

## Des modèles 3D in vitro pour repenser le développement des vaccins



Malgré des décennies de progrès, des défis persistent dans l'élaboration de vaccins et les processus de développement restent longs et coûteux. À l'heure actuelle, les essais précliniques reposent sur des modèles animaux qui ne reproduisent pas parfaitement les interactions hôtes-pathogènes chez l'humain et offrent donc une prévisibilité limitée. Toutefois, ceux-ci sont aujourd'hui la seule approche préclinique réglementaire pour appréhender l'efficacité d'un vaccin. Dans un contexte où la rapidité et la précision sont essentielles face aux menaces sanitaires mondiales, il demeure crucial de poursuivre l'amélioration des stratégies actuelles.

En ce sens, Inno4Vac est un projet ambitieux qui vise à révolutionner le développement des vaccins. L'une des innovations qu'il explore est l'usage de modèles 3D *in vitro* dérivés de cellules humaines. Martine Chabaud-Riou, immunologiste chez Sanofi Vaccins et coordinatrice de l'axe de recherche dédié à ces modèles, nous décrit cette innovation et les défis soulevés.

### Ce qu'il faut retenir

- Les modèles animaux ne reproduisent pas complètement les interactions hôte-pathogènes humaines, ce qui limite la prévisibilité des essais précliniques et rallonge le processus de développement des vaccins.
- Le projet Inno4Vac explore des modèles 3D *in vitro*, basés sur des cellules humaines, pour imiter les muqueuses humaines et évaluer les réponses immunitaires. Ces modèles visent à remplacer les modèles animaux en prédisant plus fidèlement les réactions humaines.
- Les modèles 3D offrent une meilleure représentativité des réponses humaines par rapport aux modèles animaux, une plus grande reproductibilité des résultats et permettent de générer davantage de données tout en réduisant les tests sur les animaux.
- L'adoption de ces modèles 3D par les autorités de santé nécessite encore des avancées scientifiques, une standardisation des procédés et des ajustements réglementaires pour qu'ils remplacent un jour les modèles animaux dans les essais précliniques.



Martine Chabaud-Riou

### **Pouvez-vous nous présenter le projet Inno4Vac, votre rôle et celui de Sanofi dans ce cadre ?**

**Martine Chabaud-Riou :** Le consortium Inno4vac a démarré en 2021 pour une durée de six ans. Il s'agit d'un partenariat européen public-privé piloté par l'Innovative Health Initiative qui vise à accélérer le développement et la fabrication des vaccins. Ce projet rassemble 41 partenaires, incluant des institutions académiques, des autorités de santé et des industries pharmaceutiques. Parmi ces dernières, GlaxoSmithKline (une multinationale britannique) et Sanofi sont les principaux financeurs industriels.

Inno4Vac s'appuie sur un programme ambitieux de 38,5 millions d'euros qui explore et exploite les dernières avancées en matière d'immunologie, de modélisation informatique de la réponse immunitaire et de l'efficacité des vaccins, et de la modélisation informatique de la biofabrication des vaccins et des tests de stabilité. Pour ma part, je suis co-leader d'un axe thématique dédié au développement de modèles 3D *in vitro* basés sur des cellules humaines qui visent à prédire de manière plus fiable les mécanismes immunitaires de protection.

### **En quoi consiste plus particulièrement le projet que vous coordonnez ?**

**M. C-R. :** Le projet développe des modèles tridimensionnels qui imitent les muqueuses humaines et nous permettent d'évaluer la réponse immunitaire. Les muqueuses sont les voies d'entrée des différents pathogènes dans notre corps, donc le lieu où l'infection commence. Comme nos muqueuses ont des compositions cellulaires très différentes, nous avons élaboré plusieurs modèles afin de reproduire les muqueuses gastro-intestinales, respiratoires et urogénitales.

L'objectif est de pouvoir imiter la structure du tissu tel qu'il est dans notre corps, d'y introduire un agent pathogène pour analyser l'infection et d'étudier les mécanismes de défenses qui doivent être mis en place pour pallier ces infections. Pour chaque type de muqueuse, le projet a ciblé des virus ou des bactéries qui les atteignent plus particulièrement, comme par exemple la grippe sur la partie respiratoire, la bactérie *Chlamydia trachomatis* responsable de la chlamydie sur la partie urogénitale et la bactérie *Clostridium difficile* qui provoque des diarrhées pour la partie digestive.

Le projet développe des modèles tridimensionnels qui imitent les muqueuses humaines et nous permettent d'évaluer la réponse immunitaire.

### **Quels types de modèles 3D développez-vous ?**

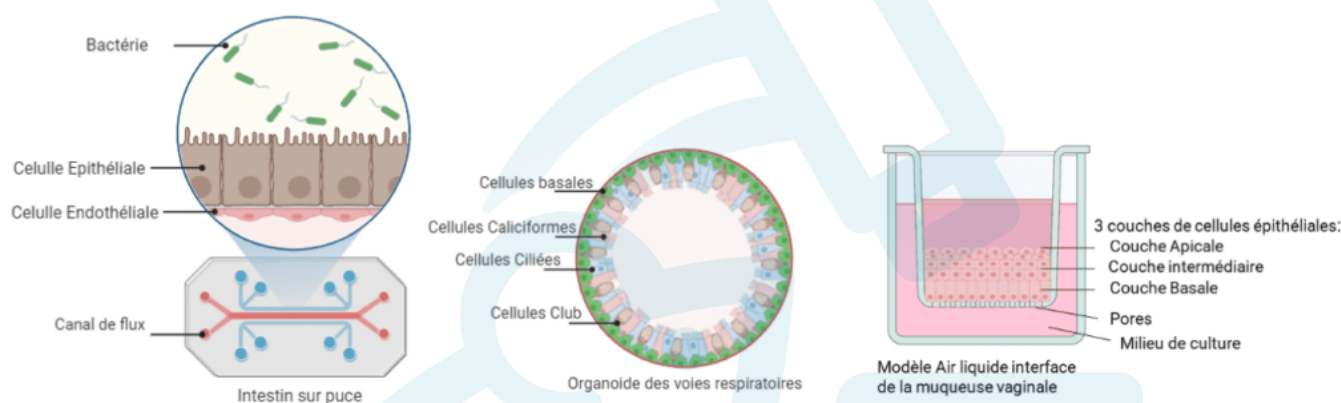
**M. C-R. :** Le projet explore trois familles de modèles, à commencer par les organoïdes. Pour les produire, les équipes utilisent des cellules souches placées dans un gel nutritif fournissant un environnement tridimensionnel leur permettant de croître et de s'organiser. En ajoutant des facteurs de croissance et des substances

spécifiques au milieu de culture, les cellules souches se différencient en divers types cellulaires et s'organisent spontanément pour former des structures 3D qui imitent les tissus humains. Cela nous permet d'obtenir au final une sorte de mini-muqueuse.

Par exemple, dans l'intestin, les cellules souches sont localisées dans des petites cavités que l'on appelle des cryptes. Le projet transforme ces cellules en différents types de cellules spécifiques qui constituent la muqueuse gastro-intestinale. Cette composition cellulaire est très différente d'une muqueuse à l'autre. C'est pourquoi il est important d'orienter l'expression des cellules et, au final, mimer au mieux la muqueuse étudiée.

Le deuxième modèle est l'interface air-liquide. Celui-ci imite toujours la structure de l'organe *in vitro* à partir de cellules humaines, mais aussi son environnement fluide. Il mime donc les conditions physiologiques. Par exemple, une partie de nos poumons est exposée à l'air, tandis que l'autre est en contact avec le sang. Ce modèle est un peu plus proche des conditions d'évolution de l'organe et du tissu.

La dernière catégorie de modèle est l'organe-sur-puce. Il s'agit d'un système biomimétique miniature qui simule les fonctions essentielles d'un tissu, en combinant des cellules humaines avec une architecture micro-technologique qui recrée un environnement similaire à celui de l'organisme vivant. Ce modèle permet de mieux maintenir en vie les cellules et de se rapprocher finalement de la situation réelle *in vivo*.



©Martine Chabaud-Riou

### Quels sont les avantages de ces modèles 3D *in vitro* par rapport aux modèles *in vivo* dans le développement des vaccins ?

**M. C-R. :** Les cellules de chaque espèce présentent des particularités et les récepteurs de l'infection ne sont pas les mêmes. De plus, les mécanismes d'action du système immunitaire peuvent être différents. Pour toutes ces raisons, le modèle d'infection *in vivo*, donc chez l'animal, ne reproduit pas exactement l'infection qui se produit chez l'humain.

Au contraire, nos modèles, dérivés de cellules humaines, sont plus représentatifs. De plus, la reproductibilité des expériences est plus importante avec des modèles cellulaires qu'avec des animaux, car chaque animal est différent. La quantité de données que l'on peut générer avec des modèles *in vitro* nous permet d'obtenir des résultats statistiquement représentatifs, alors que pour des raisons éthiques, nous ne pouvons clairement pas augmenter le nombre d'animaux dans nos études.

Finalement, ces modèles 3D *in vitro* devraient permettre de sécuriser différentes étapes de développement d'un vaccin en se rapprochant des réponses réelles de l'humain. À terme, l'objectif est bien de remplacer l'animal par ces outils plus prédictifs, plus reproductibles et moins coûteux.

L'objectif est de remplacer l'animal par ces outils plus prédictifs, plus reproductibles et moins coûteux.

### Lors de quelles phases de développement d'un vaccin, ces modèles pourraient-ils être utilisés ?

**M. C-R. :** Les modèles 3D *in vitro* pourront remplacer l'animal à chaque maillon de la chaîne de développement

d'un vaccin, car les modèles animaux peuvent ne pas refléter la pathogénèse de la maladie humaine ou l'immunité humaine aux agents pathogènes. En pratique, les nouveaux modèles expérimentaux pourront servir à la partie exploratoire, lors de laquelle nous étudions les processus de développement et de progression d'une maladie et les mécanismes immunitaires de protection. Ils fourniront des informations plus approfondies sur l'interaction hôte-pathogène, ce qui aidera à identifier des cibles potentielles pour les vaccins.

Les modèles 3D pourraient aussi servir lors de la phase préclinique, quand nous évaluons des candidats vaccins. Dans ce cas, ils aideront à l'étape de présélection de potentiels candidats vaccins avant évaluation en phase clinique. Des modèles plus adaptés présentant une réponse immunitaire plus pertinente fourniront des données précliniques plus précises. Ils pourraient servir à l'étude des réponses immunes induites par les vaccins : les mécanismes d'action des anticorps ou le rôle de cellules immunes.

En tant qu'industriel, nous avons aussi une partie production et contrôle, où nous essayons de raffiner ou de remplacer les modèles animaux. Nous utilisons une approche qui vise à garantir la qualité et la sécurité des vaccins tout au long de leur processus de fabrication. Celle-ci utilise des systèmes analytiques *in vitro* pour surveiller les paramètres de qualité à chaque étape de la production. Les modèles 3D en cours de développement nous permettraient d'aller encore plus loin dans nos actions de remplacement des modèles animaux.

Bien qu'ils soient plus représentatifs des conditions physiologiques humaines, les modèles 3D *in vitro* ne peuvent pas entièrement recréer la complexité d'un organisme entier.

### **Quels sont les avantages et les limites des différents modèles utilisés dans la recherche vaccinale ? Comment se complètent-ils ?**

**M. C-R. :** Bien qu'ils soient plus représentatifs des conditions physiologiques humaines, les modèles 3D *in vitro* ne peuvent pas entièrement recréer la complexité d'un organisme entier. Ils sont efficaces pour étudier des interactions locales dans les tissus, mais ne peuvent pas simuler des effets systémiques, tels que les réponses immunitaires sur différents organes simultanément ou les réactions à long terme sur l'ensemble du système immunitaire. La construction de ces modèles exige une compréhension fine des interactions cellulaires et de l'architecture tissulaire, ce qui peut être un obstacle technique.

Les modèles *in silico* utilisent des simulations informatiques et des algorithmes pour prédire et optimiser le développement de vaccins. Ces approches permettent de modéliser les réponses immunitaires humaines face à des agents pathogènes et de tester virtuellement les hypothèses scientifiques. Cependant, les résultats des simulations doivent être validés expérimentalement, et certaines réponses biologiques complexes restent difficiles à modéliser.

Les modèles *in vivo* demeurent, quant à eux, incontournables, car ils permettent d'étudier la réponse immunitaire dans un organisme entier, où plusieurs systèmes interagissent (immunitaire, nerveux, endocrinien, etc.). Ils permettent d'observer les réponses à des vaccinations répétées et la durabilité de l'immunité.

Actuellement, chaque type de modèle a son rôle à jouer dans la recherche vaccinale, et leur utilisation combinée, incluant les études animales et les méthodes alternatives, est essentielle pour maximiser les avantages tout en obtenant des résultats pertinents et transposables à la situation *in vivo*.

### **Quelques chiffres**

- 41 : le nombre de partenaires privés/publics impliqués dans Inno4Vac dans 11 pays européens ;
- 38,5M € sur 6 ans : c'est le budget d'Inno4Vac.

### **Quels défis réglementaires et techniques devez-vous relever pour que les nouveaux modèles en cours de développement soient, un jour, adoptés ?**

**M. C-R. :** En phase préclinique, la réglementation nous impose de vérifier qu'un vaccin est bien capable d'induire une réponse immunitaire en adéquation avec celle attendue chez l'humain. Pour cela, les textes des

autorités de santé imposent aujourd'hui le recours à des modèles *in vivo*. Comme elles sont décisionnaires, il est essentiel d'embarquer les autorités de santé si l'on veut que les modèles 3D que nous développons soient, un jour, acceptés en tant qu'alternative aux modèles animaux.

Dans le cadre du projet, nous avons donc mis en place un groupe de travail qui leur présente nos modèles et nos avancées. En retour, les autorités de santé nous orientent pour davantage creuser des points qui pourraient freiner l'adoption réglementaire de ces modèles. Par exemple, nous avons beaucoup travaillé sur la standardisation des procédés de prélèvement, de caractérisation des cellules, de conservation, bref des modes opératoires nécessaires à la production de nos modèles.

L'idée au final sera d'avoir un protocole expérimental standardisé qui décrit chaque étape et une façon de faire unique (milieu de culture, équipement, etc.), puis de former les opérateurs à ces manipulations. Pour chaque étape, nous devons aussi avoir des indicateurs sur la viabilité des cellules, leur nombre, l'expression de certaines caractéristiques qui nous permettent de passer à la phase suivante. Tout cela est en cours de développement.

### **Le projet Inno4Vac s'achèvera en 2027. Quelles vont être les prochaines étapes de vos travaux ?**

**M. C-R. :** Plus d'une dizaine de modèles d'infection ont été développés sur l'ensemble des muqueuses d'intérêt pour le projet. Le projet a donc montré qu'ils pouvaient bien être infectés par les différents pathogènes et que ceux-ci se multipliaient à l'intérieur, dégradaient les cellules ou induisaient la production de marqueurs chimiques comme cela est observé *in vivo*.

La prochaine étape sera d'ajouter l'élément immunitaire, soit des anticorps pour empêcher que le pathogène n'entre dans la cellule, ou bien des cellules impliquées dans le mécanisme d'action de la réponse de guérison chez l'humain. Au final, trois modèles - un par muqueuse - seront retenus. Des échantillons humains, qui sont représentatifs de vraies infections ou de réponses vaccinales, serviront ensuite à valider les modèles en les testant avec des conditions similaires à celles rencontrées lors d'une infection naturelle. Cela permettra de mieux prédire l'efficacité des vaccins en situation réelle.

Aujourd'hui, nous ne sommes pas en mesure d'annoncer quand les modèles 3D prendront le pas sur les modèles animaux.

### **À quel horizon ces modèles pourraient-ils être autorisés par les autorités de santé ?**

**M. C-R. :** Aujourd'hui, nous ne sommes pas en mesure d'annoncer quand les modèles 3D prendront le pas sur les modèles animaux. Il faut encore du temps pour accroître leur maturité technique et scientifique et changer les réglementations. Les discussions sont engagées avec les autorités de santé. La prochaine étape sera d'ailleurs de déterminer ensemble la meilleure façon d'adapter nos modèles à des tests précliniques. Il faut garder en tête qu'un vaccin se destine à des personnes saines. Le bénéfice doit donc être sans risque. Forcément, les contraintes en sont d'autant plus importantes pour notre sécurité à tous.

Ces étapes pavent néanmoins le chemin qui mènera à des utilisations encore plus innovantes. L'objectif dans le futur sera d'utiliser ces modèles pour étudier différentes catégories de population, ethnies, âges, états de santé, etc. Nos réponses immunitaires dépendent de beaucoup de facteurs dont nos caractéristiques génétiques, nos récepteurs cellulaires ou encore des protéines HLA (antigène leucocytaire humain) présentes à la surface de nos cellules. Ces études plus ciblées seront mieux adaptées pour traiter l'ensemble de la population.

*Propos recueillis pour le Gircor par Anaïs Culot*

Le projet Inno4Vac a reçu un financement de IMI2 dans le cadre de l'accord de subvention n° 101007799 (Inno4Vac) et reçoit le soutien du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne et de l'EFPIA.

IMI website: [www.imi.europa.eu](http://www.imi.europa.eu)

Cette communication reflète le point de vue de l'auteur et ni l'IMI, ni l'Union européenne, l'EFPIA ou les partenaires associés ne sont responsables de l'utilisation qui pourrait être faite des informations contenues ici.

Cet article a été téléchargé depuis [gircor.fr](https://www.gircor.fr)

