/TC 276) début juillet 2025 par manque de soutien financier, induisant une absence de représentation des Français aux commissions internationales** (le Pr Edith Filaire, directeur Recherche innovation du Groupe Icare et le Dr Benoît Maisonneuve de la société NETRI, deux membres du CSF, participaient à cette commission).

La normalisation constitue un **levier stratégique majeur de souveraineté et de compétitivité**. Elle permet à un pays d'influencer les standards internationaux qui définissent les critères de qualité, de sécurité et de performance des innovations. En participant activement à ces travaux, la France peut faire reconnaître ses spécificités scientifiques et industrielles, sécuriser l'accès de ses technologies aux marchés mondiaux et anticiper les exigences réglementaires à venir. À l'inverse, être absent des discussions internationales revient à subir des standards conçus ailleurs, souvent alignés sur des intérêts ou des contextes technologiques différents, ce qui fragilise la compétitivité et l'indépendance stratégique nationale.

Dans ce contexte, la **mise en sommeil de la commission AFNOR S96R** — qui, assurait la représentation française au sein du comité international **ISO/TC 276** sur les biotechnologies — constitue un risque majeur. Elle prive la France de tout droit de vote et de toute capacité d'influence dans l'élaboration des normes touchant aux biobanques, aux organoïdes et aux organes-sur-puce, et crée une **incohérence majeure** entre les ambitions affichées et les moyens de les concrétiser : alors que des pays comme la Chine, les États-Unis ou l'Allemagne façonnent actuellement les normes mondiales, la France se retrouve spectatrice, contrainte d'adopter ultérieurement des standards définis sans elle, au risque d'affaiblir sa compétitivité et de réduire l'impact de ses investissements publics.



## 9 LE CONCEPT « ONE HEALTH »

Les concepts « One Health » et « One Medicine » reposent sur l'idée que santé humaine, animale et environnementale sont étroitement liées (Gabriel et al., 2024) (Fig 18). L'approche « One Medicine » s'appuie sur la recherche translationnelle inversée, où données issues de la clinique humaine et vétérinaire se nourrissent mutuellement (Schneider et al., 2018).

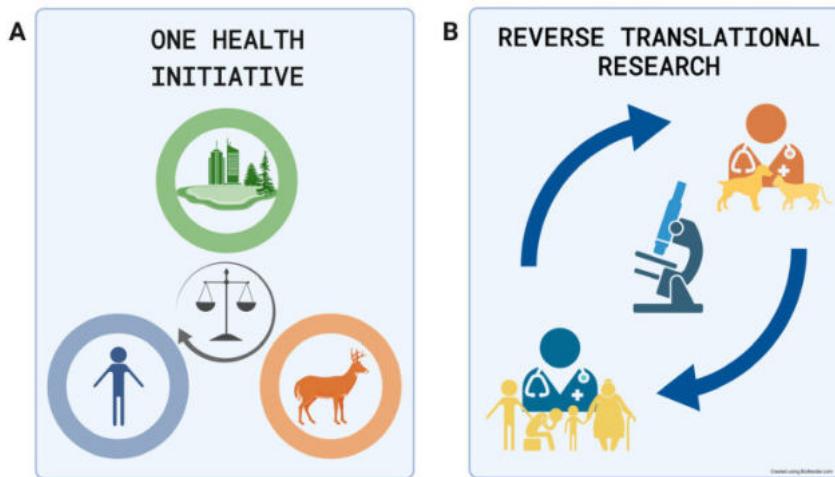


Figure 18 : L'initiative One Health et la recherche translationnelle inversée (Gabriel et al., 2024).

Dans ce cadre, les organoïdes et organes-sur-puce (OoCs) offrent des outils technologiques innovants :

- **Modélisation des maladies zoonotiques :**

Les organoïdes permettent d'étudier la transmission inter-espèces de pathogènes (Covid-19, grippe aviaire), en recréant des barrières biologiques absentes des cultures cellulaires classiques comme l'utilisation d'organoïdes pulmonaires et intestinaux pour analyser la transmission virale et tester des candidats thérapeutiques. L'INRAE est un acteur clé dans l'établissement de biobanques animales.

- **Recherche translationnelle animaux-humains :**

Les organoïdes modélisent des maladies partagées entre espèces et servent à développer des traitements vétérinaires et humains comme par exemple l'utilisation d'organoïdes intestinaux de chien pour l'étude de pathologies digestives communes.

Cette approche réduit le recours aux animaux vivants, en accord avec le principe des 3R, tout en accélérant l'évaluation de nouveaux candidats thérapeutiques (Martinez et al., 2025).

La réduction des données animales en pharma humaine accroît le besoin en modèles pertinents pour la recherche vétérinaire.

Parmi les contributions majeures des équipes de recherche, notamment au sein de l'INRAE, on peut citer le développement d'organoïdes pulmonaires de mammifères pour l'étude des infections respiratoires et l'évaluation de thérapies antivirales/antimicrobiennes (UMR IVPC, Archer et al.,

2021) ou les travaux sur les mammosphères, précurseurs d'alvéoles mammaires, pour l'étude de la glande mammaire (UMR PEGASE, Finot et al., 2021).

L'implication de l'INRAE dans le GDR Organoïdes (CNRS) confirme un rôle central dans le développement des technologies « One Health ».

La synergie entre les laboratoires académiques et de recherche technologique (INRAE, CNRS, Inserm, CEA...), et les acteurs privés, positionne théoriquement la France comme un acteur majeur dans ce domaine en pleine expansion, contribuant activement à l'avènement d'une médecine réellement translationnelle et inter-espèces.



## 10 FORMATIONS EXISTANTES ET RECOMMANDATIONS

### 10.1 L'importance d'une montée en compétence

La santé publique, la recherche médicale et l'innovation industrielle sont à l'aube d'une transformation majeure, portée par l'émergence des modèles cellulaires tridimensionnels que sont les organoïdes et les organes sur puce. Ils sont appelés à devenir des piliers incontournables dans des domaines aussi variés que la médecine personnalisée, la médecine régénératrice, la toxicologie, la cosmétique et le développement de nouvelles thérapies. Cependant, le déploiement de ces technologies disruptives se heurte à un défi majeur : le **déficit critique de compétences** au sein des écosystèmes académique, industriel et clinique.

**Pour que la France puisse pleinement tirer parti de cette révolution scientifique et technologique, et maintenir son rang d'acteur majeur de l'innovation en santé et en biotechnologie, il est impératif d'investir massivement et stratégiquement dans la formation initiale et continue de ses professionnels.**

Cette montée en compétences doit toucher tous les niveaux, des techniciens de laboratoire aux ingénieurs de recherche, doctorants, en passant par les chercheurs, les cliniciens et les industriels, dans les domaines aussi variés que les biotech, dispositifs médicaux, vétérinaire, médecine, pharma, toxicologie, cosmétique et les CRO avec des niveaux de technicité allant de la culture 3D de base à la conception d'essais réglementaires.

### 10.2 Constat

La cartographie réalisée par le Groupe de travail formation du projet 14 du CSF-ITS met en évidence une offre actuelle dispersée.

**La formation initiale peine à intégrer ces avancées de manière systématique dans les cursus universitaires. Quelques unités d'enseignement de master focalisées sur la microfluidique ou les organoïdes, des écoles d'été et des ateliers portés par l'Inserm ou le CNRS, mais aucun parcours diplômant cohérent, ni passerelles claires entre formation initiale et continue.**

Parallèlement, les quatorze plateformes de production d'organoïdes du réseau national RIBBON, dont six sont labellisées IBiSA, possèdent les équipements et l'expertise nécessaires pour accueillir des formations pratiques. Sept d'entre elles proposent déjà aux professionnels et doctorants des formations continues bien formalisées mais encore non coordonnées et insuffisamment visibles, constituant néanmoins une première base pour la construction d'une offre nationale de formation.

L'objectif est donc double :

- **unifier ces ressources sous un référentiel Qualiopi commun**
- **déployer des diplômes à plusieurs niveaux de technicité, capables de répondre aux besoins des étudiants, des techniciens, des ingénieurs R&D, des chercheurs, des cliniciens et des industriels.**

**L'offre de formation continue** spécifiquement dédiée à l'application des organoïdes et OoCs est limitée et fragmentée, souvent sous forme de workshops, d'écoles thématiques (GDR), de journées de formation thématique (INSERM, CNRS).

Cela pénalise fortement les entreprises – qu'elles soient issues de l'industrie pharmaceutique, chimique, cosmétique, dispositif médical, toxicologiques, médicales ou des biotechs au sens large – qui souhaitent intégrer ces technologies de pointe dans leurs processus de recherche et développement.

Le manque de programmes structurés freine l'adoption de ces innovations et le transfert des connaissances de la recherche fondamentale vers l'application industrielle.

Pour pallier ce manque et garantir l'accès aux financements publics et mutualisés (OPCO, CPF), il apparaît essentiel que les organismes proposant ces formations continues obtiennent la certification Qualiopi.

## 10.3 Préconisations pour la formation initiale et continue sur O&OoC

La complexité et la multidisciplinarité des organoïdes et des OoC exigent donc une approche de formation complète et évolutive.

Voici ci-dessous des préconisations pour la formation initiale et la formation continue, visant à préparer les futurs professionnels à la maîtrise de ces technologies.

### 10.3.1 Formation initiale

#### 1. Renforcer les fondamentaux scientifiques

- Biologie tissulaire, cellulaire et moléculaire approfondies en lien avec l'organisation fonctionnelle des cellules et de leur microenvironnement avec histopathologie et physiologie appropriées ;
- Biomatériaux et ingénierie tissulaire
- Microfluidique et microfabrication
- Bio-informatique et biostatistiques, en particulier en lien avec l'hétérogénéité des phénotypes cellulaires au sein d'un même organe ou entre patients (par exemple pour les cancers)
- Ethique et réglementation

#### 2. Développer des compétences pratiques spécifiques

- Techniques de cultures 3D, d'exposition aux traitements et de cryoprésevation.
- Culture et traitements à haut débit, microfluidiques ou non.
- Dispositifs Microfluidiques et conception d'OoC.
- Caractérisation :
  - Préparation des supports d'analyse histologique
  - Immunomarquages

- Techniques d'imagerie des organoïdes : microscopies adaptées à la culture en 3D (confocale, feuille de lumière, cytométrie en plaque, etc.)
- Techniques de caractérisation moléculaires “Omiques” : transcriptomique, protéomique, métabolomique
  - Mesures fonctionnelles: electrophysiologie....
- Compétences particulières associées aux modèles de cancers (remodelage du microenvironnement avec l'évolution de la maladie, reproduction partielle du micro-environnement sur puce, prise en compte de l'hétérogénéité intra et inter-patients, etc.).

### 3. Intégrer les aspects multidisciplinaires et collaboratifs

**Ethique et réglementation** : sensibilisation aux enjeux éthiques liés à l'utilisation des tissus humains et à l'alternative à l'expérimentation animale, ainsi qu'aux cadres réglementaires et normatifs applicables

### 4. Proposer des formations spécifiques selon les niveaux

#### Formation initiale (LMD)

- Cours théoriques : intégration des modules dédiés aux organoïdes et OoC dans les cursus de biologie, biotechnologie, génie biomédical
- Travaux pratiques
- Projets de recherche

#### 10.3.2 Formation continue diplômante (professionnels en activité)

**Workshops, Ateliers et journées thématiques**

**Diplômes Universitaires et/ou interuniversitaires**, certifiants pour des professionnels souhaitant acquérir une expertise reconnue (formation semaine ou week-end)

**MOOCs** : pour la diffusion de connaissances théoriques et des avancées récentes

#### 10.3.3 Intégrer les dernières avancées technologiques

- Intelligence artificielle et machine learning
- Bio-impression 3D
- Multi-Organ-on-a chip...

**De plus, pour garantir l'accès aux financements publics et mutualisés (OPCO, CPF), il apparaît essentiel que les formations continues proposées par les organismes privés ou publics soient certifiés Qualiopi.**

Il est également important de souligner que l'ensemble des formations initiales et continues doit s'appuyer sur les plateformes telles que Ribbon, EASE....

Ainsi, les universités, de part une de leur mission en lien avec la formation initiale et continue, mais également le PEPR MED-OOC et le GDR organoides ont une belle carte à

**jouer pour former en fonction des publics auxquels elles s'adressent des professionnels agiles avec ces nouvelles technologies.**

Le Groupe de travail formation du projet 14 du CSF-ITS peut être un pilier central pour aider les organismes tant publics que privé à construire et coordonner des formations initiales et continues adaptées aux contraintes des différents publics. Dans l'annexe 4 est proposé un exemple de formation initiale et continue.



# 11 RECOMMANDATIONS FUTURES : OUVERTURE SUR LA VISION

## COMMUNE DU DEVELOPPEMENT DE LA FILIERE

En Europe, et particulièrement en France, les organoïdes et les OoCs représentent un domaine d'innovation dynamique, soutenu par des partenariats solides entre laboratoires, hôpitaux et industries pharmaceutiques.

La filière française des organoïdes et organes-sur-puces (OOoCs) se trouve à un tournant stratégique. Les avancées scientifiques récentes, les investissements publics et privés, ainsi que la montée en puissance des enjeux réglementaires offrent une opportunité unique de transformer un potentiel scientifique en avantage compétitif durable pour la France et l'Europe. Toutefois, cette transformation ne peut réussir sans une stratégie claire, collective et ambitieuse, qui repose sur neuf grands axes de recommandations.

### **1. Favoriser l'adoption par des cas d'usage apportant des preuves de concept et permettant la démonstration de la valeur des organoïdes et OoCs .**

Il convient d'identifier quelques cas pilotes en toxicologie ou efficacité demandés par les industriels de santé humaines et animales qui pourraient rentrer dans une voie d'acceptation par les instances réglementaires (ANSM, ANSES). L'accent doit être mis sur des contextes d'usage où les méthodes animales actuelles sont inadaptées ou inexistantes et sur des domaines à fort potentiel d'impact sur la santé humaine et animale. De plus, l'intégration de clauses NAMs dans les appels d'offres liés à REACH ou aux produits de santé constituerait un puissant levier d'adoption. A ce jour, les domaines des projets les plus avancés en France, selon notre enquête et notre méthode de classification, sont : la cancérologie, les maladies neurologiques et les maladies infectieuses/inflammatoires.

### **2. Transférer et Industrialiser les technologies.**

La France doit privilégier la consolidation de plateformes robustes pour transformer les technologies à fort niveau de maturité d'usages au niveau industriel tout en maintenant une recherche académique d'excellence qui catalyse les ruptures technologiques et conceptuelles et monter les niveaux xRL des technologiques et biologiques. Le financement de pilotes technologiques (TRL 5–7) et la réalisation d'études coût/bénéfice permettront d'accélérer le passage à l'échelle et de démontrer la valeur économique des Organoïdes et OoCs. L'industrialisation des technologies doit être explicitement confié aux acteurs privés tout en favorisant une accélération du transfert de technologies du secteur public vers le secteur privé.

### **3. Sécuriser la ressource cellulaire.**

L'accès fiable et reproductible à des cellules ou organoïdes de qualité est le socle de la filière. La création de biobanques industrielles françaises, ou à défaut européennes, apparaît indispensable pour garantir un approvisionnement stable en lignées cellulaires, cellules souches pluripotentes induites (iPSC) et organoïdes normaux comme pathologiques. Une coordination rapide et stratégique est indispensable pour bâtir une filière compétitive, attractive et durable, fondée sur

la qualité des biobanques et sur la valorisation et la collections des données patients dans le respect de la réglementation en vigueur. Il apparaît indispensable de coordonner les actions avec les CRB pour l'accès aux cellules tout en confiant au secteur privé le soin d'industrialiser leur bioproduction. Afin de mutualiser l'accès aux cellules de patients, un catalogue national rassemblant protocoles validés, accords de transfert (MTAs) et ressources disponibles doit être établi. Il doit être complété par des modèles de consentement harmonisés (validés par la CNIL), intégrant la diversité des donneurs et respectant la conformité au Protocole de Nagoya. Enfin, le financement de plusieurs hubs de « manufacturing cellulaire », capables de transformer les iPSC en cellules matures utilisables, offrirait un accès industriel aux PME et start-ups.

#### **4. Créer un cadre de qualification réglementaire français et européen**

La réussite de la filière dépend de l'adoption par les instances réglementaires. La mise en place d'un « Qualification Pathway » national, aligné sur les pratiques de l'EMA et de l'EURL-ECVAM, offrirait un cadre clair pour le dialogue entre les porteurs de projets et les agences nationales (ANSM, ANSES). Ce guichet unique, inspiré des mécanismes d'« innovation task force », permettrait d'accélérer la reconnaissance des méthodes alternatives. En parallèle, des études inter-laboratoires (ring trials) doivent être lancées pour alimenter la rédaction de lignes directrices OCDE et ICH, condition sine qua non pour une adoption internationale.

#### **5. Déployer qualité et standards.**

La France doit imposer des standards de qualité élevés à travers l'application obligatoire du GIVIMP (OCDE) pour tous les projets financés. Une certification nationale GIVIMP, assortie d'une checklist harmonisée de reporting, garantirait la comparabilité des résultats et renforcerait la crédibilité de la filière auprès des régulateurs et des industriels.

#### **6. Développer les partenariats public-privé.**

Les collaborations entre institutions académiques, hôpitaux et entreprises doivent être renforcées afin de faciliter l'accès aux cellules de patients. Cela permettrait d'élargir la diversité des modèles, de multiplier les usages dans différents contextes thérapeutiques, et d'ancrer les plateformes françaises dans une dynamique de médecine personnalisée.

#### **7. Structurer et financer durablement la filière et créer un centre national des méthodes alternatives.**

Il est essentiel d'ancrer la F3OCI dans le Contrat Stratégique de Filière (CSF) « Industries et Technologies de Santé » afin d'assurer sa reconnaissance institutionnelle et son alignement avec les priorités nationales. Un financement pluriannuel s'étalant sur la période 2026-2032, doit être garanti pour permettre à la filière de fédérer ses acteurs, organiser ses actions et planifier ses investissements avec la même temporalité que celle déployée par la stratégie européenne de l'évolution du cadre réglementaire sur la réduction d'utilisation d'animaux dans le développement pré-clinique. Sans cette visibilité financière, les initiatives resteront fragmentées et manqueront de continuité. Les projets académiques ou industriels des O&OOCs en France a faible maturité (selon notre classification) ne pourront se développer que de manière incrémentale et doivent faire aussi l'objet de financement.

Il est recommandé de mettre en place une structure nationale dédiée aux NAMs (New Approach Methodologies) qui centraliserait l'ensemble des initiatives publiques et privées. Ce centre aurait pour mission de fournir un cadre méthodologique validé en lien avec les autorités réglementaires, de piloter les ring trials nationaux, et d'assurer la coordination avec les instances européennes et internationales. Un tel centre incarnerait l'engagement français et donnerait une visibilité accrue à l'écosystème.

## **8. Former.**

Le développement de la filière passe aussi par la montée en compétence des chercheurs, régulateurs et industriels. Un programme national de formation aux NAMs et au GIVIMP certifiée Qualiopi doit être lancé, avec des modules spécifiques intégrés à tous les niveaux (licence, masters, doctorats, écoles d'ingénieurs,, IUT..) par exemple « Du patient à la puce ». Cette démarche permettrait de préparer la prochaine génération de talents et de renforcer la compréhension mutuelle entre science, industrie et régulation.

## **9. Structurer une gouvernance et gagner une influence internationale.**

Enfin, la gouvernance doit être consolidée en confiant à la F3OCl un rôle de chef de file de la filière, avec des indicateurs de suivi et la publication d'un baromètre annuel. La participation française doit être activement soutenue dans les groupes OCDE, EMA, EUR-L-ECVAM et ISO TC276, avec pour objectif de cosigner deux à trois lignes directrices OCDE d'ici 2028. C'est à cette condition que la France pourra conserver son avantage compétitif technologique au niveau européen et mondial.



# Références

- Alzeeb G, Corcos L, Le Jossic-Corcos (2022) Spheroids to organoids: Solid cancer models for anticancer drug discovery. *Bulletin Cancer.* 109: 49-57.
- Archer F, Bobet-Erny A, Gomes M (2021) State of the art on lung organoids in mammals. *Vet Res.* 2: 52: 77.
- Bottacci A (2025) The multifaceted definition of organoids in law. In “Definitions et concepts du biodroit. Dossier Confluence des droits. La revue. 7: 39.
- Ewart L, Apostolou A, Briggs SA Performance assessment and economic analysis of a human Liver-Chip for predictive toxicology(2022) *Communications Med.* 2:154.
- Finot L, Chanat E, Dessauge F (2021) Mammary gland 3D cell culture systems in farm animals. *Veterinary Res.* 52, 78.
- Gabriel V, Perreard M, Florent M et al. (2024). Adult Animal Stem Cell-Derived Organoids in Biomedical Research and the One Health Paradigm. *Int J Mol Sci.* 5; 25 (2): 701.
- Gold KA, Saha B, Rajeeva Pandian NK, et al. (2021) 3D bioprinted multicellular vascular models. *Adv Health Mater.* 10: e2101141.
- Kim H, Heo SY, Kim YI, et al. (2025) Diverse bat organoids provide pathophysiological models for zoonotic viruses. *Science.* 15; 388(6748):756-762.
- Martinez MN, Mochel JP, Toutain PL (2025) Evolving value and validity of animal models in veterinary therapeutic research: Impact of scientific progress. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 210: 107-111.
- Mottet G, Grassart A, Barthélémy P et al. (2025) Organois, organs-on-chips, complex *in vitro* model: definitions, applications, validation, ethics. *Therapie.* 80: 17-31.
- Onesto, M., Kim, J., & Pasca, S. P. (2024). Assembloid models of cell-cell interaction to study tissue and disease biology. *Cell stem cell,* 31(11), 1563-1573.
- Park SE, Georgescu A, Huh D (2019) Organoids-on-a-chip. *Science.* 7: 364 (6444): 960-965.
- Phan N, Hong JJ, Tofig B et al. (2019) A simple high-throughput approach identifies actionable drug sensitivities in patient-derived tumor organoids. *Comm Biology.* 2: 1-11.
- Ross EJ, Gordon ER, Sothers H et al. (2021) Three-dimensional modeling of biologically relevant fluid shear stress in human renal tubule cells mimics *in vivo* transcriptional profiles. *Sci Rep.* 11.
- Schneider B, Balbas-Martinez V, Jergens AE, et al. (2018) TModel-Based Reverse Translation Between Veterinary and Human Medicine: The One Health Initiative. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 7: 65-68.
- Simon A (2023) Omics to serve myology. *Med Sci.* 22-27.
- Toepke MW. Beebe, DJ (2006) PDMS absorption of small molecules and consequences in microfluidic applications. *Lab on a Chip* 6. 1484.
- Thorel L, Perréard M, Florent R, et al. (2024) Patient-derived tumor organoids: a new avenue for preclinical research and precision medicine in oncology. *Exp Mol Med.* 202456 (7): 1531-1551.

Tozer L (2023) Biocomputer combines lab-grown brain tissue with electronic hardware. Nature. 624: 481.

Werner K, Weitz J, Stange DE (2016) Organoids as model systems for gastrointestinal diseases: tissue engineering meets genetic engineering. Curr Pathobiol Rep. 4: 1-9.

## 12 ANNEXES

# Annexe 1

## Regards croisés

### Interviews menés en 2024

Vous sont présentés ci dessous un certain nombre d'interviews émanant d'acteurs du monde hospitalier, institutionnel, mais également de startups françaises leaders dans le domaine considéré, ainsi que des interviews issus de partenaires pharmaceutiques tels Sanofi, Amgen et Ipsen, partenaires qui ont déjà commencé à intégrer ces solutions.

Ces interviews ont été conduits par Biolabs Hôtel-Dieu, @Hôtel-Dieu, Orakl Oncology et Biovalley France dans le cadre d'un premier document traitant des Organoïdes, organes et données de santé et dont certains éléments ont été repris dans ce présent livre blanc.

#### **Marti Head, Associate Vice President, ARIA (AI, Research data systems, Informatics, and AI), Amgen**

“Les organoïdes sont importants pour l’immunologie, le screening in vivo/clinique, l’efficacité des petites molécules, et en premier lieu pour la toxicité de nos candidats médicamenteux et leur efficacité. Notamment le foie et le cœur où la toxicité des petites molécules peut être observée.

D’un point de vue de l’efficacité des candidats médicamenteux ou des effets biologiques, les organoïdes donnant des réponses immunitaires positives affectant les maladies et la prédition des réactions immunitaires indésirables nous intéressent aussi particulièrement”

“Du point de vue de la gestion des données de santé issus d’organoïdes, être capable de retracer les liens entre les tests biochimiques in vitro, basé sur les tiges (stem-cell based assays), les tests sur les organoïdes, les données des essais précliniques sur humains et modèles, sera un impératif pour utiliser les données qui peuvent conduire à la découverte de médicaments”.

#### **Matthias Klinger, Sr Director Research, Amgen Research Munich**

“Nous envisageons les organoïdes notamment comme une solution plus fidèle pour représenter la complexité des tumeurs solides et l’impact de candidats médicamenteux sur les cellules en 3D. Contrairement aux tumeurs liquides où les effets peuvent davantage s’analyser en 2D, nous souhaitons nous rapprocher de conditions naturelles tant pour la caractérisation de nouvelles molécules et la vitesse de traitement des échantillons patients. Nous n’avons pas les ressources suffisantes en interne pour développer seul nos solutions d’organoïdes et avons identifié de premières startups dans le domaine.

D’un point de vue technologique, les organoïdes sur puces et organoïdes solides devraient fournir des solutions plus performantes et rapides d’évaluation, augmenter la capacité de caractérisation des effets des candidats médicamenteux et de leur mécanisme d’actions et notre compréhension des architectures 3D plus fidèles à l’humain. On peut anticiper des organoïdes plus sophistiqués, plus gros, par exemple sur les sujets de vascularisation et de diffusion du médicament”

“les organoïdes nous intéressent notamment pour nos sujets d’immunologie. Augmenter la vitesse de traitement des échantillons des patients et des capacités de compréhension accrues des impacts des candidats médicamenteux en 3D sera clé pour modéliser les impacts plus longs termes et les mécanismes d’actions des médicaments. Par exemple par caractérisation mRNA des effets médicamenteux sur des cellules en 3D entre organoïdes traités et non traités. De même que pour des approches centrées patients, avec des organoïdes de tumeurs solides, comme les cancers colorectaux ou de poumons, où des sélections spécifiques de candidats médicamenteux pourront être comparés plus rapidement. Ces capacités technologiques nouvelles et ces opportunités de données de santé liées, par exemple les large bases de données mRNA ou de biomarqueurs des cellules en 3D, ne seront pleinement exploitables que si ces technologies et leurs données sont uniformisées et standardisées, notamment pour l’entraînement de modèles d’IA. Un sujet clé tant au niveau national qu’Européen, quand on sait que sont construit aujourd’hui la performance des modèles d’apprentissages profonds, pour les années à venir”.

**Matthias Lutolf, Directeur fondateur de l’Institute of Human Biology (IHB) de Roche**

“L’Institute of Human Biology reconnaît le potentiel des organoïdes pour révolutionner la recherche biomédicale, en offrant une alternative aux modèles animaux tout en facilitant de nouvelles découvertes sur les mécanismes biologiques humains. Investir dès maintenant dans cette technologie est essentiel pour répondre aux enjeux de santé et de société de demain.”

**Sylvia Lopez-Lastra, responsable des opérations biomédicales et de la médecine personnalisée chez Owkin, et dont une partie de l’équipe est hébergée au sein des laboratoires de Biolabs Hôtel-Dieu**

“La modélisation est beaucoup plus proche de ce qui se passe chez les patients. Cela permet d’observer des mécanismes plus complexes que ceux observés dans les modèles conventionnels (par exemple, des mécanismes liés à la complexité génétique et phénotypique des tumeurs primaires, absente dans les lignées cellulaires, à l’organisation tridimensionnelle, ainsi qu’aux interactions avec certains composants du système immunitaire). L’utilisation de données et d’échantillons de patients permet d’identifier des sous-groupes de patients présentant une sensibilité spécifique à une thérapie. Owkin complète ainsi l’utilisation de l’IA pour la découverte de nouveaux candidats-médicaments en associant ces travaux aux recherches sur les organoïdes. Le développement de modèles d’organoïdes est complexe car les protocoles sont spécifiques à chaque tissu. Par conséquent, l’établissement de ces modèles nécessite beaucoup de travail et de temps, mais une fois mis en place, ils offrent une alternative physiologiquement plus pertinente aux modèles plus simples et permettent une étude plus précise des processus biologiques humains.”

**Hedi Ben Brahim, CEO de One Biosciences**

“Aujourd’hui les tests génétiques font partie du standard et demain ce seront les tests en cellule unique. Les organoïdes sont aussi l’opportunité d’un test beaucoup plus précis, qui permet d’utiliser les médicaments à bon escient, comme l’aide au clinicien à choisir au mieux parmi deux médicaments complexes.”

Travailler sur des échantillons biologiques faciles à obtenir facilite grandement la mise en place de partenariats. One Bioscience a ainsi développé des technologies pour étudier les échantillons FFPE (archives de coupes de tissus fixés au formol et inclus en paraffine) et des biopsies congelées, plus simples à collecter pour les cliniciens. La proximité est aussi essentielle, comme le rappelle Hedi : “il est crucial d’être proche des cliniciens et de la réalité de l’hôpital. Dans notre cas nous travaillons sur des échantillons congelés de biopsies, échantillons FFPE, plus facilement accessibles et avec une empreinte plus faible pour nos collaborateurs.”

### **Audrey Claperon, Directrice Biologie translationnelle chez IPSEN**

“On perçoit un intérêt grandissant pour les organoïdes. Mais l’heure est encore à l’exploration, du fait que la valeur ajoutée apportée par les organoïdes, nécessite encore l’apport de preuves et d’être mieux comprise pour la prise de décision aux différentes étapes clés de la recherche et du développement. Notamment, en oncologie qui a historiquement construit ses modèles, la promesse des organoïdes est pertinente et perçue. Mais dans les discussions pratiques pour exploiter industriellement la solution, nous rentrons très vite dans les enjeux et la complexité liée à l’exploitation concrète des organoïdes.

Mener des études rétrospectives pour mesurer la prédictivité des organoïdes par rapport aux modèles vivo et voir même par rapport à des données cliniques devraient permettre de renforcer la confiance dans la translatabilité de ces modèles.

Un autre point à éclaircir restera également les modalités contractuelles permettant l’exploitation des organoïdes et des résultats obtenus entre les industries pharmaceutiques et les startups/laboratoires académiques qui ont mis en place et caractérisé des banques d’organoïdes”.

### **Frédéric REVAH, CEO Généthon Organoides & maladies rares**

“Nous concentrons nos efforts en matière d’organoïdes sur les maladies neuromusculaires, les maladies du muscle et son environnement, notamment les myopathies, pour obtenir des mesures histologiques, biochimiques, cliniques, fonctionnelles et de forces.

Il y a davantage de pertinence dans le cadre des myopathies à travailler sur les organoïdes comparé aux organes sur puces, car il n’y pas toute la complexité nécessaire, que ce soit l’aspect cellulaire, ou le fonctionnel qui n’est pas non plus évident. Nous travaillons sur des organoïdes dérivés d’iPS (cellules souches pluripotentes induites) de patients atteints de maladie rare, pour avoir le modèle le plus pertinent possible pour évaluer les thérapies géniques.

Nous disposons de la plus grande banque d’ADN et de cellules pour les maladies rares, établies depuis les années 90 et qui a mis en place un formalisme très complet concernant les questions liées aux consentements éclairés.

Si pour d’autres applicatifs d’organoïdes comme en oncologie les aspects longitudinaux et notamment la traçabilité au long du parcours patient peuvent être importants, dans le cadre des maladies génétiques où la mutation est le principal déterminant, on est davantage intéressé à la question des phénotypes-génotypes.

En terme de volume d’organoïdes, difficile de dire où on est et comparé aux autres acteurs, on sait qu’on est un acteur important. On travaille avec des acteurs de référence Europe/Angleterre.

Nous avons notamment la plus grande banque européenne cellule patients maladie rare avec 400 000 échantillons en ADN & cellules, pouvant servir de départ pour des dérivations, en amont des organoïdes.

Notre brique organoïdes maladie rare sera importante pour contribuer à la filière organoïde. Nous n'avons pas vraiment été sollicité encore, peut-être ne l'avons pas mis en avant beaucoup non plus, mais notre stratégie est très axée sur la collaboration. Les organoïdes sont pour nous un axe stratégique où collaborer. Nous le faisons notamment déjà dans le cadre du consortium international "MAGIC"<sup>11</sup>. Dans le cadre du biocluster Genother dédié au développement de l'écosystème de thérapie génique nous avons également mis en place avec Istem une plateforme ouverte d'accès aux organoides pour accélérer le développement de produits thérapeutiques

En effet, les organoïdes issus de maladies rares sont extrêmement utiles pour la compréhension des mécanismes, la rareté en fait leur grande valeur. Les patients atteints d'une maladie dont la prévalence est de moins d'1/un million, apportent un échantillon de grande valeur pour la recherche thérapeutique et pour comprendre la biologie sous-jacente. Et, de manière plus générale, ces organoïdes vont permettre de comprendre la physiologie de l'organe considéré, qui est un enjeu de recherche fondamental. In fine, les organoïdes de maladies rares sont appelés à jouer un rôle modèle pour des maladies plus fréquentes.

Un jour peut-être la mise en série d'organoides pourrait aussi contribuer à mieux comprendre la bio-distribution, en intraveineuse par exemple, du fait des effets de combinaison des observations en différents contextes d'organoides en série."

#### **Cécile Martinat, Directeur d'unité INSERM UMR861 chez I-Stem**

"L'institut I-Stem, créé en 2005 par l'AFM téléthon, explore l'ensemble des potentiels offerts par les cellules souches pluripotentes humaines pour identifier de nouveaux thérapeutiques pour certaines maladies rares.

C'est dans ce contexte que nous avons initié l'exploitation des organoïdes issus de cellules souches pluripotentes humaines. Les cellules souches pluripotentes humaines, telles que les cellules souches embryonnaires humaines ou les cellules souches induites à la pluripotence, se caractérisent par deux propriétés cardinales à savoir leur capacité d'auto-renouvellement et leur capacité à former l'ensemble des types cellulaires de l'organisme. Alors que durant les 15 premières années qui ont marqué notre création nous nous sommes focalisés sur des différenciations en des cultures cellulaires mono-couches, nous avons initié depuis quelques années la différenciation des cellules souches pluripotentes humaines en différents types d'organoides.

Nous travaillons notamment sur la génération d'organoides neuromusculaires comme outils cellulaires pour modéliser certaines pathologies neuromusculaires dans la mesure où ces structures 3D représentent un nouveau modèle cellulaire pertinent pour capturer la complexité de cette structure intercellulaire dont notre connaissance découle principalement de modèles animaux tels que des souris ou du zebrafish.

Nous travaillons également sur la génération de différents types organoïdes cérébraux, d'organoïdes de rétine et de peau. Nos objectifs sont triples : avancer dans la compréhension

---

<sup>11</sup> <https://magic-horizon.eu/about/project-team/>

des mécanismes développementaux impliqués dans la genèse de ces tissus chez l'Homme, mais également comprendre les mécanismes physiopathologiques touchant ces tissus dans le cadre de maladies génétiques, en particulier comprendre en quoi la mutation sur un gène peut aboutir aux mauvais développements ou mauvaises fonctionnalités du tissu et finalement, sur la base de cette recherche mécanistique identifier de nouveaux thérapeutiques. Notre ambition est de contribuer à démontrer le potentiel des organoïdes en tant qu'outil expérimental pour mieux comprendre les maladies génétiques et développer des traitements mieux adaptés. Ces structures 3D complexes pourraient en effet représenter un maillon essentiel encore absent dans la recherche pré-clinique".

### **Thibault Honegger, CEO de NETRI**

"Les technologies vont se compléter. L'insertion d'organoïdes sur organes sur puces, avec la juste complexité de modèle et la juste complexité technologique, permettra de viser la production à grande échelle de dispositifs et de cellules humaines nécessaire à l'Industrie. Les applications les plus court terme et pragmatiques doivent se focaliser sur les contextes d'usage ou l'expérimentation animale fait défaut: l'évaluation de la neurotoxicité, de l'efficacité vaccinale, des effets secondaires des traitements de cancers ou des traitements cardiaques pour lesquels il faut dépasser une certaine vision académique de recherche de perfection des modèles. L'adoption des méthodes alternatives passera par des modèles simples mais non simplistes. Des investissements massifs sont nécessaires pour nos outils et acteurs industriels français afin d'atteindre une vraie production standardisée, de qualité et répllicable".

### **Guillaume Mottet (Large Molecule Research Platform, R&D Sanofi, Modérateur industriel des Ateliers de Giens 2024 pour la thématique Organoides, organes sur puce, complexe in vitro model )**

"Pour les laboratoires pharmaceutiques, les modèles organoïdes représentent une technologie émergente encore peu développée en interne, le plus souvent avec l'appui récent de collaborations. Seul l'Institute of Human Biology fondé par la société Roche, qui compte 130 chercheurs, ingénieurs et techniciens, fait figure d'exception car il a rapidement acquis un leadership mondial grâce à une vision industrielle précoce. Ces laboratoires s'appuient sur les biotechs pour le support technologique et sur les CRO pour la prestation de services. Cela leur permet de valider en interne le potentiel de cette nouvelle technologie selon leurs propres processus et critères, puis de transférer ou d'utiliser les services proposés par les CRO pour réaliser les expériences à une échelle industrielle.

Ainsi, les CRO peuvent tirer parti de ces technologies pour appliquer la technique des organoïdes dans des études, par exemple de toxicité"

Je rappelle qu'en Europe, sans la puissance financière des Américains, notamment en capital-risque, il est crucial d'adopter des stratégies efficaces pour coordonner les actions partenariales publiques-privées. Notamment, "il est essentiel de créer des synergies entre les différents acteurs, en évitant les conflits d'intérêts, afin de forger une méthodologie de validation translationnelle et d'exploitation des modèles organoïdes ; cette méthodologie doit représenter un fil rouge quant aux potentiels d'applications. Par exemple, il serait pertinent de valider l'utilisation des organoïdes de foie dans la recherche de toxicité hépatique pour les

immunothérapies ou les petites molécules. Cette méthode, développée en amont avec tous les partenaires (académiques, industriels et agences du médicament), permettrait de générer des données fiables, plus transposables aux situations des patients, renforçant ainsi la confiance des régulateurs et implicitement la place des modèles organoïdes dans le développement de nouveaux médicaments.

### **Jonathan Baptista, CEO de DeepLife**

“L’écosystème perd de son potentiel en ne favorisant que les gros partenaires plutôt que prendre en compte les enjeux de startups émergentes. Il est difficile pour les jeunes entreprises d’évoluer dans un environnement complexe, où le poids réglementaire avantage les grands groupes ou des scale-ups disposant de départements juridiques et partenariaux étoffés. Cela crée une barrière en privant les petits acteurs qui ont parfois des meilleures solutions moins chères”.

### **Laurent Poulain – Unicancer et Réseau National des plateformes de production et de biobanques d’organoïdes« RIBBON**

L’intérêt de la démarche de mutualisation est très vite apparu au Groupe de Travail sur les organoïdes initié au niveau national en 2019 puis devenu en 2021 le Groupement de Recherche CNRS 2102 « Organoïdes » (<https://gdr-organoïdes.cnrs.fr/le-gdr-organoïdes/>).

Il s’agissait en particulier d’organiser les échanges de savoir-faire organisationnel, scientifique, réglementaire, partenarial... pour accélérer les recherches de la communauté scientifique. L’un des enjeux était également de faire connaître la disponibilité de ces modèles très spécifiques et des savoir-faire associés, personne n’ayant établi cette cartographie au niveau national. Ce sont aujourd’hui plus de 150 équipes de recherche académiques française qui sont identifiées avec une cartographie des expertises et prochainement des modèles disponibles rendus accessibles à la communauté. Ce sont également 13 plateformes de production et presque autant de Centres de Ressources biologiques qui se sont associés pour la création du Réseau National des plateformes de production et de biobanques d’organoïdes (RIBBON <https://ribbon.unicaen.fr/>)

En 2024, avec le soutien additionnel du Centre FC3R (<https://www.fc3r.com/>) qui promeut les alternatives à l’expérimentation animale, le réseau RIBBON a développé une interface web permettant l’identification et le partage des organoïdes à l’échelle nationale afin d’assurer la visibilité des modèles et des savoirs faire associés et de faciliter leur partage avec la communauté scientifique et les industriels.

Les plateformes sont soutenues à des degrés divers par les collectivités locales et nationales pour se doter des équipements très spécifiques requis pour ces activités et, dans certains cas, pour le changement d’échelle de production et d’analyse, et pour étoffer leurs équipes qui restent souvent fragiles. Cet effort doit également s’accompagner d’efforts de caractérisation moléculaire transcriptomique, génomique etc.) et/ou fonctionnelle des collections d’organoïdes, pour offrir un service optimal et rapide aux chercheurs académiques et industriels. Le modèle économique de ces plateformes reste également à consolider pour en assurer la pérennité.

Au niveau de l'Europe, le sujet se structure également, par exemple avec le projet HYBRIDA, visant à garantir la fiabilité des travaux de recherche, de développement et de production sur les organoïdes et les technologies connexes, pour aider les chercheurs à intégrer une dimension éthique globale à leur recherche sur les organoïdes. Ce projet propose notamment les recommandations opérationnelles "MIAOU" (Minimum Information About Organoids Use) et "EChOES" (Evaluation Checklist for Organoid Ethical Studies).

Le document MIAOU est particulièrement adapté au contexte du dépôt des modèles dans le catalogue du réseau RIBBON. Il décrit en effet les protocoles de fabrication, de validation et les domaines d'exploitation des organoïdes déposés, permettant d'initier des standards et pratiques pour la création de confiance au sein de la communauté scientifique, <https://hybrida-project.eu/>.

Les industriels et le monde de la recherche académique font face à 2 verrous à lever pour fluidifier et accélérer les collaborations. Tout d'abord un flou juridique puisque seule une partie de l'utilisation des organoïdes a déjà été encadrée et qu'il reste des cas d'usages et d'exploitation à encadrer par le législateur, avec actuellement plus de questions que de réponses pour la communauté. Et d'autre part, un flottement organisationnel, où les rythmes de progression académiques et industriels ne sont pas en phase, conduisant souvent à des délais de contractualisation inadéquats. Un travail collectif permettra peut-être de procéder à terme des procédures accélérées pour fluidifier ces

échanges. Les exemples sont en effet nombreux à démontrer que lorsque les collaborations entre académiques et industries sont bien bordées, elles sont capables d'aboutir au meilleur. Avec le bon cadre, cela devrait être un mariage heureux".

### **Paul Rinaudo, CEO d' ADLIN Science**

"Lié à ce besoin de gagner en visibilité sur les ressources biologiques, il faut aussi associer à ces ressources les données adjacentes qui donnent le contexte scientifique et aident grandement à ajouter de la valeur à ces actifs. Il faut le faire tout en respectant la confidentialité et la propriété intellectuelle des données. L'ajout de capacités d'analyse de ces données comme l'apprentissage fédéré et les solutions souveraines qui permettent une meilleure structuration de la donnée avec des data models bien définis pourrait aider dans ce cas".

# Annexe 2

## Formulaire enquête pour le panorama des projets

Suite à l'établissement des axes de maturité (Système, Biologie et Usage), le formulaire ci-après a été distribué afin de générer un panorama des projets organoïdes et organes sur puce en France. L'analyse des réponses pourra être utilisée pour une aide à la décision quant à la promotion de projets pilote(s) à promouvoir au sein de la filière OOoC française.

## QUESTIONNAIRE

1 Nom de l'équipe/entreprise

2 Nom du contact

3 Adresse e-mail du contact

4 Type de structure

- Institut de recherche
- Université
- Hospitalo-universitaire
- Biotech
- CRO
- Grand groupe
- Producteurs OoC

5 Nom de votre modèle Organoïde ou Organe sur puce

6 Type d'O&OoC

- Organoïdes
- Organe sur puce

7 Organe cible

- cœur
- estomac
- foie
- intestin
- muscle
- oeil
- os
- oreille
- pancréas
- peau

- 
- poumon
  - rein
  - sang
  - sein
  - système nerveux central
  - système nerveux périphérique
  - système de reproduction
  - système vasculaire

## 8 Description de l'O&OoC (100 mots max)

## 9 Domaine d'utilisation

- Pharma
- Cosmeto
- Vétérinaire
- Agroalimentaire

## 10 Domaine d'usage

- Recherche : compréhension des mécanismes physiologiques/pathophysiologiques
- Recherche : identification de nouvelles cibles
- Recherche : identification du mode d'action des molécules
- Drug Discovery : criblage primaire
- Drug Discovery : criblage secondaire
- Drug Development : toxicologie
- Drug Development : efficacité
- Tox réglementaire (autre)
- Médecine personnalisée

## 11 Pathologie ciblée - Application envisagée

- cancers
- maladies neurodégénératives
- troubles du métabolisme
- maladies cardiovasculaires
- maladies infectieuses
- maladies inflammatoires
- troubles immunitaires
- maladies de la peau
- maladies respiratoires
- maladies hématologiques
- maladies orphelines rares
- santé / bien-être

**12 Axe de maturité : Usage, merci de préciser à quel niveau de maturité d'usage vous positionnez votre modèle**

Niveau de Maturité Usage	Description
Usage formulé	<b>Le besoin est clairement énoncé</b> Le domaine d'applicabilité est défini et le contexte d'utilisation - dont la question posée - est formulé conceptuellement. Les critères du "fit for purpose" sont explicités. (ex: organe ou fonction saint /pathologique, question posée, prediction tox, efficacité clinique,...)
Usage décrit et expérimenté	<b>La méthodologie de mise en œuvre pour répondre au besoin est décrite et des preuves préliminaires existent.</b> L'identification des contrôles (positif/négatif/mécanistique), la méthodologie expérimentale (protocole, readouts, paramètres, etc...), la méthode d'évaluation (indépendant, approché par tiers, IVB,...) et les critères d'évaluation sont identifiés et/ou définis théoriquement. Des preuves expérimentales du "fit for purpose" ont été obtenues ou identifiées. (ex : preuves de concept, preuves trouvées en littérature,...)
Usage qualifié	<b>La méthodologie a été démontrée par son équipe de développement</b> La méthodologie mise en œuvre en interne répond à la question posée selon une métrique reconnue dans la littérature scientifique. Les contrôles (positif/négatif/mécanistique) et les critères d'évaluation sont démontrés expérimentalement. La méthodologie est répétable et validée scientifiquement (ex: publication). Les SOP initiaux sont ébauchés.
Usage vérifié	<b>La méthodologie a été répliquée par un utilisateur externe à l'équipe de développement.</b> La méthodologie mise en œuvre produit des réponses avec une reproductibilité inter-laboratoire Les SOP initiaux sont écrits.
Usage validé	<b>La méthodologie a été validé par plusieurs laboratoires de référence en consortium.</b> Les contrôles (positif/négatif/mécanistique) et les critères d'évaluation sont fixés dans des SOP finaux. La solution est en capacité d'être largement adoptée par l'industrie. L'usage a été mis en œuvre avec validation, par un panel d'experts indépendants, de sa translationnalibilité et de sa reproductibilité intra/inter-laboratoire(s) en utilisant des substances actives de référence.
Usage standardisé	<b>La méthodologie a été intégrée dans les guidelines</b> L'usage est intégré dans des guidelines/standards reconnus (ICH, OECD...) <b>Si Applicable : La méthodologie a été intégrée à la réglementation</b> L'usage est adopté par les autorités réglementaires, et est intégrée à la réglementation en vigueur dans le domaine d'applicabilité défini ((France et/ou Europe et/ou Monde)).

- Usage formulé
- Usage décrit et expérimenté
- Usage qualifié
- Usage vérifié
- Usage validé
- Usage standardisé

**13 Effort nécessaire pour passer au niveau maturité d'usage supérieur**

**14 Axe de maturité : Système, merci de préciser à quel niveau de maturité système vous positionnez votre modèle.**

Niveau de Maturité Système	Description
Principes et objectifs de base décrits	<b>Le besoin et l'idée sont décrits et nécessitent la conception d'un système dédié.</b> Les éléments/dées/compétences de base sont décrits mais ne sont pas encore mis en œuvre. (audits académique et/ou client)
Concept et orientations technologiques identifiés	<b>Le schéma de principe est réalisé et les technologies existantes et théories associées sont identifiées</b> (littérature, brevets ou savoir-faire, simulations initiales...). Les fonctions critiques et le principe de mesure sont décrits théoriquement.
Fonctions critiques analysées et expérimentées	<b>Les principes de base sont démontrés indépendamment.</b> Les fonctions physiques critiques sont démontrées par des prototypes préliminaires (impression 3D par exemple). La chaîne de mesure est identifiée.
Prototype et preuve de concept réalisé	<b>Les éléments constitutifs du système fonctionnent par partie quand opérés par son équipe de développement.</b> Les fonctions physiques démontrent leur fonctionnalité de manière indépendante. Une biologie simplifiée a été utilisée si nécessaire pour prouver les fonctions. La chaîne de mesure produit des résultats préliminaires cohérents.
Système vérifié fonctionnellement en environnement de développement	<b>Le système fonctionne comme un ensemble cohérent quand opéré par son équipe de développement.</b> Les modes opératoires sont ébauchés. Le système avec tous les modules implémentés en environnement de développement (Laboratoire de recherche, Cellule R&D) démontre ses fonctionnalités intégrées auprès de l'équipe responsable de son développement. La biologie cible est utilisée. La chaîne de mesure produit des résultats prédictibles. L'environnement réglementaire est identifié.
Système validé fonctionnellement en environnement de développement	<b>Le système fonctionne comme un ensemble cohérent pour un utilisateur externe à l'équipe de développement.</b> Les modes opératoires initiaux sont écrits. Le système avec tous les modules implémentés en environnement de développement (Laboratoire de recherche, Cellule R&D) et démontre son utilisabilité auprès d'alpha-testeurs. La biologie cible est utilisée. La chaîne de mesure produit des résultats répétables.
Système validé fonctionnellement en environnement d'utilisation	<b>Le système fonctionne dans un environnement externe.</b> Les modes opératoires finaux sont écrits. Le système avec tous les modules implémentés en environnement d'utilisation (Laboratoire d'analyses, R&D Pharmaceutique, Hôpital) et démontre son utilisabilité robuste auprès de bêta-testeurs. L'environnement réglementaire est pris en compte dans la réalisation (normes, protection des données,...).
Système prêt à être transféré en production	<b>Le système fonctionne dans sa forme commerciale, mais sans système de production défini et maîtrisé.</b> Tous les éléments du système sont définis et réalisés dans leur forme finale. Le système est prêt pour un transfert technologique en production. La robustesse du système - tant physique que logicielle - est démontrée.
Système produit à l'échelle commerciale	<b>Le système fonctionne à échelle commerciale.</b> La chaîne de production industrielle est mise en place, procédé validé et certifié pour la mise sur le marché. La chaîne de mesure est outillée par logiciels ou applications commerciale (si nécessaire).

- Principes et objectifs de base décrits
- Concept et orientations technologiques identifiés
- Fonctions critiques analysées et expérimentées
- Prototype et preuve de concept réalisé
- Système vérifié fonctionnellement en environnement de développement
- Système validé fonctionnellement en environnement de développement
- Système prêt à être transféré en production
- Système produit à l'échelle commerciale

## 15 Effort nécessaire pour passer au niveau de maturité système supérieur

## 16 Axe de maturité : Biologie, merci de préciser à quel niveau de maturité biologique vous positionnez votre modèle

Niveau de Maturité Biologie	Description
Biologie formulée	<b>La fonction biologique et le concept théorique sont clairement énoncés</b> La biologie est basée sur un concept et peut être spéculative. Des recherches sur la littérature et l'état de l'art des systèmes existants permettent de formaliser le concept et la fonction remplie. Un cahier des charges est ébauché.
Matériel biologique identifié	<b>Le matériel biologique est identifié</b> Le type de cellules et leurs sources potentielles sont identifiés, avec les autorisations correspondantes. Des expériences préliminaires et/ou des références de littérature - potentiellement indépendants dans le cas de coulture - indique la faisabilité du concept dans un environnement de laboratoire. Le cahier des charges de la fonction biologique est finalisé.
Biologie expérimentée	<b>Une preuve de concept est démontrée</b> Des expériences initiales sur le modèle cellulaire reproduisent la fonction physiologique attendue dans le cahier des charges. Différentes sources de matériel biologiques ont pu être testées. Une version préliminaire du protocole est définie. Des critères de contrôle qualité sont proposés (morphologie, prédictibilité, répétabilité, tests fonctionnels,...).
Biologie caractérisée	<b>Le modèle biologique est pleinement caractérisé par l'équipe de développement</b> Le matériel biologique est spécifié. Le modèle biologique répond au cahier des charges de manière répétable. Le protocole est établi et maîtrisé en interne. Les critères de contrôle qualité sont définis et atteints.
Biologie validée en externe	<b>Le modèle biologique est reproduit par un acteur externe</b> L'approvisionnement en matériel biologique spécifié est disponible à d'autres entités. Le protocole est maîtrisé par un acteur externe à l'équipe de développement, et garantit un modèle qui passe le contrôle qualité de manière répétable.
Biologie standardisée	<b>Le modèle biologique est largement adopté par de multiples entités</b> <i>Si Applicable :</i> Le modèle biologique est intégré dans les recommandations des sociétés savantes <i>Si Applicable :</i> Le modèle biologique est accepté par les autorités compétentes (FDA, EMA, ANSM)

- 
- Biologie formulée
  - Matériel biologique identifié
  - Biologie expérimentée
  - Biologie caractérisée
  - Biologie validée en externe
  - Biologie standardisée

17 Effort nécessaire pour passer au niveau de maturité biologie supérieur

18 Compatibilité haut débit

- Oui
- Prévu
- Non
- Non évalué

19 Prise en compte des contraintes réglementaires pour le domaine d'utilisation envisagé

- Oui
- Non

20 Avantages compétitifs

Merci de lister les avantages par rapport aux systèmes concurrents dans le champ ci dessous

Entrez votre réponse

21 Retombées socio-économiques attendues (emplois, création entreprise...)

22 Retombées scientifiques attendues ( publications, brevets...)

23 Partenariat (hors prestataires)

- envisagé
- en cours
- non

24 Type de partenaire

- public FR
- public EU
- public hors EU
- biotech FR
- biotech EU
- biotech hors EU
- CRO FR
- CRO EU
- CRO hors EU
- fournisseur FR

- fournisseur EU
- fournisseur hors EU
- grand groupe

## 25 Analyse FTO/Propriété intellectuelle

- FTO faite
- brevet déposé
- brevet validé
- brevet publié
- NA

# Annexe 3

## Critères de recommandation

Afin de guider les orientations stratégiques pour la filière nous avons pourvu F3OCI de listes de critères formels permettant la recommandation de projets à l'échelle nationale.

En groupe de travail, nous avons défini 2 typologies de critères pour être éligibles à la recommandation :

- **Critères d'Elimination**

Ces critères sont des questions fermées, destinées à faire une pré-selection minimale assurant un niveau suffisant pour être recommandable.

### CRITERES D'ELIMINATION

- 1 La Maturité uRL doit être supérieure à 2
- 2 La Maturité sRL doit être comprise entre 4 et 9 (inclus)
- 3 La Maturité bRL doit être comprise entre 3 et 5 (inclus)
- 4 Le porteur de projet OoOC doit être français
- 5 Le porteur de projet OoOC doit avoir la liberté d'exploitation

- **Critères de Comparaison**

Une fois passé les critères d'élimination, les critères de comparaison permettent de comparer objectivement plusieurs projets OoOC. Ces critères sont plus nuancés, invitent le débat et disposent d'une échelle de graduation. Ils sont de 2 sous-types :

- **Critères d'Attractivité France** : Ces critères assurent que le projet OoOC est aligné avec les besoins de la France et de ses agences.
- **Critères d'Adéquation Filière** : Ces critères assurent que le projet OoOC valorise la filière F3OCI dans son ensemble, permettant au domaine d'activité de se développer

Par exemple : Il se peut qu'un projet permettrait de faire avancer le succès de la filière, mais soit peu en accord avec les priorités de la France. Par contraste, il se peut qu'un autre projet soit parfaitement aligné avec les besoins français, mais ne représente qu'une petite niche de la filière. L'orthogonalité de ces critères complémentaires permet de dissocier ces deux aspects lors de la sélection.

### Critères d'Attractivité France

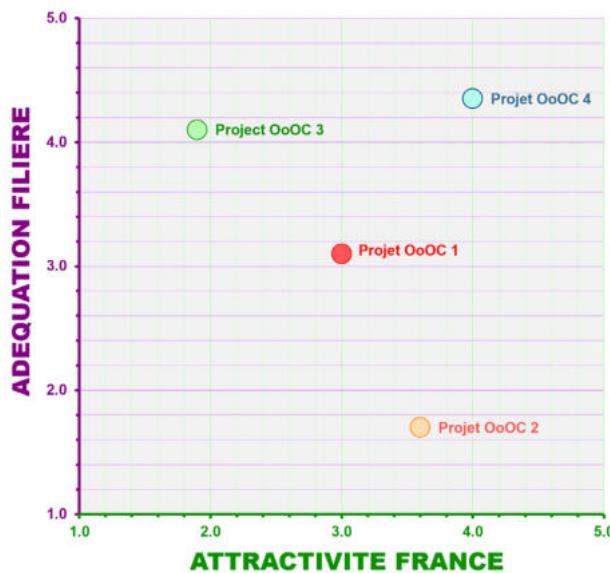
#	Critère	Impact (%)	Score 1	Score 3	Score 5
---	---------	------------	---------	---------	---------

1	Impact et Criticité	30.0	Impact santé marginal sur petit nombre de patients potentiels	Impact santé important sur nombre notable de patients potentiels	Impact santé critique sur très grand nombre de patients potentiels
2	Retombées à l'échelle nationale et résilience	25.0	Peu de génération d'emplois français prévus (ou emplois hors France) Partenariats hors d'Europe Approvisionnement / Production hors d'Europe	Quelques emplois français prévus Un ou quelques partenaires Français Approvisionnement / Production en partie française	Forte génération d'emplois français prévue Partenariats stratégiques français, Approvisionnement / Production française
3	Qualité des Equipe et partenariats	20.0	Equipe experte sur le cœur scientifique uniquement Partenariat(s) inexistant ou peu complémentaires	Equipe experte sur quelques plans dépassant le cadre scientifique, mais parcellaire Partenariat(s) complémentaires existants mais pas sur la mise sur le marché	Equipe complémentaire et experte sur tout les plans (scientifique, technique, managériale, business, board) Partenariat(s) complémentaire accélérant la mise sur le marché
4	Qualité de la stratégie PI	15.0	Pas de brevet déposé ou en cours de dépôt et/ou données déjà publiées (abstract, poster, publication etc..) Stratégie PI non considérée	Propriété intellectuelle clé détenue Stratégie PI non formalisée	Multiples brevets publiés (ou secret d'affaire) et stratégie PI formellement définie
5	Qualité des arguments RSE/HSE	10.0	Absence de démarche RSE ou démarche RSE très faible	Quelques Actions de démarche RSE mises en œuvre	Démarche RSE active avec impact évident

### Critères d'Adequation Filière

#	Critère	Impact (%)	Score 1	Score 3	Score 5
1	Potentiel Médiaque	25.0	Sujet peu connu du grand public Solution proposée complexe à vulgariser	Sujet bien connu des réseaux spécialisés Solution proposée plutôt facile à vulgariser à part un point ou deux	Sujet très connu par le grand public Solution proposée facile à vulgariser
2	Viabilité économique	20.0	Business Plan incertain, délai de réalisation >10ans	Business Plan préliminaire crédible, délai de réalisation <10 ans	Business Plan clair et solide, délai de réalisation <5 ans
3	Maturité, faisabilité, Fiabilité	20.0	Score xRL combiné de 1	Score xRL combiné de 3	Score xRL combiné de 5
4	Différenciation, Valeur Ajoutée	15.0	Difference ténue par rapport à l'existant et amélioration potentielle identifiée	Difference claire par rapport à l'existant et amélioration non-négligeable et quantifiable	Difference marquée par rapport l'existant et amélioration substantielle quantifiée
5	Exploitation, Intégration et interoperabilité	15.0	Valeur complexe à exploiter / maîtriser, demandant une adaptation complète des processus existants	Valeur facilement exploitable par des tiers, demandant une adaptation partielle des processus existants	Valeur facilement exploitable par des tiers, sans changer les processus existants
6	Maitrise des contraintes réglementaires	5.0	Pas ou peu de considérations réglementaires prises en compte	Contraintes réglementaires spécifiques comprises par l'équipe	Contraintes réglementaires spécifiques formellement adressées par le projet

Cette méthode de critère permet ainsi de choisir ces recommandations avec objectivité.



*Exemple d'utilisation de critères pour 4 projets OoOC*

La filière est ainsi dotée d'un outil de recommandation structuré et objectif.

# Annexe 4

## Exemple de proposition d'un cadre de formation initiale et continue

### **Formation initiale**

La formation pourrait s'organiser autour d'un niveau de sensibilisation proposé comme un module d'une trentaine d'heures, mêlant conférences interactives et études de cas. Ce premier palier viserait les étudiants de licence, mais également les décideurs institutionnels et les cliniciens qui souhaiteraient saisir rapidement l'intérêt des Organ-on-Chip. Les participants y découvriraient les principes des 3 R, l'intérêt des organoïdes et OoCs, le panorama critique de leurs applications biomédicales et industrielles. Seraient également proposées les limites actuelles tenant aux coûts, à la standardisation et aux contraintes réglementaires.

**Le deuxième niveau** correspondrait au Diplôme d'Université "Technicien OOC", une formation intensive de cinq à six semaines alternant exposés théoriques, travaux pratiques et stage tutoré. Ce programme s'adresserait aux techniciens de laboratoires, aux étudiants de master 2 et aux personnels des entreprises désireux d'acquérir une autonomie opérationnelle. Les stagiaires approfondiraient la culture cellulaire 3D, apprendraient les bases de la micro-fabrication (soft-lithographie, découpe laser) et maîtriseraient l'instrumentation spécifique : pompes à débit contrôlé, capteurs, microscopes time-lapse. Chaque séance pratique s'appuierait sur des procédures opératoires normalisées conformes au référentiel Qualiopi, de façon à garantir la traçabilité des apprentissages.

**Un troisième échelon**, le parcours de Master 2 "OOC Engineering", s'adresserait aux ingénieurs R & D et aux doctorants qui ambitionneraient de concevoir et d'optimiser des dispositifs complexes. Durant un semestre académique suivi d'un stage long, les étudiants se formeraient au design assisté par ordinateur des circuits micro-fluidiques, à l'intégration multiphysique de capteurs électrochimiques, optiques ou mécaniques, ainsi qu'à l'exploitation avancée des données générées.

**Le dernier niveau**, intitulé "Expert & Réglementaire" et adossé à un diplôme inter-universitaire assorti d'un certificat de qualification professionnelle, préparerait les responsables pré-cliniques ainsi que les spécialistes qualité et réglementation œuvrant dans les CRO et les biotechs. Organisée sur huit mois modulaires capitalisables, la formation explorerait en profondeur les normes ISO et les bonnes pratiques de laboratoire (GLP), traiterait de la gestion des risques de biocompatibilité, détaillerait la conduite d'études de validation et décrirait la constitution des dossiers techniques exigés par les autorités réglementaires (FDA ou l'EMA). Des ateliers basés sur des cas réels permettraient aux participants de rédiger un plan de validation complet, de structurer la documentation réglementaire et d'élaborer une stratégie de valorisation industrielle intégrant propriété intellectuelle et projections financières.

Chaque palier reposerait sur des blocs de compétences autonomes et capitalisables tout au long de la vie, autorisant des passerelles souples entre formation initiale et continue et assurant, par l'application systématique du référentiel Qualiopi, l'adaptabilité permanente des contenus et l'évaluation rigoureuse des acquis.



Travailler sur des échantillons biologiques faciles à obtenir facilite grandement la mise en place de partenariats. One Bioscience a ainsi développé des technologies pour étudier les échantillons FFPE (archives de coupes de tissus fixés au formol et inclus en paraffine) et des biopsies congelées, plus simples à collecter pour les cliniciens. La proximité est aussi essentielle, comme le rappelle Hedi : “il est crucial d’être proche des cliniciens et de la réalité de l’hôpital. Dans notre cas nous travaillons sur des échantillons congelés de biopsies, échantillons FFPE, plus facilement accessibles et avec une empreinte plus faible pour nos collaborateurs.”

# Annexe 5

## Localisation géographique de projets O&OoC en France

TYPE DE STRUCTURE	NOMBRE DE PROJETS PAR VILLE
<i>Institut de recherche/Université</i>	
Angers	3
Besançon	1
Brest	1
Compiègne	1
Grenoble	6
Lille	7
Limoges	1
Lyon	7
Marseille	2
Montpellier	3
Nancy	4
Nantes	3
Nice	1
Région parisienne	11
Rennes	3
Rouen	1
Strasbourg	5
Toulouse	2
Tours	2
<i>Techbio/producteurs OOC</i>	
Lyon	13
Région parisienne	25
Strasbourg	1
<i>Industrie Vétérinaire</i>	
Bordeaux	15
<i>CRO</i>	
Clermont-Ferrand	2
Montpellier	1

Nancy		4
Poitiers		2
<b>Industrie Pharmaceutique/Biotech</b>	Région parisienne	3
Strasbourg		3
<b>Total</b>		133



# Annexe 6

**Données brutes des niveaux des trois niveaux de maturité (Biologie, Usage et Système) en fonction des pathologies.**



### Pathologie et maturité biologie



