

LA START-UP DU MOIS

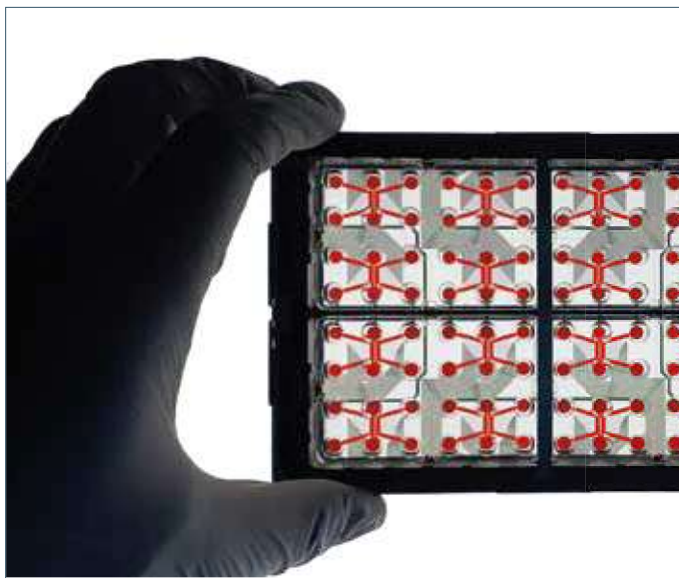
Netri reproduit la biologie sur des puces

LA JEUNE POUSSE LYONNAISE NETRI VIENT D'ÊTRE LAURÉATE DE L'APPEL À PROJETS PREMIÈRE USINE DU PLAN FRANCE 2030 QUI VA BOOSTER LA PRODUCTION DE SES ORGANES-SUR-PUCES. À LA FRONTIÈRE ENTRE MICROÉLECTRONIQUE, MICROFLUIDIQUE ET BIOLOGIE, CES DISPOSITIFS ONT POUR AMBITION D'ACCÉLÉRER LA RECHERCHE PHARMACEUTIQUE TOUT EN RÉDUISANT L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE.

Les organes-sur-puces... Si le terme évoque de prime abord la science-fiction, ces dispositifs se concrétisent et commencent à arriver sur le marché. À l'origine de cette innovation, le Professeur Don Inberg qui a créé le premier modèle de poumon sur puce en 2011. Depuis, de nombreux groupes de recherche ont élaboré de nouveaux modèles simulant la physiologie d'autres organes du corps humain, tels que le cerveau, le foie ou encore le cœur. Selon le rapport *Global organ-on-chip market* publié par l'institut QY Research, la taille du marché mondial est estimée à 620 millions de dollars à l'horizon 2028. En 2023, il existe une cinquantaine d'entreprises dans le monde qui commercialisent des organes-sur-puce. En France, la start-up industrielle Netri se positionne en pionnière dans ce domaine. Fondée en 2018 à Lyon, la jeune pousse vient de remporter pour la deuxième fois un appel à projets du plan France 2030.

UNE RECHERCHE PHARMACEUTIQUE LONGUE ET CÔUTEUSE

L'innovation des organes-sur-puces a pour ambition de révolutionner le domaine de la recherche pharmaceutique. «Aujourd'hui, mettre un médicament sur le marché, c'est



Les dispositifs commercialisés par Netri se composent de 16 puces indépendantes qui comprennent des cellules humaines innervées par des neurones qui servent de capteurs biologiques.

environ un milliard d'euros et dix ans. Avec les organes-sur-puces, le but serait de réduire le temps par trois et le coût par deux», projette Thibault Honegger. En effet, avant de mettre un nouveau composé à disposition des patients, il est nécessaire de tester sa toxicité et son efficacité afin d'obtenir une autorisation de la part des instances réglementaires. Il s'agit par exemple de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis ou de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en France. Ces essais incluent des expérimentations animales qui s'accompagnent de plusieurs problématiques.

Tout d'abord, elles présentent de nombreux questionnements éthiques, ce qui implique de les réduire au maximum. L'industrie pharmaceutique a d'ailleurs pour objectif de diminuer l'expérimentation animale par deux d'ici 2030. De plus, il n'est pas sûr qu'une molécule qui fonctionne sur un animal, a fortiori éloigné de l'homme, guérisse les maladies humaines. «On a guéri des centaines de fois la maladie de Parkinson chez le rongeur mais jamais chez l'humain, se désole Thibault Honegger. Tout simplement parce que les cellules d'un rat et d'un humain sont très différentes.» Enfin, les tests sur les animaux sont coûteux et représentent un

temps précieux pour les industriels pharmaceutiques dans la mesure où ils consomment le temps d'application des brevets sans s'assurer d'une vente par la suite.

Et même si le médicament présente de bons résultats et soigne la maladie, la balance bénéfice/risque doit pencher dans le bon sens: «Huit chimiothérapies sur dix échouent

en phase clinique parce qu'elles induisent des douleurs neuropathiques. Pour schématiser, les cellules cancéreuses meurent mais les patients ont mal toute leur vie», résume Thibault Honegger. C'est en partant de ces constats que la start-up Netri a décidé de commercialiser un dispositif qui modélise la douleur. Les organes-sur-puces utilisent directement des cellules humaines, ce qui permet d'augmenter la pertinence des tests et de réduire le taux d'échec. Netri par exemple utilise des cellules humaines prélevées par biopsie de peau de donneurs. Elles sont ensuite reprogrammées en cellules souches qui ont la capacité d'être différenciées en tout type de cellules humaines au sein des dispositifs de la start-up. L'utilisation de cellules humaines ouvre aussi la porte à de la thérapie personnalisée

en prélevant directement les cellules des patients malades, ce qui peut se révéler particulièrement utile dans le cas de maladies génétiques rares comme celle de Huntington. Il faut toutefois souligner que les organes-sur-puces ne viennent pas remplacer les tests sur les animaux. Les régulateurs

douleur-sur-puce – est une peau-sur-puce. Pour décrire les modèles qu'il commercialise, Thibault Honegger parle « d'avatars biologiques ». Le dispositif est composé de 16 puces indépendantes. Dans chacune d'elles, des cellules humaines (de peau par exemple) sont déposées dans des canaux

le dispositif de peau-sur-puce. Enfin, un autre secteur s'intéresse de plus en plus aux organes-sur-puce : la santé nutritionnelle. D'ici 2030, les entreprises ne pourront plus réaliser d'expérimentations animales. En vue de cette échéance, Netri espère bientôt commercialiser un intestin-

accélérer la production de ses organes-sur-puces, Netri a remporté l'appel à projets Première usine. La jeune pousse occupe à ce jour une plateforme de 200 m² dans laquelle elle a développé son unité pilote de production de dispositifs. Elle a débuté la commercialisation de ses organes-sur-puce en septembre 2022 et a atteint aujourd'hui une production de 360 dispositifs par mois. « D'ici la fin de l'année, nous avons pour ambition de multiplier par deux notre production afin d'honorer notre carnet de commandes », annonce Thibault Honegger.

Mais la jeune pousse ne compte pas s'arrêter là. En 2023, son chiffre d'affaires était de 1 million d'euros et elle compte passer à 3,4 M€ en 2024. Pour cela, elle veut augmenter la cadence. Netri a donc décidé de changer d'échelle et d'investir dans l'automatisation. Ses unités industrielles bénéficieront d'une surface de 550 m² et la jeune pousse augmentera également la taille de ses laboratoires R&D avec 550 m² qui seront consacrés à assurer les transferts technologiques. De cette façon, d'ici fin 2026, la start-up prévoit de produire dix fois plus d'organes-sur-puces qu'à l'heure actuelle. Pour y parvenir, elle a débloqué un investissement de 20 millions d'euros dont 6,4 M€ sont issus de l'appel à projets Première usine. En plus du soutien financier, les lauréats de cet appel à projets sont accompagnés dans le cadre du programme Accélérateur Néo - start-up industrielles. « Il nous permet de bénéficier de l'expérience d'un ensemble d'acteurs industriels et de CEO », se réjouit Thibault Honegger. Un soutien bienvenu selon le chef d'entreprise et qui montre la volonté de la France d'accompagner de plus en plus toutes les jeunes pousses dans leur phase de maturation.

ALICIA ALOISI



France 2030 apporte son soutien à Netri au travers du dispositif Première usine. Cet accompagnement s'inscrit également dans le cadre du plan Start-up industrielles de l'État qui vise à convertir la recherche et l'entrepreneuriat français en réussites industrielles durables.

Netri

acceptent les essais réalisés avec les organes-sur-puces dans les dossiers pour approuver les médicaments, mais ils ne peuvent s'en contenter. « Les organes-sur-puces viennent en complément du modèle animal. On a l'exemple d'un industriel pharma qui devait tester la combinatoire d'un de ces médicaments. S'il utilisait des modèles classiques, il aurait fallu 800 animaux. Avec nos dispositifs, seulement 100 ont été employés », raconte Thibault Honegger.

DES PEAUX-SUR-PUCE

Cependant, d'autres secteurs n'ont déjà plus l'autorisation de réaliser des expérimentations animales, comme l'industrie dermo-cosmétique. Dans ce domaine, le marché pour les organes-sur-puces est donc plus mature. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'un des dispositifs commercialisés par Netri – en plus du modèle de

microfluidiques d'un côté, avec de l'autre des neurones qui viennent innover l'organe cible. L'activité électrique de ces neurones est enregistrée grâce à des microélectrodes. « Toutes nos technologies sont issues de la microélectronique et les neurones sont employés comme capteurs naturels », souligne Thibault Honegger. Le signal électrique est ensuite enregistré pour une activité de base, mais aussi lorsqu'il est perturbé quand les cellules de peau sont en contact avec une crème aux effets connus, qu'ils soient positifs ou négatifs. « Il y a une translation biologique qui se fait entre ce que voit la peau et comment les neurones vont réagir à cette application », nous apprend Thibault Honegger. Des algorithmes de machine learning, entraînés au préalable, peuvent interpréter le signal électrique des neurones. Il est alors possible de connaître les effets (douloureux, irritants, apaisants, etc.) d'un nouveau produit lorsqu'il est appliqué sur

sur-puce afin de répondre à la demande grandissante de cette industrie pour des technologies de tests *in vitro*.

MULTIPLIER LA PRODUCTION PAR DEUX FIN 2024

Pour répondre à l'intérêt croissant de ces différents secteurs, Netri compte accélérer son développement. En avril 2023, l'entreprise avait été lauréate d'un appel à projet intitulé Innovations en biothérapies et production. Il s'agit d'un projet collaboratif avec son partenaire Etaplab, une entreprise qui travaille sur des modèles animaux « mais qui se penche de plus en plus sur des modèles *in vitro*, notamment avec nos technologies », explique Thibault Honegger. L'objectif de ce projet est de développer trois modèles *in vitro* pour les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique.

Plus récemment, et pour