

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 14 décembre 2023 de 14h00 à 17h30

Réunion n°1

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	Les organoïdes & organoïdes-sur-puce; techniques d'obtention et éthique d'applications.	Pour information
2.2	Echanges avec les experts	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ARONICA-PELLEGRINO Audrey		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CINQUIN Bertrand		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COSNIER Marie-Line		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEBRUYNE Danièle		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GATTACCECA Florence		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUERBET Michel		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMAIN Joël		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KLONJKOWSKI Bernard		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETITCOLLOT Nicole		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Autres			
GIDROL Xavier	CEA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
ALTERVAIN Julie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELHOUARI Hanane	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAUVIER David	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CREPPY Justina	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELERME Céline	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBUC Sophie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
EL OUISI Sawssen	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FABRE Isabelle	Chef de pôle CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GONIN Camille	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRANGIER Elsa	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 Gaele	Chef de pôle 3 DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MESLIN Matthieu	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONIER Christine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHARD Alain	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROGUET Thibault	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Directrice DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SANH Alan	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SOUCHAL Morgane	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ULLIO-GAMBOA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VERDIER Cécile	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 puce.

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	Les organoïdes & organoïdes-sur-puce ; techniques d'obtention et éthique d'applications.
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 implication dans le domaine des organes sur puce.

Objectif

Après l'audition de parties prenantes utilisatrices et de fabricants de puces, cette première séance depuis le renouvellement des comités scientifiques permanents (CSP) (décision n°2023-130 du 27 juillet 2023) est marquée par l'intervention d'un représentant du CEA, et ce dans une démarche anticipative de développement et de démocratisation des technologies d'organes sur puce. Cette séance sera aussi l'occasion de statuer sur les actions à envisager dans la poursuite des travaux, notamment au niveau national dans la structuration de la filière organes sur puce, mais aussi en termes d'implication au sein de l'Europe.

La finalité de ce travail est d'élaborer des prérequis réglementaires d'évaluation des technologies d'organes sur puce dans le processus de développement d'un candidat médicament. Nous poursuivons un travail déjà engagé qui a fait l'objet d'une publication.

2.1. Dossier 1 : Les organoïdes & organoïdes-sur-puce ; techniques d'obtention et éthique d'applications.

Objectif

Les organoïdes et les organoïdes sur puce ont le potentiel, en tant que substituts d'organes humains, de combler le fossé qui existe aujourd'hui entre la culture de cellules humaines en 2D et l'expérimentation animale. L'utilisation de la microfluidique, les MEMS (systèmes micro-électromécaniques) et le génie génétique permettent de produire et caractériser des substituts d'organes humains en 3D. Ceux-ci auront un impact sur notre compréhension des organismes vivants, en imitant mieux le développement cellulaire des tissus sains ou pathologiques. À plus long terme, les organoïdes devraient permettre de réduire le recours à l'expérimentation animale dans 4 grands domaines d'applications : la recherche fondamentale, la recherche pharmacologique, la médecine personnalisée et la médecine régénératrice.

Généralités

Un bref rappel introductif a été effectué sur les différents stades de développement depuis la conception (fécondation) jusqu'à la mise en place des principaux feuilletts embryonnaires (ectoderme, endoderme, mésoderme).

La notion de l'expression des gènes revêt un caractère essentiel car elle est un moteur de la réduction d'entropie qui entraîne une perpétuelle métamorphose vers la vie. En effet, le corps humain est constitué de 10^{14} cellules avec de fortes combinaisons possibles d'expression du génome. Le résultat est que chacune de nos cellules a une forte probabilité d'être unique or, il n'existe qu'environ 1000 types cellulaires chez un être humain. A partir de cellules souches pluripotentes (iPSC, ESC), il est possible de récapituler très partiellement certaines étapes du développement humain pour aboutir à la formation d'organoïdes.

Définitions

Il est important d'insister sur les notions d'organoïdes ou organes sur puce car il n'y pas encore une définition consensuelle.

Les organoïdes sont des structures multicellulaires en 3 D qui s'auto-organisent et miment partiellement l'architecture et le fonctionnement d'un organe.

Un organoïde s'apparente à un organe et un tumoroïde à une tumeur. Ces considérations sont essentielles au plan sémantique et permettent de préciser les questions posées en amont en termes de contexte comme par exemple la recherche de biomarqueurs dans l'initiation tumorale (transition vers la tumeur) ou la recherche de molécules d'intérêt pour étudier l'évolution du tumoroïde vers l'organoïde ou le sphéroïde.

Il faut distinguer les organoïdes, les sphéroïdes, les tumoroïdes bénéficiant d'une auto-organisation cellulaire, des organes sur puce pour qui l'organisation cellulaire est forcée par une structure (matrice extracellulaire), une topologie de surface particulière (interface air/liquide pour le poumon par exemple), un mimétisme des forces mécaniques présente dans l'organisme (forces péristaltiques, forces de cisaillement des écoulements).

Facteurs limitants pour la génération d'organoïdes

1- Variabilité

Les cellules qui s'organisent entre elles créent une grande variabilité. Cette variabilité nécessite d'être contrôlée. Des exemples d'organoïdes de vaisseaux dérivés d'IPSC ou d'organoïdes pancréatiques de biopsies de patients (souches adultes) ont été décrits pour illustrer cette variabilité.

2- Défaut de maturation

Le fait de réaliser des expérimentations avec des cellules souches adultes ou embryonnaires ou induites, occasionne un défaut de maturation, ainsi le résultat *in fine* s'apparente plus à un organe embryonnaire qu'adulte.

Différents devenirs en 3 D

- Premier organe-sur-puce en 2010, poumon sur puce (MPS) (+ contraintes biomécaniques)
- Organoïdes de peau comparés à la peau reconstituée
- Organoïdes vascularisés sur puce (mimer la vascularisation microfluidique tapissée de cellules endothéliales). Il semble qu'une vascularisation sur puce permette une maturation, à savoir une différenciation de l'objet qui équivaut à celle d'un greffage chez la souris.

Applications des organoïdes & organes sur puce

La recherche fondamentale: organogénèse, pathogénèse, etc....

La recherche pharmaceutique: optimiser la découverte de cibles et d'agents thérapeutiques : évaluer l'efficacité et la toxicité

La recherche clinique : médecine personnalisée ou de précision (aide à la décision du choix thérapeutique parmi plusieurs médicaments possibles), essais cliniques (exemples : enfants, femmes enceintes).

La médecine régénératrice (greffe de peau, d'îlots de pancréas avec injection via la veine porte)

L'utilisation des organoïdes et organes-sur-puce répond à la politique des 3R pour l'expérimentation animale.

Aspects de bioéthique

La ressemblance entre un organoïde et un organe peut être poussée jusqu'à l'emploi métaphorique du nom de ce dernier, par exemple « on a fabriqué au laboratoire un mini-cerveau ». Cela donne une connotation négative à l'organoïde, en lui associant diverses significations culturelles.

Les organes sur puce sont fabriqués dans le but de mimer une fonction physiologique précise tandis que les organoïdes, systèmes auto-organisés, peuvent conduire à l'émergence des phénomènes ou fonctions imprévus. La distinction éthique est fondamentale entre une entité strictement fonctionnelle et celle qui se structure par elle-même.

Dans le cas des organoïdes du cerveau, la projection sur l'organoïde des capacités émotionnelles ou psychologiques de haut niveau (perception des stimuli externes, douleur, mémoire, voire conscience de soi) est encore exclue à ce jour.

Il est important de se poser certaines questions liées à l'amélioration des conditions d'utilisation de l'expérimentation animale à savoir :

- le matrigel qui est obtenu à partir d'un ostéosarcome de souris. Est-il possible d'envisager d'autres alternatives ?
- la pertinence de l'utilisation des organoïdes et organes sur puce d'animaux pour modéliser l'efficacité d'un médicament et sa toxicologie chez l'humain, tout en sachant que le taux d'attrition est très élevé dans le processus de développement des médicaments compte tenu de la difficulté de transposabilité de l'animal à l'homme.
- En revanche, il semble y avoir un intérêt d'utilisation des organoïdes et organes-sur-puce d'animaux pour la médecine vétérinaire dans un contexte d'une approche «One health».

Echanges et discussions

La question de l'effectivité de la médecine personnalisée a été soulevée. Cette activité qui intéresse les médecins pour améliorer la stratification et la prise en charge des patients fait encore l'objet d'étude pour sa matérialisation.

La réflexion pourrait porter aussi sur le coût d'un organoïde comparé à une expérimentation animale, car il est encore difficile de répondre à cette question à l'heure actuelle ?

Le développement porte sur un organoïde isolé, mais l'approche holistique multi-organoïdes est aussi étudiée. Mais il est difficile de s'affranchir totalement de l'expérimentation animale, notamment dans le cas d'étude comportementale où l'animal reste encore un modèle de choix.

Le facteur limitant est l'exigence réglementaire car il faut du temps pour valider ces outils organoïdes sur puce.

La question de la source des cellules humaines saines est soulevée, mais reste pendante.

L'approche OMICs (exemple transcriptome de tumeur), permet de préciser une identité cellulaire (pertinence de l'approche des modèles physiologiques).

Les témoins positifs sont souvent utilisés dans le cadre de la validation de ces outils, en revanche il y a peu de données négatives (essais négatifs) permettant de baliser le champ d'investigation de ces nouvelles techniques. Mais, au sein de l'Europe par exemple, il y a des initiatives qui sont en train d'être entreprises (IMI ou « innovative medicines initiative »).

2.2 Dossier 2 : Echanges avec les experts : état des lieux de la publication des travaux

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

Contexte

Les organes sur puce intégrant des systèmes plus ou moins complexes de gestion des fluides ont émergé ces dernières années et continuent à prendre de l'essor. Fort de ce constat, l'Agence a poursuivi sa réflexion en procédant à des travaux de synthèse de données sur les organes sur puces dans le but de cibler des critères technico-réglementaires. Le fruit de ces travaux d'investigation a été soumis à un journal avec comité de lecture international (Toxicology Letters). Le manuscrit a été accepté et publié (Toxicology Letters, volume 388, 1^{er} octobre 2023, pages 1-12).

Objectifs

Après cette publication sur les critères technico-réglementaires, les travaux se poursuivent concernant les questions de validation, de qualification et de standardisation pour démocratiser ces outils. Il s'agit de poursuivre nos actions en ce sens, mais en s'inscrivant dans une dynamique européenne.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié la présentation du représentant du CEA qui est très intéressante. Certes, les questions d'ordre réglementaire d'utilisation de ces technologies dans les dossiers d'AMM n'ont pas été abordées, mais la vision de l'intervenant est différente de celle des autres parties prenantes précédemment auditionnées, notamment des fabricants dont la stratégie est plus globale (regroupant la fabrication, la validation l'applicabilité et la commercialisation). Dans le cas présent, l'intervenant a mis l'accent sur les efforts nécessaires de validation de la typologie de la puce qui héberge les cellules. Il a aussi insisté sur la nécessité de générer des données expérimentales au regard de la géométrie,

des matériaux utilisés, de l'hydrogel etc. qui représentent une étape clé dans le développement de ces technologies.

Des interrogations ont été soulevées en ce qui concerne les différentes stratégies engagées, la méthodologie globale, le besoin de contrôle de ces technologies.

La variabilité cellulaire observée dans les essais a retenu l'attention des experts, car elle semble être antagoniste à un objectif réglementaire. Si cette variabilité est contrôlée, elle peut s'inscrire dans un contexte de critère de normalisation ou de standardisation des méthodes. Le cas échéant, elle peut constituer une limite, voire un critère de non recevabilité. Par ailleurs, il faut étudier toutes les conditions pouvant générer de la variabilité à savoir l'expression des gènes, par l'étude de l'épigénétisme. Tout ceci nécessite beaucoup de réplicats dans les essais et de travaux corrélatifs entre l'organe, l'organoïde, l'organe sur puce et voire l'organoïde sur puce.

Il semble que le fondement de validation de ces nouvelles technologies à partir des données expérimentales chez l'animal pour modéliser l'efficacité d'un médicament et sa toxicologie chez l'humain soit discutable. Il a été remarqué qu'il s'agit d'une étape essentielle pour assurer la qualité de la modélisation des organes sur puce ou de l'organoïde avant une corrélation/comparaison avec l'humain. Il s'agit de savoir s'il est encore nécessaire de persister dans cette voie de recherche ou non dans un objectif de comparaison avec les méthodes classiques existantes.

Comme il a été mentionné précédemment dans la présentation de l'intervenant du CEA, des démarches devraient être entreprises pour une diffusion et accessibilité aux données négatives recueillies lors des expérimentations, afin de mieux cerner le champ des organoïdes, leurs intérêts et limites.

A cet effet, il serait intéressant de lister les médicaments qui ont été retirés du marché pour toxicité hépatique par exemple, ce qui sous tendrait que l'usage des modèles *in vitro/in vivo* utilisés alors n'a pas été pertinent. Le recours à l'utilisation des organes sur puce pourrait être une solution possible.

Deux événements scientifiques dans le cadre de la présidence européenne Belge ont été portés à la connaissance du groupe de travail à savoir :

- 1- Un « workshop » relatif aux 3R et à la qualification des MPS incluant les organes sur puce (30 janvier 2024 à Bruxelles, Belgique) ;
- 2- Un « workshop » sur les avancées réglementaires concernant les 3 Rs (31 janvier 2024 à Anvers, Belgique).

Un agent de l'ANSM et un expert membre du CSP ont assisté à ces événements afin d'en faire un retour. La participation à ces réunions européennes est une occasion de s'inscrire dans la dynamique européenne.

Au plan national, l'agence poursuit sa réflexion dans le cadre de la feuille de route de Biovalley.

Conclusions du CSP

L'agence veut s'inscrire dans une dynamique européenne pour la poursuite des travaux.

Prochaine réunion

La prochaine réunion est prévue pour le 4 avril 2024.

Votes

Nombre de votants	6/6
Nombre d'avis favorables	6/6
Nombre d'avis défavorables	0/6
Nombre d'abstention	0/6
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. La dynamique européenne est un axe à privilégier.

Références documentaires