

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 jeudi 1^{er} décembre 2022 de 14h00 à 17h30

Réunion n°9

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	«Vers une structuration de la communauté française des Organes sur Puce : état des lieux de l'initiative initiée par BioValley France et perspectives.»	Pour information
2.2	Microfluidique (CNRS)	Pour discussion et avis
2.3	Echanges avec les experts	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICARD Roger		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Autres			
GUITTON Jean-Dominique	BIOVALLEY FRANCE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Page 1 sur 10

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
CINQUIN Bertrand	CNRS / IPGG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
FABRE Isabelle	Chef de pôle CTROL	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONIER Christine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANH Alan	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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

L'agence se préoccupe des technologies d'organes sur puces. C'est dans ce cadre qu'elle a souhaité anticiper l'acceptabilité de ces nouvelles technologies en engageant 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 (structures publiques de recherche, pôles de compétitivité, 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

Après l'audition de parties prenantes utilisatrices et de fabricants de puces, cette neuvième séance est marquée par l'intervention d'un représentant du pôle de compétitivité BioValley France (BVF), et ce dans une démarche anticipative de la question de structuration d'une filière française des technologies d'organes sur puce.

Elle est complétée par la prestation d'un ingénieur de recherche au CNRS/IPGG (Institut Pierre Gilles de Gennes), visant à présenter la technique de la microfluidique/microfabrication et de ses applications en matière de technologie d'organes sur puce. Cette séance est aussi l'occasion de faire le bilan des travaux réalisés jusqu'à ce jour et des perspectives.

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 : Vers une structuration de la communauté française des Organes sur Puce

BioValley France (BVF), créé en 2005 est un pôle de compétitivité qui anime la filière santé du Grand Est. Son rôle est de fédérer et accompagner des startups, PME, grands groupes, organismes de soin, de recherche et de formation du Grand Est autour de la thématique santé.

Sa mission est de faire émerger des projets innovants, de dynamiser la création de nouveaux produits/services et d'accompagner le développement des entreprises.

BioValley France s'implique également dans des projets structurants de la filière santé. Son action et ses compétences contribuent au développement économique du territoire et aux politiques régionales d'innovation.

Le pôle apporte ses compétences dans les 4 thématiques suivantes :

- Médicaments et thérapies innovantes
- Technologies médicales
- Diagnostic
- E-santé

Il est important de noter que BVF a noué des partenariats internationaux avec sept pays (Allemagne, Belgique, Canada, Etats-Unis, Japon, Israël, Suisse) et fait partie du cluster trinational (BVF, BioValley Deutschland et BioValley Basel).

Objectif

BVF a lancé en 2018, une réflexion visant à faire émerger un projet structurant autour d'un enjeu technologique qu'est le développement des organes sur puce, avec en particulier l'identification et à la définition d'un besoin commun non ou insuffisamment couvert par les offres actuelles des biotechs et plus généralement des acteurs de la Santé (Universités, Instituts de recherches,...)

Le but est d'identifier les structures capables de répondre à ce besoin exprimé par les entreprises pharmaceutiques.

Des premières discussions, il en est également ressorti un autre objectif : structurer la filière organes sur puce en France. BVF est missionné par les autres pôles régionaux de compétitivité en santé pour mener cette démarche de structuration à l'échelle nationale.

Actions menées autour la technologie organes sur puce

Les différentes actions qui ont suivi une série de réunions avec des entreprises pharmaceutiques, des développeurs de biotechnologies et des laboratoires académiques sont notamment la mise en place d'un annuaire visant à recenser des acteurs en termes de services/de besoins/d'attentes, et aussi de la catégorisation des domaines et la standardisation de la terminologie. Il a également mis en place une lettre de veille scientifique et économique mensuelle sur les organes sur puce

Ces actions ont été poursuivies par l'organisation d'un workshop en 2022 à la suite duquel plusieurs entretiens et présentations ont pris place avec le MESRI, le CSF Bioproduction. Par ailleurs l'identification d'un ou deux projet(s) modèle(s) pour valider, sur des molécules existantes, les résultats obtenus avec un système d'organes sur puce est en cours avec l'aide de chercheurs de différentes entreprises pharmaceutiques

BVF a rappelé les travaux menés par la Hollande qui s'est dotée d'une association de coordination entre start-up, industries et centres de recherche pour structurer et accélérer le développement des organes sur puce.

Pourquoi structurer la communauté organes sur puce en France ?

Le constat réside dans le fait que des recherches sont faites dans le domaine des organes sur puce mais ne sont pas forcément connues par les différents acteurs. Or, il s'agit d'un domaine multidisciplinaire qui nécessite un travail en réseau avec un intérêt à mettre les forces en commun.

Cette structuration permettra d'aller plus facilement vers la standardisation, d'avoir une cartographie des compétences et une veille sur le marché, de donner les moyens et de s'assurer du passage de la R&D au produit fini industriel, d'établir le besoin de normes, de standards, et de qualifications. Toutes ces actions seront utiles pour approcher plus efficacement les autorités réglementaires.

Réflexions futures sur la structuration

BVF réfléchit à d'autres actions, en termes de stratégie de communication sur les opportunités de ces technologies, de réseau d'influence (programmes structurants, formation / éducation) vers l'adoption des organes sur puces, de discussion réglementaire avec l'ANSM, de statut juridiques (GIS, consortium, société savante, association etc.) et de financement.

Réponses aux questions

- Quel est le positionnement de cet outil dans les entreprises ?

Au travers des discussions avec des entreprises pharmaceutiques, il en ressort de manière générale deux grands types d'utilisation à savoir :

- o une investigation en amont pour une meilleure prédiction de l'efficacité mais également pour une meilleure compréhension des mécanismes d'action ;
- o une amélioration de la prédiction des effets toxiques en recherche préclinique et aussi dans un objectif de respect de la règle des 3R.

Certaines entreprises utilisent des puces commerciales qui ne correspondent pas forcément au meilleur outil pour leurs objectifs. De ce fait, elles demeurent plutôt attentistes des incitations/obligations réglementaires.

- Ces méthodes peuvent-elles remplacer l'expérimentation animale à court terme ?

Même si ces technologies d'organes sur puce prennent de l'essor, elles ne peuvent pas à ce jour remplacer totalement l'expérimentation animale. En effet, dans ces systèmes, le rôle du microenvironnement et de la distribution/clairance sont des paramètres importants, mais qui restent difficiles à modéliser. Le remplacement se fera progressivement avec une optique de moyen terme. Pour l'heure, les organes sur puce visent à compléter les résultats de l'expérimentation, et non à les remplacer.

- Quelle est la nécessité de créer un consortium public-privé?

Beaucoup de travaux conduits dans des institutions publiques de recherche ne se concrétisent pas jusqu'au stade de l'industrialisation. Il est opportun qu'un échange se fasse entre les secteurs public et privé via des consortia pour accélérer le processus de standardisation, de normalisation, de qualification et de validation des technologies d'organes sur puce.

- Quelles structures la France a-t-elle mises en place pour contribuer au développement des méthodes dites «organ on chips»?

A ce jour, aucune structure n'est identifiée dans ce cadre de développement d'organes sur puce, hormis BVF et le groupement de recherche organoïdes (GDR) qui assurent dans leur programme une activité microfluidique et organoïde.

- Comment la France se positionne-t-elle par rapport aux autres initiatives en Europe et dans le monde?

Il semble que la France soit en retard par rapport aux pays anglo-saxons. Elle est dans une situation similaire, peut-être en avance par rapport aux pays d'Europe du sud.

- Y-a-t-il des programmes nationaux ciblés vers les organismes publics de recherche ou les entreprises privées?

Quelques programmes sont rappelés ci-dessous :

- Appel à projets du centre français des 3R (FC3R) - Remplacement : alternatives aux modèles animaux et produits d'origine animale en recherche
- Appel à projets Innovations en biothérapies et bioproduction
Thématique 2 : Développement d'outils de R&D ou de stratification pour le développement de biothérapies
Organoïdes comme outils de test (ADME, toxicité) pour le développement de biothérapies.
Diagnostic compagnon de stratification de patients nécessaire au développement d'une biothérapie spécifique.
Développement d'outils de modélisation/simulation permettant de qualifier une biothérapie (simulation PK/PD, formulation, etc.).
Développement d'outils génériques de recherche de nouveaux biomarqueurs et d'outils de suivi de l'efficacité d'un traitement.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié la présentation du représentant de BVF qui a permis de mieux comprendre les enjeux d'une structuration de filière organes sur puce en France, car il s'agit d'un ancrage scientifique et territorial fort sur une thématique d'envergure pluri-disciplinaire (biologie, microfluidique, biomatériaux, modélisation etc). Cependant, le groupe déplore qu'il n'y ait pas plus d'aide étatique consentie à cette structuration de la filière.

La question récurrente de l'urgence d'avoir une validation de ces outils au moins sur un organe a été évoquée.

Bien que d'autres pays soient en avance, la France n'est pas totalement absente de ce sujet et essaie de s'organiser, même s'il reste à savoir sous quel statut juridique cette structuration se mettra en place (association, communauté etc.). Il n'en demeure pas moins que la question du financement reste prépondérante. Le cas de la performance de la Hollande, très active dans ce domaine, le montre bien, puisqu'elle a bénéficié d'un financement qui a permis de créer une organisation structurée et de faire de ce pays le leader européen du domaine.

L'ANSM participe à cet essor par le biais des CSP de manière transparente pour créer une visibilité sur ce sujet et dans un souci de complémentarité et d'économie dans la démarche des 3 R.

Le constat est que chaque plateforme travaille de manière isolée. Il semble intéressant pour les membres du groupe de mettre ensemble tous les efforts consentis et créer une plateforme commune pour accélérer le processus de développement de cette filière.

Au niveau européen, il faut une incitation réglementaire facilitant l'utilisation des organes sur puce afin de motiver un investissement plus conséquent de la part des industriels. Il est quelquefois cité l'exemple des Etats-Unis, avec la FDA en lien avec les acteurs industriels. Le mode de fonctionnement européen est différent notamment au regard de la politique de prévention des conflits d'intérêt.

2.2 Dossier 2 : Organes sur puce : Microfluidique (CNRS)

Nom du dossier :	Microfluidique (CNRS)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

La microfluidique se définit à la fois comme la science qui décrit les écoulements aux petites échelles (le diamètre ou la dimension critique du système est généralement en dessous de la centaine de micron) et la technologie qui utilise ces écoulements. Les propriétés physiques des fluides avec des exemples à l'appui ont été présentées pour mieux comprendre en quoi leur maîtrise est nécessaire dans de nombreuses applications et domaines très variés allant de la cosmétologie, la pharmacologie, la médecine, la chimie, l'environnement, ou encore l'énergie...

La présentation a particulièrement exposé deux grandes familles d'applications de la microfluidique en biologie et en santé.

C'est en cela que les organes sur puce entrent jeu. Un organe sur puce est un système miniaturisé dans lequel des canaux microfluidiques ont été modelés selon une architecture appropriée. Ces puces microfluidiques permettent de comprendre le fonctionnement des organes et peuvent être utilisées en vue de tester les effets de molécules ou de réaliser de l'encapsulation de cellules uniques dans l'optique de les analyser, les trier, voire de les modifier.

Objectifs

L'objectif est de se familiariser avec la technique de la microfluidique et de ses applications et des processus de validation de ces méthodes analytiques.

Fabrication

La fabrication d'une puce dépend de sa fonction, des matériaux utilisés et de la complexité du système. Le dimensionnement de la puce est assujéti à des propriétés hydrodynamiques (bonnes hauteur, largeur, longueur et géométrie), physiques relatives au matériau (à savoir quelles sont les dimensions limites) et *in fine* des gestions des canaux d'entrée et de sorties (bon nombre, bonne taille et distance entre eux et les régions d'intérêt). La prise en compte de tous ces critères permet d'atteindre des performances nécessaires pour une puce de qualité à savoir :

- Absence de fuite
- Compatibilité chimique et biologique
- Réutilisable
- Transparente
- Changeable/activable
- Economique
- Rapide/robuste/reproductible
- Contrôlable (entrée/sortie)

Les fonctions élémentaires d'une puce microfluidique sont caractérisées par le mélange, l'encapsulation, le tri passif (microfluidique en spirale, microfiltration via un tri par taille), le tri actif (diélectrophorèse, magnétophorèse, acoustophorèse). La mise en œuvre d'une puce dépend de performances classiques que sont :

- le design (logiciels dédiés, Clewin FreeCad Klayout)
- le masque (photolithographie directe, impression 3D) ;
- le moule (le choix de la résine est important, définition de la hauteur par effet centrifuge, espace entre le masque et la résine) ;
- la puce (le choix du matériau, exemple du PDM ou polydiméthyl siloxane, du COC « cyclic olefin copolymers », PMMA ou poly méthacrylate de méthyle acrylique...)

- l'essai fonctionnel (traduisant le succès d'une puce qui fonctionne).

Applications en santé

Les applications sont à visée :

- diagnostique (analyse cellule unique, identification de marqueurs biologiques et détection) ;
- découverte de nouvelles molécules (analyse sur cellule unique, mesures de métabolites, études cinétiques, optimisation d'un mélange de produits de façons multi-variées afin de trouver la meilleure proportion en termes d'efficacité) ;
- détection et séparation des protéines (étude structurale, quantification, modification) ;
- laboratoire sur puce et organes sur puces (tri de cellules uniques, modification cellulaire, analyse cellule unique, ingénierie de l'organe) ;
- médecine personnalisée (identification à grande échelle de cellules primaires, analyse de biopsie, développement de cocktail de molécules personnalisées) avec à l'appui un exemple des CAR-T-Cells qui dans leur application nécessite de trouver les conditions optimales d'expérimentation et de trier/modifier/vérifier la conservation d'expression de CAR au cours du temps.

Un exemple de microfabrication d'intestin sur puce a été présenté. Cet organe a une morphologie complexe (stroma) et est très dynamique par les forces péristaltiques et de cisaillement auxquelles il est soumis. Il a été démontré que la présence de forces péristaltiques provoque la génération des villosités mais pas des cryptes. La puce microfluidique va permettre d'améliorer ce mimétisme en y ajoutant une matrice basale de bonne topologie ainsi que différentes biomolécules liées à la spécificité biochimique de l'organe.

Perspectives

Les perspectives vont dans le sens de :

- réaliser des liens avec les autres organes pour appréhender leur relations et voir de créer un « humain » sur puce
- augmenter la complexité (stroma, matrices cellulaires, ajout des forces, contrôle des interfaces,...)
- normaliser (Choix de cellules, technique de fabrication de la matrice, matériau de la matrice,.....)
- Elles s'appuient sur la création d'un consortium MFMET (Microfluidics consortium / metrology standards for microfluidics) établissant des standards de métrologie pour les systèmes microfluidiques.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié la présentation du représentant du CNRS/IPGG qui a permis de comprendre le développement et l'intégration des puces microfluidiques dans les systèmes complexes. Néanmoins, les experts déplorent une nouvelle fois qu'il n'y ait pas plus de soutien financier dans le développement de cet outil.

Des interrogations ont porté sur le choix de la meilleure puce qui ne sauraient trouver une réponse sans un accompagnement de savoir-faire des start-up dans la microfluidique via par exemple une standardisation de moules à empreinte visant à un prototype et un design optimal.

Si, la microfluidique est compliquée, elle semble être maîtrisée en se basant sur une typologie similaire à celle qui est retrouvée dans un organe vivant en sus de critères précis (viabilité, marqueurs de différenciation, expression de facteurs etc.).

Quant à la relation avec les utilisateurs, il y a tout un travail de veille technologique et de personnalisation de la puce qui est à l'étude.

Les domaines pour lesquels l'IPGG est le plus sollicité relèvent plus principalement de la recherche fondamentale et, des travaux issus des start-up qui travaillent plus sur des mono-organes. Les demandes liées à la préclinique sont moins fréquentes.

2.2 Dossier 3 : Echange avec les experts.

Le groupe de travail souligne :

- la nécessité de publier un article sur les organes de puce sur la base des travaux conduits dans le cadre des CSP ;
- d'envisager des échanges avec l'Europe ;
- de solliciter des sous-traitants pharmaceutiques, type CRO (*Contract Research Organization*) ;
- de solliciter le CEA.

Conclusions du CSP

La structuration de la filière est une priorité même si elle requiert encore un important travail de cohésion, mais BVF est en train d'entamer des démarches de mise en œuvre d'une organisation autour des organes sur puce dans le contexte des 3 R et afin d'augmenter la prédiction des études pré-cliniques.

Sur le plan technique, la puce microfluidique devrait permettre d'accélérer les diagnostics et les analyses réalisées à partir de fluides, contribuant à limiter l'utilisation des animaux, à faire baisser les coûts des études et à réduire les risques de toxicité dans le cadre des études cliniques.

Prochaine réunion

La prochaine réunion est prévue pour le 16 mars 2023.

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
<u>Sites internet :</u> - 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/>