

A LA UNE

RETOUR SUR LE SÉMINAIRE FRANCOIPA

« L'UTILISATION DES ORGANOÏDES ET D'APPROCHES *EX VIVO* DANS LE DOMAINE DES RECHERCHES FONDAMENTALES ET APPLIQUÉES » - 20 JUIN 2017 - BIOPARK (PARIS)

Ce séminaire destiné au comité de direction/collège d'experts de FRANCOIPA a permis aux experts et chercheurs de différents horizons d'échanger autour de l'utilisation de ces techniques d'investigation des sciences du vivant.

INTRODUCTION PAR LE DIRECTEUR ET LA PRÉSIDENTE

Francelyne MARANO retrace l'historique de la plate-forme nationale pour le développement des méthodes alternatives en expérimentation animale et informe des actions menées par FRANCOIPA depuis un an dont principalement la publication de trois lettres d'information, la diffusion de la nouvelle version du rapport « Etat des lieux des méthodes alternatives dans le domaine de l'expérimentation animale en France » dont les principales recommandations sont d'éviter les expérimentations superflues, d'intégrer les méthodes alternatives dans l'enseignement des sciences de la vie, d'orienter la recherche vers des outils novateurs, de construire, faire connaître les nouvelles approches et leurs opérateurs, de passer de la recherche à des outils opérationnels appuyés sur un réseau de ressources, de se doter des moyens de faire connaître la qualité des méthodes innovantes (normalisation, certification volontaire, autres processus de validation). La participation à la plate-forme européenne ainsi que l'élection de Philippe HUBERT à la présidence d'ECOPA est également soulignée.

Philippe HUBERT annonce l'organisation par FRANCOIPA du colloque ECOPA 2018 dont l'objet serait les nouveaux outils d'investigation du vivant et le principe des 3Rs, sans restriction d'objets ou d'outils. Ce colloque, d'une durée de 2 jours maximum, se déroulera à Paris à l'automne et sera dimensionné afin d'accueillir plus de 200 participants. Afin d'accroître l'attractivité de l'évènement, une co-organisation serait envisagée à l'occasion des 50 ans de l'OPAL. Après avoir évoqué les atouts et les difficultés rencontrées par FRANCOIPA, l'objet du séminaire est présenté en évoquant une définition des organoïdes, leurs caractéristiques principales, et l'intérêt croissant suscité par ces techniques comme en témoigne l'augmentation du nombre de publications concernant les organoïdes ainsi que les cultures 3D.

Jean-Pierre CLOT, président de l'OPAL, est le modérateur de la session de la matinée.

EXPÉRIMENTATION ANIMALE ET MÉTHODES ALTERNATIVES : ÉTAT DES LIEUX EN WALLONIE

JEAN-PAUL BEAUFAYS, UNIVERSITÉ DE NAMUR

Jean-Paul BEAUFAYS présente l'état des lieux des méthodes alternatives à l'expérimentation animale en Wallonie réalisé en quatre étapes différentes. La première opération concerne la tenue du colloque WALCOPA à l'université de Namur durant lequel trois sessions ont permis de recenser les méthodes alternatives et innovantes développer en recherche, d'aborder les aspects éthiques de ces méthodes et d'ouvrir le dialogue en permettant aux citoyens, aux associations de la protection animale de s'exprimer au même titre que les scientifiques. Le second point concerne l'analyse statistique d'indicateurs afin de comparer les informations disponibles quant à l'utilisation du modèle animal et non animal. Force est de constater que les données concernant le dernier point sont très peu disponibles. Le troisième point concerne l'identification des structures impliquées dans le développement et l'utilisation de méthodes alternatives. Deux types de structure de promotion des méthodes alternatives ont été identifiés, les laboratoires NAM (non animal model) et les centres de recherche en sciences

humaines. La dernière étape consiste en une enquête menée auprès des chercheurs qui a permis d'identifier les domaines, la recherche fondamentale et appliquée, dans lesquels les méthodes alternatives étaient employées. Parmi les 3Rs, le remplacement relatif et la réduction sont les plus fréquemment mis en œuvre, et les méthodes *In vitro* sont les méthodes alternatives les plus étudiées devant l'*Ex vivo*, et l'*In silico* en Wallonie. Jean-Paul BEAUFAYS conclut en évoquant l'avenir possible des méthodes alternatives en Wallonie avec la création de deux infocentres (scientifiques et citoyens), de commissions d'éthique, l'amélioration de la définition, la classification et la valorisation des méthodes alternatives.

CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES ET ORGANOÏDES : L'APPORT DES BIOBANQUES. L'EXEMPLE DES HEPATOCYTE-LIKE CELLS OBTENUS À LA BIOBANQUE DE PICARDIE ET DES ORGANOÏDES HÉPATIQUES

YVES-EDOUARD HERPE, BIOBANQUE PICARDIE – CHU AMIENS

Les biobanques ne sont pas de simples congélateurs permettant la conservation d'échantillons biologiques. Elles ont pour rôle de maîtriser les paramètres pré-analytiques essentiels à la reproductibilité des résultats issus de la recherche, en traçant l'ensemble des événements de vie d'un échantillon, contrôlant leur qualité, traçant les annotations clinico-biologiques dans des bases de données sécurisées et déclarées, en sécurisant et optimisant leur stockage grâce à une infrastructure dédiée. Elles sont par ailleurs garantes du respect des exigences réglementaires par la déclaration des collections après du ministère de la santé, de la base de données auprès de la CNIL, et le suivi des consentements. Fondée en 1991, la biobanque de Picardie est l'une des plus anciennes de France. Elle bancarise des collections de recherche en hépato gastroentérologie, urologie et néphrologie, de maladies infectieuses et génétiques, héberge la collection d'une vingtaine de projets de recherche clinique et mène une activité de recherche sur les hépatocytes primaires humains ainsi que sur les cellules souches pluripotentes induites. Les lignées d'iPS obtenues à la Biobanque de Picardie présentent les caractéristiques morphologiques typiques des cellules souches pluripotentes et expriment les marqueurs de primitivité ce qui a permis de les valider. L'exposition séquentielle à des molécules permet de mimer les grandes étapes du développement embryonnaire du foie conduisant à la différenciation hépatique vers 21 jours avec l'apparition de cellules dont la morphologie, le profil d'expression génique et la fonction sont caractéristiques. Yves-Edouard HERPE indique ensuite que les biobanques ont un rôle majeur à jouer dans le développement des organoïdes en tant qu'infrastructure dédiée au stockage d'un grand nombre d'échantillons dont l'accès à différentes ressources biologiques est facilité de par leur structure hospitalière. Cependant, quelques questions sont en suspens comme le statut éthique et légal des organoïdes ainsi que la possible adaptation du consentement.

SAVE THE DATE !

Colloque
ECOPA-FRANCOIPA

5-6 novembre 2018

Plus d'infos en page 5

MODÈLES TISSulaires 3D HUMAINS DU SYSTÈME RESPIRATOIRE POUR L'ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ ET DE L'EFFICACITÉ DE PRODUITS INHALÉS

SAMUEL CONSTANT, EPITHELIX

Samuel Constant a présenté trois modèles tissulaires 3D commercialisés par la société Epithelix. MucilAir™ est un modèle tissulaire 3D d'épithélium des voies aériennes supérieures humaines. Ce modèle présente une similarité de morphologie (interface air/liquide, mouvements des cils, différents types cellulaires), de fonctionnalité (production de mucus, transport actif d'ions, activité métabolique) et présente les avantages d'être facile à maintenir (un an) et à manipuler. Les épithéliums liés à différentes pathologies sont également disponibles (asthme, rhinite allergique, ...). Le second modèle SmallAir™ mime le tissu bronchiolaire des voies aériennes inférieures (Fig. 1).

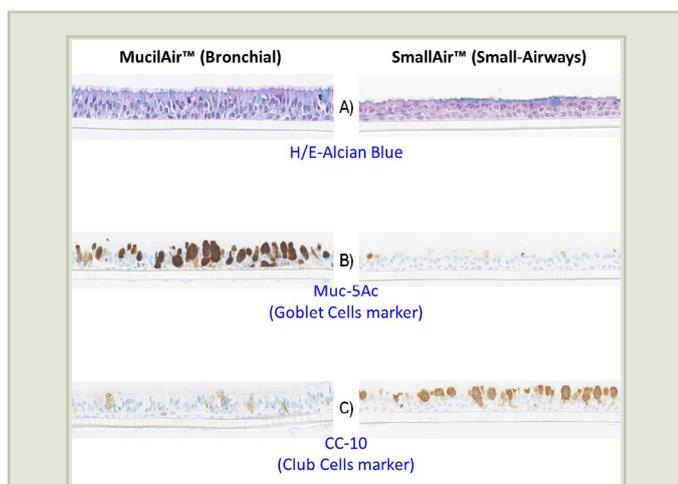


Figure 1 : Histologie et Immunohistochimie des modèles MucilAir™ et SmallAir™

Le modèle MucilAir™ est utilisé pour différents tests fonctionnels *in vitro* tels que des tests de toxicité, d'infections bactériennes ou virales, d'agents anti-inflammatoires, d'activité mucolytique. Différents résultats sont présentés dont une étude de toxicité du formaldéhyde après une exposition répétée de 90 jours, première transposition *in vitro* de la ligne directrice OCDE n°413.

OncoCilAir™ est un modèle 3D utilisé pour la recherche sur le cancer du poumon qui peut être utilisé pour les études d'efficacité de médicaments, de toxicité aiguë et chronique ou encore sur des nanoparticules.

ALTERNATIVE TESTING PLATFORM AT CiToxLAB

CÉDRIC GERBEIX, CiToxLAB

CiToxLAB est un CRO spécialisé dans l'évaluation pré-clinique, ayant développé une plate-forme de modèles *in vitro* dédiée aux tests réglementaires lui permettant de proposer différents tests tels que l'absorption cutanée *In Vitro* (ligne directrice OCDE n°428), la tolérance cutanée (lignes directrices OCDE n°431, 439), tolérance oculaire (lignes directrices OCDE n°437, 438, 492), sensibilisation cutanée (lignes directrices OCDE n°442 C, D et E), phototoxicité (lignes directrices OCDE n°101, 432, PhotoEpiSkin) et métabolisme (Phase I/Phase II notamment; via une collaboration avec la société française KaLyCell). Cédric Gerbeix précise que CiToxLAB est engagé depuis 10 ans dans la validation de nouvelles méthodes *in vitro*, membre du réseau EU-NETVAL mis en place par l'ECVAM depuis

2014, et participe à la définition d'une stratégie de tests *in vitro* pour l'irritation oculaire (projet CON4E1). Ce dernier projet a pour objectif de tester 80 produits chimiques avec 8 méthodes différentes et par 8 partenaires.

Différentes perspectives sont finalement évoquées concernant le développement d'AOP par l'OCDE et l'US-EPA, l'augmentation constante de la demande de tests *in vitro* pour les produits cosmétiques, pour les produits chimiques entrant dans le champ d'application de REACH jusqu'au prochain délai d'enregistrement de 2018, pour les produits pharmaceutiques et phytosanitaires.

ORGANOÏDES SAINS ET PATHOLOGIQUES : DU MODÈLE D'ÉTUDE AU TEST DE MÉDICAMENTS

NATHALIE VERGNOLLE, INSERM

Les organoïdes du colon sont des outils de recherche de composition cellulaire complexe, dont la distribution cellulaire est comparable à celles des tissus humains, fonctionnels (sécrétion, barrière). Une application a été développée pour l'étude de pathologies telles que les affections intestinales inflammatoires. En absence de cellules immunitaires, l'épithélium conserve le phénotype inflammatoire. Entre le témoin sain et l'épithélium inflammatoire, la composition cellulaire est identique mais les activités biologiques sont différentes. Ces modèles sont aussi utilisés afin de prédire et comparer les effets de thérapies différentes.

FONGICIDES ET TOXICITÉ TESTICULAIRE : RECHERCHE DES MÉCANISMES ET DE BIOMARQUEURS POTENTIELS SUR UNE CULTURE CELLULAIRE ORGANOTYPIQUE DE RAT

ODETTE PRAT, CEA, COLLABORATION AVEC KALLISTEM

Odette PRAT présente une étude dans laquelle un modèle *ex vivo* innovant a été développé afin de tester une toxicité envers les testicules de rat. L'étude présentée concerne la toxicité testiculaire de deux fongicides, le carbendazim et l'iprodione en utilisant un modèle *Ex vivo*, afin d'évaluer leur mécanisme de toxicité sur la spermatogénèse, d'identifier des biomarqueurs potentiels de toxicité testiculaire. En effet les usages massifs de produits phytosanitaires sont suspectés en tant que responsable pour partie de l'augmentation des désordres testiculaires. Il est donc urgent de disposer de méthodes *in vitro* permettant de tester la toxicité des produits chimiques sur la spermatogénèse. Le modèle utilisé (Bio-Alter®) est constitué d'un compartiment apical comportant les cellules germinales, de Sertoli et une membrane reposant sur le compartiment basal. Ce modèle mime la puberté du rat, période critique du cycle de vie en termes de perturbations endocrines. Les résultats démontrent que la méiose est clairement perturbée par ces deux fongicides. Grâce à cette méthode les effets cellulaires de deux fongicides et de leur mélange peuvent être quantifiés et comparés. Cette méthode peut donc être utilisée en tant qu'outil de screening dans le cadre de priorisation de perturbateurs endocriniens.

LES MODÈLES 3D DE TISSUS HUMAINS (ORGANOÏDES, ORGANES SUR PUCES) EN ONCOLOGIE

XAVIER GIDROL, CEA

Les substituts d'organes doivent permettre une meilleure compréhension du vivant en termes d'organogénèse, pathogénèse, physiologie, d'optimiser la médecine régénérative, l'ingénierie tissulaire, le développement de la médecine personnalisée, d'optimiser la découverte de nouveaux agents thérapeutiques et mieux évaluer les dispositifs médicaux, de remplacer et réduire les tests sur les animaux.

Les applications diffèrent en fonction des domaines d'utilisation et des techniques de production des organoïdes :

	Recherche Fondamentale	Industrie pharmaceutique	Ingénierie tissulaire Médecine Régénérative
Cultures d'organoïdes ou de sphéroïdes Culture en 3D d'amas cellulaires (monoculture ou co-culture) dans un hydrogel	<ul style="list-style-type: none"> Organogénèse Physiologie de l'organe Pathologies de l'organe Génomique fonctionnelle 	Tests d'efficacité et de toxicité des médicaments.	Thérapie cellulaire. Greffe d'organoïdes pour restaurer au moins partiellement une fonction organique. Médecine de précision avec organoïdes du patient
Organes-sur-puces Microsystèmes biomimétiques ou bioinspirés, liant canaux microfluidiques à des tapis cellulaires en 2D ou en 3D. Ajout possible de capteurs de toutes sortes.	Etudes des propriétés chimiques et physiques de l'organe, de la fonction physiologique (e.g. Etude du secrétome)	Métabolisme des médicaments, Pharmacocinétique et pharmacodynamique. Vers « human-on-chip ». Recherche de Biomarqueurs	Plutôt un dispositif médical qui viendrait suppléer les fonctions de l'organe
Bioimpression 3D Impression en 3D de bioencres contenant des cellules vivantes.	Impression contrôlée, structurée de différents types cellulaires, réseaux de vascularisation,	Tests d'efficacité et de toxicité des médicaments	Réparation tissulaire, impression in-situ. A plus long terme, Impression d'organes pour transplantations, y compris avec cellules du patient.

Xavier Gidrol développe un exemple concernant le développement de l'acinus, unité fonctionnelle des glandes exocrines, et la carcinogénèse. Les organoïdes et les cultures 3D fournissent des informations essentielles sur le développement et la cancérogénèse des organes correspondants. Les organes sur puce ont un fort potentiel d'application en tant qu'outils de diagnostic et d'études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.

TABLE RONDE AVEC TOUS LES INTERVENANTS : « PERSPECTIVES OUVERTES PAR LES ORGANOÏDES EN TOXICOLOGIE, RECHERCHE EN PHYSIOLOGIE ET RECHERCHE MÉDICALE »

ANIMATEUR : THIERRY GALLI, INSERM

Les intervenants ont échangé à l'occasion d'une table ronde animée par Thierry GALLI.

Quatre questions ont alors été traitées !

1. Quel sont les usages des organoïdes : des outils pour la recherche et la réglementation ?

Au niveau réglementaire, des modèles de peau, oculaire sont utilisés comme cela a été présenté. Les modèles 3D peuvent aussi être pertinents pour évaluer certaines thérapies.

Le modèle animal demeure nécessaire pour tenir compte de la réponse immunitaire qui n'est pas reproduite sur organoïde ou trop partiellement.

2. Comment se placent-ils dans les différentes approches en recherche fondamentale et appliquée ?

Thierry Galli indique que l'articulation avec le modèle animal est nécessaire car il est toujours nécessaire de vérifier sur l'animal. Le développement des organoïdes est limité par le poids de la réglementation principalement pour les médicaments et ce ne semble pas être le cas pour REACH, et les réglementations sectorielles telles que biocides et produits phytosanitaires.

L'immaturation des cellules posent cependant des questions qui demeurent quant aux formes fœtales.

Nathalie VERGNOLLE déclare que ces modèles se rapprochent de la physiologie mais qu'elle n'est pas prête à se passer de l'animal car ces modèles ne peuvent répondre aux questions de physiologie intégrée. Ces approches permettent de construire des hypothèses et l'animal permet de la valider. Il n'en demeure pas moins, souligne Nathalie Vergnolle, que ce sont des outils d'avenir puisque par exemple certaines équipes ont greffées des organoïdes dans des systèmes animaux pour permettre l'expression de certaines caractéristiques humaines.

3. Qu'en est-il du développement de ces modèles ?

A terme les organes sur puce pourront mimer l'organisme humain entier. La progression de ces modèles est très rapide actuellement.

Jean-Paul BEAUFAYS rappelle que l'objectif de l'UE est la suppression de l'essai animal.

Les classifications sont souvent simplistes mais ce qui est important est la complémentarité. Par exemple en ce qui concerne le cancer de la peau pour lequel une vingtaine d'années peuvent séparer l'exposition et la survenue du cancer un algorithme utilisant le modèle animal et les organes sur puce représenterait plutôt l'avenir

Francelyne MARANO souligne qu'il est important de tenir compte de multiples voies d'exposition notamment dans le domaine environnemental et pour cela il est nécessaire d'avoir des données *in vivo* au moins au départ. Il est donc nécessaire d'avoir un *continuum* entre les différentes échelles.

Philippe HUBERT rappelle que dans le contexte des approches *continuum*, les intervenants ont

démonstré que dans certains cas des effets étaient visibles sur les organoïdes alors qu'ils ne l'étaient pas sur l'homme.

En recherche appliquée il est possible d'utiliser des modèles permettant de se soustraire de l'animal car l'objectif est la prédictivité. Dans la médecine personnalisée, les organoïdes peuvent être produits à partir des cellules du patient comme pour la mucoviscidose, le cancer colorectal par exemple. Dans ce cas, le modèle animal est totalement évité et l'arrivée des organoïdes permet de tester le traitement afin d'éviter l'utilisation de traitements inefficaces pendant plusieurs mois.

4. Quels sont les leviers et les freins à leur développement ?

Les freins cités par l'ensemble des participants sont les suivants :

- Le côté parfois très empirique du développement des méthodes rend les résultats peu reproductibles.
- Il est nécessaire de restaurer de la fonction et le microenvironnement. L'obtention d'une vascularisation est aujourd'hui nécessaire et constitue une limite de ces modèles (cerveau), l'innervation est également nécessaire.
- Pour les modèles 3D, certaines contraintes techniques comme l'hypoxie éloigne encore le modèle des conditions *in vivo*.

Tous s'accordent sur le fait qu'un des freins auxquels il est nécessaire de remédier en priorité est la réglementation qui complique et limite l'accès aux cellules humaines. L'interopérationalité des biobanques est nécessaire.

Le coût actuel de ces technologies 3D est également un verrou important au développement de ces techniques.

La standardisation est un élément important du développement de ces modèles et il est nécessaire d'encourager les essais circulaires ou interlaboratoires afin de valider les modèles et de veiller à la reproductibilité des résultats.

Philippe HUBERT ajoute que le cloisonnement entre clinicien et toxicologue constitue un frein. L'accès au clinicien n'est pas toujours facile mais certains sont très motivés et accessibles. Changer de paradigme et aller vers la transdisciplinarité est nécessaire. Dans le cas du développement des QSAR, il est nécessaire d'associer des chimistes, des cliniciens, des toxicologues, etc. afin de l'enrichir.

Rémi MAXIMILIEN conclut la table ronde en soulignant les applications de ces modèles, à l'évaluation de l'efficacité de certains médicaments, de la compréhension des effets, de la médecine personnalisée et du screening haut débit. Des besoins ont été évoqués comme la nécessité d'une nomenclature ainsi que de travaux exploratoires afin de déterminer ce qui va remplacer les essais sur animaux. Dans le domaine de la toxicologie réglementaire, de nombreuses méthodes seront disponibles dans les 10 prochaines années. Ces méthodes doivent être remises dans un contexte et il est nécessaire de remettre le jugement d'expert au centre du système.

CONCLUSION ET POSITION PAPER

PHILIPPE HUBERT, DIRECTEUR DE FRANCOPA

FRANCOPA a réuni le 20 juin 2017 des chercheurs et utilisateurs sur le sujet des organoïdes comme outil d'investigation dans les sciences de la vie. A l'issue des différents exposés et débats, la présente position a été élaborée.

Bien qu'on ait pu retracer les premières approches dès le début du XX^{ème} siècle (co-cultures par exemple), c'est dans les dix dernières années que l'on voit se développer, et ce de façon exponentielle, les organoïdes tels qu'on les envisage aujourd'hui, parce qu'on en maîtrise mieux la « fabrication » et sans doute aussi parce qu'on sait mieux ce qu'on en attend.

On parle d'organoïdes à propos de « structures similaires aux organes, constituées par des types cellulaires spécifiques aux organes et issus des cellules souches ou précurseurs, et capable d'auto organisation *in vitro* par différenciation et adhésion cellulaire de manière comparable à celle des équivalentes *in vivo* ». Ce qui implique trois caractéristiques : avoir plus d'un type cellulaire de l'organe qu'il reflète, présenter des caractéristiques spécifiques à l'organe (un sujet est justement de savoir lesquelles), être composé de cellules organisées fonctionnellement et voire aussi spatialement de manières similaires à l'original (là encore un sujet, à partir de quand parle-t-on de structure similaires).

Le vocabulaire n'est pas complètement fixé, mais les objectifs sont identifiés, quoiqu'ils ne puissent pas toujours être tous atteints en même temps : reproduire une ou plusieurs fonctions (rôle de barrière, production...) de l'organe, reproduire son organisation et sa morphologie.

Le premier constat, est celui d'un bloom réel et récent, dont témoignent les publications sur la question, et la réactivité de la communauté concernée vis-à-vis de ce séminaire.

Une première remarque tient du fait que, au-delà de la réponse à des questions de recherche préexistantes, les organoïdes génèrent aussi un questionnement propre, qui n'émergeait ni de l'observation de la cellule, ni de celle de l'organe *in vivo*. Par exemple sur les modes et mécanismes de l'organisation spatiale, ou la morphologie du développement de l'organoïde. L'observation des dynamiques de différenciation et organisation (on peut presque parler de morphologie) dans la genèse des organoïdes (à partir de cellules souches par exemple) est un fait d'expérience empirique qui génère en effet un besoin de comprendre, évidemment absent avant l'observation du phénomène. Questions de physiologie, questions de toxicologie, questions de pathologie émergent ainsi.

Un autre point remarquable est le mode de construction des organoïdes, qui s'appuient sur des technologies en plein essor, ce qui rend d'ailleurs difficile de prédire la rapidité des progrès, voire même les pistes qui seront privilégiées. L'utilisation de cellules souches (lignées pluripotentes iPSC, issus d'un organe, de l'organe d'un patient) profite du génie biologique. Le développement des organes sur puce s'accélère avec le développement de la microfluidique, la bioimpression en 3D devrait porter rapidement une nouvelle génération.

Conséquence logique, le déploiement des organoïdes repose souvent sur des jeunes entreprises (« jeunes pousses », start-ups...) issues directement ou non du monde de la recherche académique ou institutionnelle. C'est sans doute là un trait marquant de leur développement.

Dernier point, les applications sont très larges. Les exemples cités dans le séminaire comprennent des applications « alternatives » en toxicologie, mais aussi l'étude de l'efficacité d'agents thérapeutiques (nouveaux agents, ou médecine personnalisée) la compréhension de mécanismes pathologiques, l'identification de marqueurs (le secretome) qui seront utilisables en diagnostic,

pour la prédisposition ou en épidémiologie, et enfin, quoique la perspective soit plus éloignée, en thérapie fonctionnelle (médecine régénérative).

Parmi les défis, il y a évidemment ceux qui relèvent des verrous de recherche avec l'ambition de l'ensemble des objectifs que l'on peut fixer aux organoïdes : Géométrie + fonctionnalité + système immunitaire + vascularisation + **évolution dans le temps** + Mécano-transduction. La durée de vie des organoïdes est évidemment à améliorer, mais il faut cependant noter qu'un organoïde « **ex vivo** » **a souvent une durée meilleure qu'une lignée cellulaire ex vivo.**

Les techniques évoluant très vite, on peut s'attendre à une évolution rapide, peut-être plus que l'on peut l'imaginer.

Pour autant, dans le domaine de la technologie (au sens large), des questions sont à résoudre pour stabiliser, normaliser et fiabiliser les approches de la culture cellulaire. Des progrès en termes d'organisation devraient permettre une meilleure maîtrise des questions de congélation et reproduction, et par là une meilleure diffusion des technologies.

Une conclusion est qu'un regard limité à celui des méthodes alternatives en expérimentation animale, même en y incluant les aspects médicaux et de recherche fondamentale, ne rend pas justice à l'ensemble des avancées permises par les organoïdes, qu'il s'agisse de la possibilité d'approches diagnostiques directes ou de fournir (et non pas seulement étudier) des outils thérapeutiques pour l'homme, (ou d'ailleurs l'animal en médecine vétérinaire).

FRANCOPA se félicite des remarquables avancées dans le domaine des organoïdes, qui ouvre des perspectives larges aux approches expérimentales, en décloisonnant les applications traditionnelles de la toxicologie, la recherche médicale et la recherche fondamentale.

En parallèle, FRANCOPA rappelle le besoin déjà exprimé dans des positions antérieures, notamment le rapport sur l'état des lieux des méthodes alternatives, de faciliter le transfert de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée et les start-up à l'instar de ce qui se fait dans d'autres pays.

Le GIS observe que ce développement a eu une dynamique propre, éloignée des questions soulevées par la directive sur l'expérimentation animale, mais que ses retombées dans le domaine sont considérables. Il suggère de faire mieux connaître à la communauté scientifique des organoïdes les contraintes associées à cette directive de façon à ce qu'elle celle-ci identifie et fasse mieux connaître ce type de retombées.

Le GIS a bien noté les impératifs opérationnels associés à ces développements, et il suggère que le réseau des bio-banques puisse consolider et faciliter le partage des acquis, et les faire connaître. Conscient des contraintes de validation et des contraintes économiques pour le passage dans des structures de production, le GIS appuie les approches de consolidation de type investissement d'avenir, et étendra par ailleurs ses efforts sur l'allègement de la validation aux organoïdes.

COLLOQUE ECOPA 2018

HOW NEW EXPERIMENTAL TOOLS IN LIFE SCIENCES CHALLENGE THE 3RS VISION?

5-6 novembre 2018 - Université Paris Diderot

PROGRAMME

5TH NOVEMBER

Welcome - F. MARANO, FRANCOPA President**Opening Keynote** - R. BAROUKI, INSERM**Session 1 System biology and physiopathology****Keynote 1:** Uwe MARX, TissUse GmbH

Oral presentations: Applications of the new tools to investigate disease and physiology

Session 2 Organoids and organ on chip**Keynote 2:** Xavier GIDROL, CEA (to be confirmed)

Oral presentations: the approaches for organ simulations, from organoids to organ on chip

Session 3 Omics, Biomaps, Exposome**Keynote 3:** Thierry RABILLOUD, CEA

Oral presentations: Development of omics from highthroughput screening to exposome and personalized medicine

ECOPA GENERAL ASSEMBLY for ECOPA members**Inscription :** <http://www.francopa.fr>

Deadline: 1/10/2018

230 € (étudiants : 90 €)

Journalistes: contactez francopa@ineris.fr**Résumé et poster**Soumission : francopa@ineris.fr

Deadline : 15 septembre 2018

Modèle : <http://www.francopa.fr>

6TH NOVEMBER

Session 4 Education and training in medicine**Keynote 4:** Antoine TESNIERE, Illumens

Oral presentations: Use of new devices such as dummies and simulators in education and trainings

Session 5 Computational toxicology and drug efficiency**Keynote 5:** Paul JENNINGS, Amsterdam University

Oral presentations: Recent developments in computational biology and toxicology, virtual organs

Session 6 Telemetry and Imaging**Keynote 6:** Gilbert SCHOENFELDER, BfR

Oral presentations: Cell and small animal imaging and other non invasive methods

Round Table : Scientific committee**Conclusion:** innovation for new tools for advances in life sciences

Francesca PISTOLLATO, ECVAM

Hélène CHRAYE, DG Research and Innovation

Young Scientist Awards**Symposium closing****Lieu**Amphitheatre BUFFON, Université Paris Diderot
15 Rue Hélène Brion
75013 Paris-13E-Arrondissement**Accès**

RER C

Métro ligne 14 arrêt bibliothèque François Mitterrand

<https://universite.univ-paris-diderot.fr/plan-daces>**Directeur de la publication :** Philippe HUBERT**Directeur de la rédaction :** Laure GEOFFROY**Maquette :** Vanessa VEG**FRANCOPA est constitué des représentants des structures suivantes :**

ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CEA	Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
FEBEA	Fédération des Entreprises de la Beauté
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFDA	La Fondation Droit Animal, éthique et sciences
MENESR	Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
OPAL	Recherche Expérimentale et Protection de l'Animal de Laboratoire
SIMV	Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire
SPTC	Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire
UIC	Union des Industries Chimiques

- ISSN en cours -