

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

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

Séance du 9 juin 2022 de 14h00 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	Structuration d'une filière organes sur puce	Pour information
2.2	Restitution travaux mémoire stagiaire	Pour discussion et avis
2.3	Le Groupement De Recherche CNRS sur les Organoïdes : objectifs et réalisations 2021-2022.	Pour information

Participants

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PICARD Roger		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Autres			

Page 1 sur 9

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
BERILLE Jocelyne	MESRI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FLACHER Vincent	GDR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM			
BARDIN-LAFORGE Alice	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
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"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LOUIN Gaelle	Chef de pôle 3 DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONIER Christine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANH Alan	Evaluateur	<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)	/
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

La majorité des candidats médicaments étudiés en essais cliniques de phase I échoue et *in fine* ne conduit pas à une autorisation de mise sur le marché. En effet, le développement clinique de nouveaux médicaments découle des résultats obtenus à partir de modèles précliniques (*in vitro*, *in silico*, *in vivo*). Il s'avère important d'améliorer les techniques dans les phases de développement des médicaments. La corrélation des données *in vitro* et *in vivo* entre études chez l'animal et chez l'Homme demeure un point clé de la prédictivité des effets en raison des différences de réponses entre l'animal, les lignées cellulaires et l'humain.

Afin de combler les limites de ces modèles et d'atténuer le risque d'échec lors d'essais cliniques, voire ultérieurement, par le fait que les effets toxiques n'avaient pas été détectés auparavant ou par manque d'efficacité, les scientifiques travaillent sur des approches alternatives *in vitro* plus complexes telles les technologies des organes-sur-puce. Ceci d'en l'objectif d'améliorer la prédictivité de l'efficacité et la toxicité des médicaments avant de passer aux essais cliniques. A ce jour, les données générées à l'aide de ces technologies viennent compléter celles qui sont obtenues avec les méthodes traditionnelles.

C'est dans ce contexte que l'ANSM se préoccupe des technologies d'organes sur puces. Ainsi, elle souhaite anticiper et mener une réflexion autour de 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 en particulier françaises (grandes entreprises pharmaceutiques, CRO, start-up, fabricants ...) qui sont des acteurs majeurs et

concrets, capables de nous informer sur l'évolution et l'usage de ces technologies d'organoïdes sur puces.

Objectif

Pour soutenir et accélérer l'émergence de technologies innovantes, il s'avère essentiel de structurer une filière française sur les organes sur puce.

Après l'audition de parties prenantes utilisatrices et de fabricants de puces, cette huitième séance sera marquée par l'intervention d'un représentant du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), et ce dans une démarche anticipative et de maturation de la question de standardisation des technologies d'organes sur puce. Cette démarche sera complétée par la prestation du responsable du groupement de recherche (GDR) Organoïdes, visant à présenter cette structure organisationnelle en sus de ses projets. Cette séance sera aussi l'occasion de restituer les travaux de prérequis technico- réglementaires sur les organes sur puce qui ont été réalisés dans le cadre d'un mémoire de stage de master avec le concours des membres du groupe de travail de la formation restreinte non clinique CSP.

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 : Structuration d'une filière organes sur puce

Les organes sur puce sont des dispositifs microfluidiques contenant des sous-structures d'organes vivants dans un microenvironnement contrôlé qui récapitule un ou plusieurs aspects de la dynamique, de la fonctionnalité et de la réponse pathologique ou physiologique de l'organe in vivo. Ces différents aspects sont contrôlés et analysés en temps réel.

Parmi les utilisations actuelles ou envisagées des organes sur puce, se trouve en particulier :

- les études de toxicologie dans des modèles utilisant des cellules humaines,
- les études de pharmacocinétique de molécules,
- les études d'activité dans le cadre de la clinique,
- la modélisation de maladies, notamment d'origine génétique, en combinant les organoïdes sur puce et l'édition de gènes.

L'utilisation des organes sur puce dans ces contextes permettrait notamment de raccourcir les délais d'évaluation, de pratiquer des études doses-réponses élargies tout en limitant l'utilisation de modèles animaux, qui ne sont, par ailleurs, pas toujours prédictifs des réponses et effets chez l'Homme.

Une utilisation, une fois la méthodologie de mise en place d'un organe sur puce validée, est de créer des organes sur puce spécifiques du patient pour tester et identifier le meilleur traitement pour ce même patient.

Cependant, de nombreux défis restent encore à relever et sont en cours d'études, comme :

- la modélisation de l'absorption, la distribution, le métabolisme et de l'excrétion des molécules (études ADME), qui sont habituellement des données fournies par les modèles animaux,
- les modèles multi-organes respectant la taille de chaque organe et les liens entre eux,
- le fait de pouvoir modifier le flux vasculaire en fonction des organes pour mieux mimer la réalité physiologique,
- l'intégration des cellules circulantes dans ces modèles, notamment les cellules du système immunitaire.

Structurer la filière OOC (« organ-on-chip » ou organe sur puce) en France

Le projet a été lancé en 2018 par le pôle de compétitivité Biovalley France. Un annuaire a été établi sur tous les centres de recherche et les industriels travaillant actuellement sur les organoïdes sur puce

(<https://www.biovalley-france.com/fr/territoire/france/organe-sur-puce/>). Un lancement de cette nouvelle filière a été organisé en février 2022, lors d'un colloque "kick off" organisé par Biovalley France.

Par ailleurs, il faut souligner qu'en France, les industries sont organisées en filières sous la tutelle du Conseil National de l'Industrie (CNI). Il s'agit d'une instance consultative créée par le décret n° 2010-596 du 3 juin 2010 et placée auprès du Premier ministre de la République française. Le secrétariat de ce conseil est sous la tutelle du Ministère en charge de l'industrie.

Cependant, la filière organoïdes sur puce sera rattachée au Comité stratégique de la filière des industries et technologies de santé (CSF). Il s'agit d'un contrat de filière, établi entre les industriels et l'Etat, signé en février 2019 par le Ministre des Solidarités et de la Santé, à l'époque,

Une réunion du CSF santé a eu lieu le 10 juin 2022, lors de laquelle le projet de filière "organes sur puce" a été présenté dans une optique d'intégration de cette filière dans le projet structurant « bioproduction ».

Ce projet de filière OOC est intégré dans France BIOLEAD, une association structurante comprenant des industriels, des start-ups, les pôles de compétition, le CEA et l'INSERM, et qui a pour objectif le déploiement de la stratégie d'accélération dans la "bioproduction".

Etape technico-réglementaire

Le but de cette étape est à terme d'intégrer ces technologies dans le dossier de soumission d'autorisation de mise sur le marché, en sus ou à la place des études précliniques actuellement requises.

Le développement d'une nouvelle technologie doit se concevoir en coordination avec les agences sanitaires, notamment parce que les industriels ne pourront l'intégrer que si cette dernière est approuvée par ces autorités réglementaires.

La bonne information entre l'ANSM et la filière est donc essentielle.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié la présentation de la représentante du MESRI qui a permis de comprendre l'organisation de la future filière OOC en France et de la place que l'ANSM pourrait prendre dans ces réflexions.

Au niveau européen, la Hollande s'est doté d'une association de coordination entre start-up, industries et centres de recherche semblant avancée dans la réflexion.

La France y contribuera en portant prochainement les réflexions sur l'évaluation des technologies issues du CSP au niveau de l'Europe et de la FDA.

2.2 Dossier 2 : Organes sur puce : Discussion sur les critères techniques et réglementaires de validation de méthodes

Nom du dossier :	Organes sur puce : Discussion sur les critères techniques et réglementaires de validation de méthodes
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

Les technologies d'organes sur puce sont des modèles *in vitro* innovants et prometteurs, notamment dans le cadre du processus de développement de nouveaux médicaments. Cependant, une absence de consensus réglementaire autour de ces technologies freine actuellement leur adoption et leur mise en œuvre par les utilisateurs finaux. Il est donc nécessaire d'élaborer certaines normes dans un objectif de standardisation de ces systèmes. Ces normes pourront ainsi faciliter la caractérisation des différents dispositifs d'organes sur puce en décrivant notamment leur structure et leur fonctionnalité, mais également d'assurer une qualité technique des résultats en termes de reproductibilité, de sensibilité, de

spécificité et de traçabilité. *In fine*, il conviendra de démontrer la pertinence technologique et biologique de ces dispositifs, afin de pouvoir les appliquer à une utilisation réglementaire dans l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des candidats médicaments. C'est dans ce contexte qu'une réflexion et des travaux ont été menés à l'ANSM, afin de contribuer à répondre à cette problématique ayant pris de l'essor au niveau international, ces dernières années.

Pré-requis technico-réglementaires

Afin d'aider à une standardisation future des organes sur puce, un projet de prérequis technico-réglementaires a été élaborée avec le groupe de travail de l'ANSM. Il s'agit de regrouper dans un document les informations et données qui pourraient être demandées aux utilisateurs des OOC, ainsi que les justifications associées, afin de valider les études utilisant cette technologie. À cette synthèse tabulaire de prérequis est liée une fiche technique explicative, détaillant ce qui est attendu dans les différentes rubriques. Il convient de noter que cette synthèse tabulaire n'est pas exhaustive et demeure à compléter. Néanmoins, elle permet d'avoir une base de travail pour continuer la réflexion.

Molécules de référence

Les molécules de référence sont issues les données de la littérature concernant notamment les études ayant recours aux foies sur puce. Les effets de ces molécules ont été décrits dans des modèles conventionnels et dans des organes sur puce. Un tableau présente les comparaisons de toxicité hépatique relevée selon les deux méthodes.

Discussion / échanges

Le groupe d'experts a mis en avant la nécessité d'approfondir les raisons qui pourraient expliquer qu'une toxicité puisse être détectée dans les modèles d'organes sur puce, sans avoir été mise en évidence au préalable dans les modèles animaux.

Pour ce faire, il serait intéressant d'approfondir les raisons expliquant l'échec de certaines molécules, comme le cas de la fialuridine, lors des phases cliniques de leur développement.

Ainsi, cela permettrait de savoir si ces échecs sont plutôt dus à des problématiques de dosages ou de design des études précliniques, ou de choix des modèles utilisés. La réflexion pourrait également être approfondie en comparant les modèles de culture cellulaire plus classiques et les organes sur puce, dans la mise en évidence d'effets toxiques.

In fine, il s'agirait de démontrer la pertinence des modèles d'organes sur puce pour la détection de toxicité lors du développement des médicaments.

2.2 Dossier 3 : Groupement de recherche (GDR).

Historique

Le GDR a été créé par le CNRS en 2021, à la suite d'un groupe de travail sur les organoïdes (ITMO TS ou Institut thématique multi-organes technologie pour la santé de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé Aviesan). Le premier congrès organisé était une école thématique en septembre 2021 "De la culture 3D à l'organoïde : une recherche pluridisciplinaire". Une nouvelle édition a été programmée au CNRS pour 2023.

Prochainement, le GDR va lancer un webinaire régulier (mensuel) : le Webinaire de l'Atelier Recherche. Les objectifs de ce webinaire sont :

- Les échanges scientifiques sur les projets Organoïdes des laboratoires (projets en maturation ou établis)
- La création/renforcement du réseau de collaborateurs
- L'identification des besoins pour les membres du GDR

Le réseau du GDR Organoïdes

Le groupement de recherche (GDR) Organoïdes est une structure qui s'intéresse aux thématiques émergentes telles que :

- Organoïdes : toute structure 3 D capable de s'auto-organiser (notamment issue de cellules souches)
- « Organoids on chip » : plusieurs organes interconnectés

Différents ateliers sont mis en place dans le cadre du GDR :

- Atelier recherche (nouveau dans le domaine) : développement EC ou bioproduction, par exemple : insuline
- Atelier de valorisation (valoriser les découvertes) ; interaction entre privé et public.
- Plateforme : recensement, incitation à une labellisation IBISA: IBISA (Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie) qui coordonne la politique nationale de labellisation et de soutien aux infrastructures de biologie, santé et agronomie. Grâce à deux appels d'offres dédiés, les plateformes et centres de ressources biologiques (CRB) peuvent candidater à la labellisation IBISA et accéder à des financements conséquents pour des investissements jugés nécessaires à leurs missions.
- Atelier éthique : organisé en lien étroit avec le projet européen Hybrida (voir plus loin).
- Atelier formation : formation des étudiants

Le GDR est financé par le CNRS. Des partenaires de différentes tutelles (INSERM, CEA, Aviesan, INRAE, Universités) participent également au GDR. Tous ensemble, ils permettent au GDR de réaliser diverses actions (colloques, ateliers, organisation de congrès, etc...). Un rappel en quelques chiffres :
Annuaire : 164 membres, 68 laboratoires (dont 42 du CNRS) dans 18 villes de France

L'expertise combinée des différents laboratoires permet d'explorer divers organes (prostate, intestin, cerveau, rétine, foie, peau, etc.). Ces organoïdes sont étudiés en conditions normales (toxicologie, interactions hôte/pathogène...) et en conditions tumorales.

Outre les membres académiques du GDR, plusieurs partenaires industriels sont en relation avec la structure et sont regroupés au sein du "Club des Partenaires industriels". Cela nécessite pour eux de signer une charte d'engagement et un contrat d'adhésion. Ces entreprises associées au GDR sont de différents types :

- Des start-up et petites et moyennes entreprises qui proposent des innovations nécessaires au développement d'organoïdes
- Des entreprises de grandes tailles : qui utilisent des organoïdes pour leur programme de R&D ou bien qui proposent des produits pour les utilisateurs des organoïdes
- Egalement un pôle de compétitivité : Biovalley France

Comité de Pilotage

Le comité de pilotage se répartit en 5 axes, offrant divers ateliers :

- la recherche,
- la valorisation,
- les plates-formes,
- la formation,
- l'éthique et intégrité scientifique.

Ce sont par l'intermédiaire de ces différents ateliers que sont coordonnées les actions du GDR.

Actions de structuration

L'une des premières actions du GDR a été la recherche des plates-formes existantes en France. Cela a permis de recenser 12 offres possibles de plateformes organoïdes en France, dont 4 déjà labellisées IBISA en 2022 et 8 projets en cours de demande de labellisation.

Le GDR s'intéresse également à la mise en réseau des Centres de Ressources Biologiques, dans le but d'établir un catalogue virtuel des organoïdes stockés dans ces centres de manière à ce que tout le monde puisse consulter et rechercher des organoïdes pour la recherche, les études précliniques ou encore des essais de médicaments. Un groupe pilote a ainsi été constitué à partir d'un petit groupe de plates-formes interagissant avec leur CRB au niveau local. Un site web a commencé à être défini avec son arborescence (mots-clés, mentions légales) et un hébergement du site a été proposé par l'Université de Caen. Un financement est en cours de recherche pour mener à bien le projet.

L'atelier d'éthique du GDR fait partie d'un projet européen "SwafS" (Science with and for Society) avec un projet de travail "WP5: Projet HYBRIDA", qui a pour objectif de développer un cadre réglementaire complet pour la qualité de la recherche et les technologies liées aux organoïdes. *In fine*, il s'agirait d'obtenir des recommandations (pour la confiance entre les chercheurs et les évaluateurs) et un code de conduite (pour la confiance entre chercheurs, les institutions et la société). Les résultats de cette réflexion sont attendus à l'automne 2022.

Les membres du GDR ont travaillé sur différentes démarches opérationnelles, les principales étant :

- Pour le chercheur :
 - *MIAOU* (Minimal Information About an Organoid and its Use) : protocole de construction et d'utilisation des organoïdes pour obtenir des résultats reproductibles et éthiquement acceptables, c'est-à-dire un code de conduite pour une recherche honnête, fiable et responsable
 - Groupe de travail du 11 mars 2022 : document pilote basé sur les protocoles des laboratoires du GDR
- Pour l'évaluateur :
 - *EChOES* (Evaluator Checklist for Organoid Ethical Studies) : code de conduite pour une évaluation loyale et responsable
 - Groupe de travail 11 mars 2022, formalisation en cours
- Pour l'institution :
 - Code de conduite pour une gouvernance responsable pour l'enseignement supérieur et la recherche
- Pour la société :
 - Code de conduite pour une recherche socialement responsable
 - Cadre réglementaire pour les agences de régulation

L'action de formation inclut l'organisation d'Ecoles Thématiques et du concours INOContest (International Competition in Organoids), une compétition étudiante (Bac+2/5) interdisciplinaire pour récompenser un ou plusieurs projets portant sur les organoïdes, dans le but de créer un réseau des formations de niveau Bac+5 (Masters / Ecoles) intéressées par le domaine des organoïdes dans tous les champs scientifiques.

Communication

Au niveau de la communication du GDR, un site internet (<https://gdr-organoïdes.cnrs.fr>), permet de présenter le GDR, ses actualités avec un agenda pour annoncer les conférences à venir, ainsi que les membres du Club de Partenaires Industriels. La communication se fait également sur Twitter, LinkedIn et un site web est dédié à Inocontest. Le GDR a également été représenté dans plusieurs médias, notamment France Info, France 5 et des médias locaux, et des publications sur les organoïdes ont vu le jour dans Médecine/Science.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié la présentation de Monsieur Flacher qui a apporté une vision synthétique de l'ensemble des actions menées par le GDR, sa structure et ses collaborations. Les échanges avec les experts ont notamment porté sur l'aspect technico-réglementaire.

Conclusions du CSP

Les notions de reproductibilité, afin de garantir notamment la confiance entre les chercheurs, ont été considérées comme importantes et font partie de la démarche menée par le GDR.

La validation de ces nouvelles méthodes, à l'aide de témoins positifs et négatifs, et en prenant en compte la comparaison de celles-ci avec les outils *in vitro* et *in vivo* disponibles, représente également l'un des aspects essentiels à étudier pour le développement des organoïdes.

Prochaine réunion

La prochaine réunion est prévue pour le 1^{er} décembre 2022.

Votes

Nombre de votants	4/5
Nombre d'avis favorables	4/5
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://gdr-organoides.cnrs.fr>
- Projet Noci : <https://noci-organ-on-chip.nl/>
- Biovalley France : <https://www.biovalley-france.com/fr/territoire/france/organe-sur-puce/>