

Direction des Métiers Scientifiques (DMS)
Pôle 3
Pôle Non-clinique, pharmacocinétique clinique
et interactions médicamenteuses
Personne en charge : Paul Houeto
Numéro du document : 20220310_CR_CSP_NC

Comité scientifique permanent Sécurité et qualité des médicaments - Formation restreinte non clinique

Séance du jeudi 10 mars 2022 de 14h à 17h00

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1.	Point sur les déclarations publiques d'intérêts (DPI)	Pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Audition fabricant : NETRI	Pour discussion et avis
2.2.	Création du centre FC3R (France Centre 3 R), évolution de la plateforme Francopa	Pour information
2.3.	Organes sur puce : Discussion sur les critères techniques et réglementaires de validation de méthodes	Pour discussion et avis

Participants (à revoir)

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
DEBRUYNE Danièle		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GATTACCECA Florence		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERBET Michel		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMAIN Joël		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETITCOLLOT Nicole		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICARD Roger		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Page 1 sur 9

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Autres			
NETRI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
FABRE Isabelle	Chef de pôle CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOMES TEIXEIRA Sonia	Stagiaire pôle 3 DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOUETO Paul	Référent non clinique DMS, Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUIN Gaelle	Chef de pôle 3 DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Directrice DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

I. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Tous les membres ont déclaré avoir complété leur DPI et n'ont pas à ce jour d'intérêt à déclarer notamment en lien avec cette thématique sur les organes sur puces.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Nom du dossier :

Numéro/type/nom du dossier	Méthodes alternatives : organes sur puces pour évaluer la toxicité et la pharmacocinétique des médicaments.
Laboratoire(s)	NETRI
Direction produit concernée	Direction des Métiers Scientifiques (DMS)
Expert(s)	

1.2. Tour de table

Après avoir souhaité la bienvenue aux participants, le modérateur ouvre la séance.

Un tour de table des participants a été effectué.

II. Dossiers thématiques

L'agence se préoccupe des technologies d'organes sur puces. C'est dans ce cadre qu'elle souhaite anticiper et cherche à amorcer une réflexion autour de ce sujet relatif à ces technologies innovantes de culture cellulaire en 3D et en conditions dynamiques dans la chaîne de développement de nouveaux médicaments.

Cette réflexion ne saurait aboutir sans le concours de parties prenantes (grandes entreprises pharmaceutiques, CRO, start-up, ...) qui sont des acteurs majeurs et concrets, capables de nous informer sur l'évolution de ces technologies d'organes sur puces. Le choix des parties prenantes auditionnées repose sur leur développement connu.

Objectif

Cette septième séance complète le champ des auditions en donnant la parole au fabricant de puces NETRI, qui nous présentera ses technologies brevetées d'organes sur puces, notamment sur l'utilisation de circuits neuronaux humains couplés à de multiples types cellulaires ouvrant la voie à une médecine plus personnalisée ainsi qu'à des diagnostics plus rapides et pertinents. Cette réunion sera aussi l'occasion de leur soumettre nos interrogations afin de mieux appréhender les points soulevés ci-dessous (voir questions posées ci-dessous) :

La finalité de ce travail est d'élaborer une doctrine d'évaluation des technologies d'organes sur puce dans le processus de développement d'un candidat médicament.

2.1. Dossier 1 : Audition NETRI

La société NETRI a été associée à la réflexion par le biais de questions sur leur propre expérience de mise en œuvre de ces technologies, les verrous éventuels et les avancées majeures dans le domaine, afin de nous permettre de mieux appréhender les points ci-dessous :

- Quelle est la stratégie de développement à savoir :
 - o Les types de puces
 - o Le pourquoi ?
 - o Les différentes applications
- Comment valident-ils leurs puces ?
- Quels sont les facteurs limitants de leur développement ?
- Quelles sont leurs attentes en termes de marché, et auprès des utilisateurs et des autorités réglementaires ?

Présentation

La société NETRI fondée en 2018 est issue du secteur académique suite à des travaux initiés en 2012 au CNRS. Elle fabrique et commercialise des organes sur puce spécialisés sur le cerveau. Avec une approche multidisciplinaire, alliant l'ingénierie, la biologie et le digital, NETRI se place au centre des préoccupations formulées par l'industrie pharmaceutique pour la conception des puces. NETRI conçoit l'ensemble de ses dispositifs en prenant en compte les besoins de l'utilisateur final (adoptabilité), notamment en proposant des dispositifs qui ne nécessitent pas d'équipements nécessaires à leur utilisation.

L'objectif de NETRI repose sur un concept d'industrialisation et de standardisation de modèles prédictifs humains *in vitro*. C'est pourquoi la société a développé un ensemble de processus et de méthodologies permettant de maîtriser la chaîne de conception des équipements jusqu'à leur industrialisation.

Processus de conception

La conception d'un nouveau dispositif repose sur les procédés mis en place par NETRI en termes de design et de contrôle qualité des spécifications techniques. Il repose sur une modélisation via une architecture mimant au plus près la physiologie humaine en respectant par exemple les ratios cellulaires entre les différents compartiments microfluidiques. Le passage de la physiologie à un design d'un dispositif microfluidique est rendu possible grâce à l'ajout de briques technologiques directement dans les dispositifs au catalogue. A ce jour, NETRI est en mesure de proposer différentes briques technologiques :

- Des chambres de déposition en 3D permettant de cultiver des cultures en 2D ou en 3D dans un environnement physiologique, contrôlant les écoulements microfluidiques et donc limitant les forces de cisaillement, assurant une homogénéité d'ensemencement cellulaire, un processus répétable de différenciation cellulaire humaine présentant ainsi une différenciation plus physiologique que celle obtenue dans des supports conventionnels.
- Des microcanaux, connectant les différents compartiments entre eux, afin de les isoler fluidiquement tout en assurant un lien structurel. Cette technologie est par exemple utilisée pour réaliser des quantifications semi-automatiques de l'élongation neuritiques ainsi que leur cinétique.
- Des membranes poreuses en polycarbonates nanostructurés, visant à créer des barrières physiques et à assurer une séparation physiologique.

- Des micro-électrodes compatibles avec l'enregistrement d'activité électrophysiologiques. En effet, tous les dispositifs microfluidiques proposés par NETRI sont compatibles avec les équipements MEA (MicroElectrode Array).

Processus de standardisation

NETRI met en avant l'importance de créer une norme pour accélérer l'adoptabilité des dispositifs par les utilisateurs académiques, pharmaceutiques et les instances réglementaires. NETRI souhaiterait que les modèles d'OoC soient accrédités par les instances compétentes pour favoriser leur utilisation lors des étapes de développement d'un médicament.

La société commercialise ses dispositifs sous un format NeuroBento™, alignés sur les standards SBS de type microplaques de 96 puits. Les dispositifs offrent une transparence optique, et sont compatibles avec toutes les méthodes d'imagerie de transmission et la microscopie (directe ou inversée) qui ne nécessitent pas de système de pompe ou d'agitation mécanique. Il est à noter que les dispositifs NETRI sont compatibles avec l'utilisation de microscopie de haute résolution optique et confocale. L'absence d'équipements tels que des pompes permet une adoptabilité plus grande par les utilisateurs finaux.

Afin d'utiliser les dispositifs le plus rapidement possible et de manière plus simple, NETRI rédige des notes techniques explicatives de l'organisation des dispositifs avec toutes les mesures, les protocoles et les modes opératoires. En termes de procédés pour valider l'architecture d'un nouveau dispositif, la société effectue le contrôle :

- des dimensions des dispositifs microfluidiques ;
- des écoulements des lignes de champs ;
- des ouvertures des microcanaux (si présents dans l'architecture) ;
- du remplacement du milieu. En effet, les équipes de NETRI ont mis au point des modes opératoires permettant de garantir des changements de milieu de 50 – 75 – 100%. Cette étape est primordiale notamment dans la différenciation des cellules souches pluripotentes induites (hiPSCs) en cellules matures ;
- d'ensemencement ;
- de la viabilité cellulaire à long terme.

En d'autres termes, un co-développement est effectué en comparant en aveugle les résultats obtenus avec les dispositifs de NETRI et ceux des utilisateurs finaux.

Les étapes de validation des cultures cellulaires sont réalisées dans des dispositifs microfluidiques NETRI et également dans des plaques conventionnelles (plaque 96 puits).

Gamme de produits et programme de collaboration

La société a présenté ses trois gammes développées à savoir :

1. la gamme NeuroFluidics™ : utile pour étudier les troubles neurologiques bien que les dispositifs soient compatibles dans d'autres domaines d'application ;
2. la gamme ValueFluidics™ : permettant de contrôler l'écoulement au sein du dispositif microfluidique grâce aux chambres de déposition 3D brevetées NETRI avec des applications sur des organoïdes ;
3. la gamme MultiFluidics™ : permettant de connecter plusieurs types de cellules entre elles via la technologie de membrane, utile par exemple pour les études de toxicologie.

NETRI a présenté son programme de recherche en collaboration avec le CHU de Strasbourg. Ce programme de recherche est axé sur l'utilisation d'organes sur puce comme des modèles prédictifs et personnalisés de différents traitements, fournissant une aide au médecin et une standardisation pour retenir un traitement adéquat au patient. Pour ce faire, la gamme ValueFluidics™ a été utilisée pour représenter le cortex humain, via des cultures de cellules humaines GABAergiques et glutamatergiques. Des lignées de gliomes ont été ajoutées aux cultures et l'activité des neurones a été enregistrée au cours du temps. Il en résulte de ces investigations qu'une modification non négligeable de l'activité des neurones a été observée suite à l'ajout de ces lignées cellulaires.

NETRI a aussi présenté un cas d'étude sur la peau innervée (Neuroskin), utile notamment pour l'industrie cosmétique. Avec ce modèle, il est possible d'enregistrer l'activité électrique de neurones sensoriels humains sur un épiderme reconstruit.

Le système ADME peut aussi être exploré, via l'utilisation de la gamme MultiFluidics™, qui permet d'assurer la connexion et la communication entre différents types de compartiments comme, par exemple des modèles de rein, de foie et de cerveau en 3D.

Les limites de l'exercice

NETRI a identifié des facteurs limitants dans le développement de puces qui sont les suivants :

- la résistance au changement, notamment en ce qui concerne les biotechnologies faute de temps pour explorer de nouvelles méthodes ;
- la confidentialité de l'industrie pharmaceutique concernant les difficultés rencontrées et le besoin des utilisateurs finaux ;
- l'absence de normes permettant de développer des modèles de substitution des études animales et en complément des essais cliniques ;
- la difficulté au niveau du recrutement et de la formation sur les organes sur puce. NETRI envisage la création prochaine de la "NETRI Académie" qu'elle espère faire accréditer comme organisme de formation sur l'utilisation des organes sur puce ;
- l'accès au matériel humain et donc, aux biobanques ;
- la complexité de fabrication d'outils de diagnostic et l'accès aux cohortes humaines.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié la présentation de NETRI qui était riche en termes de réflexion.

Lors de la discussion, de nombreux points ont été soulevés et débattus. L'une des questions principales est le manque de standards et de molécules de référence, qui représente un frein considérable à la caractérisation des modèles d'organes sur puce, à leur validation et à la preuve de leur efficacité et de leur prédictivité. En effet à ce jour, il y a peu de preuves que les organes sur puce font aussi bien ou mieux que les outils conventionnels dans la démonstration de l'efficacité, de la toxicité et de la sécurité d'un candidat médicament chez l'Homme.

Le constat est qu'il s'avère nécessaire de constituer une banque de molécules de référence afin de pallier cet obstacle. L'idée d'associer plusieurs structures (agences réglementaires, industriels, Leem, structures académiques) a été évoquée, afin de créer une filière française d'organes sur puce.

2.2 Dossier 2 : Création du centre FC3R (France Centre 3 R), évolution de la plateforme Francopa

Nom du dossier :

Création du centre FC3R (France Centre 3 R), évolution de la plateforme Francopa (Isabelle FABRE)

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

L'utilisation d'animaux à des fins scientifiques se fonde sur le principe des « 3R » (remplacement, réduction, raffinement) pour guider au mieux les recherches et promouvoir des méthodes responsables et innovantes. Un groupement d'acteurs de la recherche composé de l'Inserm, du CNRS, d'INRAE, d'Inria, du CEA, de l'Institut Pasteur de Paris, de la CPU et de l'association Udice annonce la création, en France, du FC3R (France Centre 3R) pour soutenir l'application des règles qui découlent du principe des 3R. Créée à la demande du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, sous la forme d'un Groupement d'intérêt scientifique (GIS), et dotée de missions et de moyens d'actions conséquents, cette structure a l'ambition d'être reconnue en France et en Europe comme référence et point de contact pour toutes les questions relatives aux 3R, dans la recherche publique comme privée. Rappelons que Francopa créée en 2008 est une plateforme française pour le développement, la validation et la diffusion des méthodes alternatives en expérimentation animale et qui fait partie du réseau ECOPA (plateforme européenne dédiée aux méthodes alternatives). Francopa est en discussion avec FC3R pour travailler en complémentarité.

Objectifs

Ils sont axés autour de ces différents points:

- obtenir une réduction notable du nombre d'animaux utilisés en expérimentation, notamment par des approches multimodales longitudinales, assurer un meilleur remplacement par des modèles invertébrés ou des approches complémentaires notamment in vitro, et assurer un raffinement fondé sur des pratiques innovantes;
- s'assurer de la formation à une pratique rigoureuse et responsable, conforme au principe des 3R, de tout(e) étudiant(e), et/ou nouvel(le) entrant(e), amené(e) à utiliser des animaux à des fins scientifiques;
- positionner le FC3R comme un acteur incontournable en France et en Europe sur le développement des méthodes alternatives à l'utilisation d'animaux et sur les autres questions relatives aux 3R.

Missions

- 1) La formation aux 3R sur la mise à disposition des contenus innovants : création de modules de formation pour des approches en émergence ou pour promouvoir une harmonisation des approches existantes.
- 2) L'ingénierie de projets conformes aux 3R en s'appesantissant sur le traitement des données non publiées d'intérêt pour les 3R via la création d'une plateforme de dépôt des résultats négatifs (sur le site internet du FC3R) pour mieux disséminer les connaissances obtenues mais non publiées par les auteurs.
- 3) Le financement de projets 3R par un appel à projets annuel pour développer et valider des méthodes de recherche permettant de mieux respecter le principe des 3R.
- 4) La mise en place d'une communication spécifique suivant la devise « Pour une recherche responsable et innovante ».

2.3 Discussion sur les critères techniques et réglementaires de validation de méthodes

Plusieurs ateliers, de toxicologie, de pharmacologie et de pharmacocinétique, ont été menés par l'ensemble des experts afin de discuter des critères techniques et réglementaires pour la validation de méthodes. La compilation de leurs travaux a été présentée.

Un besoin de clarification des termes « critères techniques » et « critères réglementaires » a été mis en avant par les experts. Au cours de la discussion, il est ressorti que le degré de précision entre ces deux types de critères n'était pas le même. Les critères techniques se penchent davantage sur les détails, et la validation de l'outil et de la méthode en tant que tels. Les critères réglementaires eux, sont plus généraux et traitent de l'application de la méthode par l'utilisateur et de sa validation. Il faut garder en mémoire que le technique est un préalable au réglementaire.

Les experts ont convenu de mettre l'accent sur les critères réglementaires, tout en adjoignant à leur liste une note complémentaire, en annexe, qui reprendrait les exigences techniques pour la validation de l'outil. La proposition d'avoir un avis extérieur sur la question a également été retenue.

Conclusions du CSP

Le groupe de travail a apprécié la présentation de NETRI qui était de qualité. Il s'agit de continuer les travaux qui ont été initiés en poursuivant les auditions, notamment des CRO utilisatrices.

Prochaine réunion

La prochaine réunion est prévue pour le jeudi 9 juin 2022.

Votes

Nombre de votants	5/5
Nombre d'avis favorables	5/5
Nombre d'avis défavorables	0/5
Nombre d'abstention	0/5

Explication des votes

Avis majoritaires	Oui
Avis minoritaires	Non


Conclusions

L'avis général s'inscrit dans le cadre d'une continuité des travaux et d'évolution dans la réflexion autour de la technologie d'organes sur puces considérée d'essor grandissant dans l'alternative à l'expérimentation animale. Le retour d'expérience des parties prenantes est un axe à privilégier pour mieux circonscrire la thématique.

Références documentaires

Sites internet :

- <https://euroocs.eu/organ-on-chip/>

- 
- [Netri - Get access to endless organs-on-chip applications](#)
 - <https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/focus/methodes-alternatives-experimentation-animale-francopa>