

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 3 octobre 2024 de 14h00 à 17h00

Réunion n°3

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	Présentation de mémoire : « Etat de l'art et règle des 3 Rs appliquée à l'efficacité /la sécurité des médicaments cardio-vasculaires humains : limites des modèles non cliniques et apports des organes sur puce »	Pour information
2.2	Restitution et partage d'information du Congrès EUROoCs, Milan du 3 au 5 juillet 2024.	Pour information
2.3	Echanges avec les experts sur les nouvelles thématiques du CSP	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ARONICA-PELLEGRINO Audrey	Membre du CSP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CINQUIN Bertrand	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COSNIER Marie-Line	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUYNE Danièle	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
FABRE Isabelle	Membre du CSP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GATTACCECA Florence	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERBET Michel	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMAIN Joël	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KLONJKOWSKI Bernard	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETITCOLLOT Nicole	Membre du CSP	<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-AMRI Ahlam	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL-HEDJAJ Cynthia	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL OUISI Sawssen	Evaluateur	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NAFFAA Vanessa	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANH Alan	Evaluateur	<input checked="" 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	Organes sur puces
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 souhaite anticiper l'acceptabilité des organes sur puce en engageant une réflexion autour de ces technologies innovantes de culture cellulaire en 3D.

Le choix s'était porté sur le foie, et à présent le focus est sur un autre organe, le cœur, qui tous les deux constituent une préoccupation majeure en matière de sécurité des médicaments

Il s'agit de poursuivre les travaux sur l'harmonisation/standardisation des essais, mais aussi continuer à enrichir la liste de critères technico-réglementaires relatifs à ces nouveaux outils, et ce dans une dynamique européenne.

2.1 Présentation de mémoire : « Etat de l'art et règle des 3 Rs appliquée à l'efficacité /la sécurité des médicaments cardio-vasculaires humains : limites des modèles non cliniques et apports des organes sur puce »

Nom du dossier :	Présentation de mémoire : « Etat de l'art et règle des 3 Rs appliquée à l'efficacité /la sécurité des médicaments cardio-vasculaires humains : limites des modèles non cliniques et apports des organes sur puce »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>

Objectif

Lors de nos premières réunions de CSP consacrées au thème des organes sur puce, nous avons fait le choix de travailler sur un organe cible, le foie. Le focus à présent s'est porté sur un autre organe, le cœur qui constitue aussi une préoccupation majeure en matière de sécurité des médicaments. Cela nous permet d'être en phase avec la ligne directrice relative au principe des 3 R élaborée par l'EMA en 2012 et qui est en cours de révision (EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012). En effet, cette actualisation de la ligne directrice 3 R vise à inclure des critères d'acceptation réglementaire pour les systèmes microphysiologiques (MPS), incluant les organes sur puce notamment pour le foie (DILI ou «Drug-Induced Liver Injury») et le cœur (pharmacologie de sécurité cardiovasculaire).

Contexte et enjeux de santé

Les pathologies cardiaques, telles que la fibrose, l'infarctus du myocarde, la cardiomyopathie qui entraînent un allongement de l'intervalle QT et un phénomène de torsade de pointes constituent des préoccupations majeures pouvant entraîner des retraits de médicaments du marché. En réponse à ces défis, les lignes directrices pour le développement de nouveaux médicaments intègrent désormais des tests cliniques et non cliniques visant à détecter les modifications électrophysiologiques susceptibles de prédire spécifiquement les altérations de l'intervalle QT.

Les études explorant le potentiel cardiaque font appel à des techniques *in silico*, *in vitro* et *in vivo*. Cependant, les modèles animaux ne sont pas toujours prédictifs des effets indésirables observés chez les humains. Palier à ces insuffisances suppose de mieux comprendre les mécanismes moléculaires, cellulaires et tissulaires à l'origine de toxicité et de développer, valider et intégrer dans le processus de développement des nouvelles approches.

Ainsi, ce constat a conduit au développement de Nouvelles Approches Méthodologiques (NAMs) ou Méthodologies Non-Animales incluant les organes sur puces (OoC). Ces NAMs englobent toutes les technologies, méthodologies ou approches telles que la modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), le modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK), les Adverse Outcome Pathways (AOP) ou encore l'intelligence artificielle (IA). Parmi ces NAMs, les technologies OoCs se développent de plus en plus afin de réduire le recours à l'expérimentation animale. Elles s'appuient sur la microfluidique (systèmes micro-électro-mécaniques) et servent de support à la culture de cellules qui vont mimer une fonction physiologique d'un organe.

Dans ce contexte, l'objectif de cette présentation est de faire état d'une revue des connaissances relatives aux organes sur puces sur le cœur, afin de savoir si ces nouvelles techniques peuvent prédire et éviter le retrait des médicaments sur le marché en relation avec la survenue de torsades de pointes et du risque QT.

Rappelons que les pathologies cardiaques, cause majeure de décès mondial, nécessitent des études approfondies de sécurité, encadrées par des directives telles que l'ICH S7A, S7B et la directive E14.

Cette intervention porte aussi sur l'application de la règle des 3R dans l'évaluation de l'efficacité et la sécurité des médicaments cardio-vasculaires, avec un focus sur les cœurs-sur-puce.

Résultats des travaux

- Comparaison entre les méthodes classiques *in vivo* et les OoC sur cellules d'origine animale :

Des études ont été réalisées chez le rat et sur des OoC cellules d'origine animale pour évaluer les effets du sunitinib. Les résultats des études avec le modèle animal se sont révélés similaires à ceux notés avec le modèle OoC sur cellules d'origine animale, caractérisés par une apoptose cellulaire. Certes, il ne s'agit que d'un exemple, mais les résultats démontrent la pertinence du modèle OoC pour ce critère de toxicité.

- Comparaison entre les méthodes *in vitro* et les OoC sur cellules d'origine animale

Des études non cliniques et cliniques ont démontré qu'un allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu pour le pitolisant. Les résultats obtenus avec le modèle *in vitro* sont similaires à ceux retrouvés avec le modèle OoC.

- Comparaison entre les approches *in vitro* et les OoC sur cellules d'origine humaine.

Deux molécules, le ponatinib et le sorafénib ont été testées dans un modèle *in vitro* et sur des cellules adultes dérivées de hiPSC pour évaluer leur cardiotoxicité. Les résultats obtenus sur les OoCs utilisant des cellules humaines confirment ceux effectués avec les modèles *in vitro*. De plus, on a également la mise en évidence de biomarqueurs de toxicité avec la méthode OOCs, tels que la troponine T et l'alpha actine.

Le kétoconazole est connu pour provoquer un allongement du QT en clinique. Le kétoconazole testé dans des essais *in vitro* et OOC indiquent une augmentation de l'intervalle QT, ce qui montre une similarité entre les deux approches.

- Comparaison entre les méthodes classiques *in vivo* et les OoC sur cellules d'origine humaine.

Une étude a été réalisée sur des rats et sur des organes sur puce utilisant des cellules cardiaques d'origine humaine pour le paracétamol. Une diminution des paramètres cardiaques, tels que la fréquence des battements et la force contractile, a été observée. Les résultats obtenus *in vivo* (rat) confirment ceux qui ont été retrouvés sur les OoC cellules d'origine humaine.

Conclusion

Les comparaisons entre les méthodes classiques et les organes-sur-puce ont révélé que ces derniers peuvent parfois fournir une caractérisation plus précise de la toxicité, notamment grâce à la détection de biomarqueurs spécifiques tels que la troponine T et l'alpha-actine. Par conséquent, les coeurs-sur-puce représentent une alternative prometteuse pour diminuer l'utilisation de l'expérimentation animale et améliorer la prédiction des effets indésirables, comme l'allongement de l'intervalle QT.

Cependant, malgré des résultats encourageants, il reste un manque de données comparatives suffisantes pour démontrer de manière concluante une meilleure prédiction des OoC. Des défis techniques demeurent, tels que l'adsorption des médicaments sur la surface du polydiméthylsiloxane (PDMS) et l'utilisation de collagène issu d'animal. Les perspectives incluent la bioimpression 3D et la personnalisation des OoC, qui devraient contribuer à améliorer ces technologies dans le cadre de la recherche cardiovasculaire.

Le travail met en évidence le potentiel des OoC, tout en soulignant la nécessité de standardiser les méthodes de comparaison pour valider pleinement ces modèles.

Echanges et discussions

L'accent a été mis sur les problèmes de sensibilité, et de reproductibilité rencontrés dans la comparaison des OoCs aux autres méthodes conventionnelles *in vitro*. C'est un défi à relever.

La question du choix des produits de référence et des matériaux a été évoquée.

2.2 Restitution et partage d'information du Congrès EUROoCs

Nom du dossier :	Restitution et partage d'information du Congrès EUROoCs, Milan du 3 au 5 juillet 2024.
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

Le deuxième congrès de la société européenne d'organes sur puce (EUROoCs) s'est tenue du 3 au 5 juillet 2024 à Milan après celui de Grenoble qui a eu lieu en 2022.

Cet événement scientifique s'est déroulé autour de conférences sur les différentes disciplines des systèmes microphysiologiques et des organes sur puce. Et ce, pour offrir des opportunités de partager et de faire progresser les connaissances et l'expertise dans ce domaine vers une meilleure santé.

Un agent de l'ANSM et un expert du CSP ont assisté à cette rencontre. Une restitution est faite lors de cette séance de travail.

Une conférence plénière sur le biomimétisme microtechnique des systèmes physiologiques humains a été faite par un professeur de l'Université de Pennsylvanie. Il a appesanti son propos sur le fait qu'il existe de nombreux résultats issus d'études sur les organes sur puce, qui ne sont pas exploités et publiés. Ces données pourraient permettre d'optimiser l'outil technologique en vue de déterminer un cadre légal d'harmonisation des pratiques. D'où la nécessité de rendre cet outil plus :

- 1) réaliste en essayant de savoir davantage comment concevoir et créer un organe-sur-puce ?, imiter les fonctions complexes des organes, déterminer l'organe cible (unité fonctionnelle, structure), optimiser et organiser le système ;
- 2) informatif via la modélisation, la distribution, le mécanisme d'action, les biomarqueurs et suivre leur évolutivité.
- 3) pratique en créant une puce, un dispositif, une intégration à grande échelle, un contrôle programmable, une ingénierie automatisée de la culture et un modèle préclinique adapté.

Standardisation

Les organes sur puce (OoC) sont un domaine de recherche qui se concentre sur les modèles avancés de culture de tissus. Au milieu des années 2000, un changement de perception s'est produit dans le domaine de la culture cellulaire microfluidique. Les scientifiques ont reconnu que l'intégration fonctionnelle des dispositifs d'ingénierie et des tissus vivants produisait des modèles d'une complexité sans précédent. La technologie OoC a ouvert de nouvelles voies pour comprendre la biologie humaine et les maladies, découvrir de nouveaux médicaments, tester la sécurité et l'efficacité des médicaments, et développer la médecine personnalisée.

Le comité de normalisation européen (CEN/CENELEC) a publié en juillet 2024 un document qui est le résultat de deux années de travail, de 10 réunions de groupes de réflexion, de nombreuses réunions de groupes de travail et de la participation active d'environ 120 experts du groupe de réflexion sur les puces (FGOoC). ([publication-july-2024-fg-ooc-roadmap.pdf \(cencenelec.eu\)](https://www.cenelec.eu/publication-july-2024-fg-ooc-roadmap.pdf)).

Cette feuille de route est une étape importante, qui marque le premier pas vers l'élaboration d'une norme ISO pour la technologie des organes sur puce. Elle met en évidence une avancée dans l'harmonisation et le progrès de ce domaine innovant. Cet effort de collaboration ouvre la voie à de futurs développements et initiatives de normalisation.

Les initiatives nationales

Plusieurs initiatives nationales autour des organes sur puce ont vu le jour à savoir :

- L'initiative de la filière française (France French Organoid Organ On Chip Initiative (F3OCI). Cette initiative fait suite au nouveau Contrat Stratégique de la Filière « Industries et Technologies de Santé » (CFS-ITS) qui a été signé le 27 novembre 2023 au ministère de l'Economie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique. Ce nouveau contrat de filière porte sur la période 2023-2026, aux côtés des acteurs industriels de la santé qui piloteront les différents projets de cette filière en encourageant la recherche et le développement de technologies médicales innovantes et de diagnostics et thérapies personnalisés et améliorer la compétitivité des acteurs nationaux en France en leur permettant de maintenir un très haut niveau de maîtrise technologique ;
- La création d'un centre *in vitro* de prédiction au Royaume Uni (Centre for Predictive *in vitro* model UK OoCs Technologies Network) ;
- Le centre d'excellence sur les organes sur puces en Finlande (Centre of Excellence in body on chip (CoEBoC), 2024)
- La société italienne d'organe sur puces (Societa Italiano OoC (SIOC), juin 2022) ;
- Le consortium d'organes sur puce en Hollande (hDMT (CEN CENELEC)) ;

- Le consortium d'organes sur puce au Portugal (Portuguese consortium expertise) ;
- Le programme phare sur les organes sur puce en Turquie (Lighthouse for OoC research in Turkiye Proje OCESTRA Accordo Turkiye and Portugal).

Les biomarqueurs et analyses «omiques»

L'apport des outils tels que les analyses «omiques» (multi-omiques / glycomiques) aide à élucider la biologie cellulaire et fondamentale. Les modèles biologiques sont de plus en plus complexes et des biomarqueurs y sont intégrés pour répondre à une question spécifique. Des observations classiques, de séquençage de l'ADN, de dosage de cytokines, de protéomiques, de glycomiques permettent de définir un profilage de réponse. L'exploitation de toutes ces données conduira à une standardisation des réponses et de biomarqueurs. Plusieurs exemples ont été décrits à l'appui comparant les différents types de marqueurs sur des cultures cellulaires 2D, 3D, organoïdes et organes sur puce.

Les plateformes multi-organes

Les plateformes d'organes sur puce ou organoïdes présentent aujourd'hui des technologies prometteuses. Les multi-organes sur puce nous permettent, par ailleurs, de voir les effets secondaires des médicaments sur différents organes, et pas uniquement sur ceux visés par le traitement. L'objectif est donc de pouvoir lier un maximum de composants pour reproduire un Humain-sur-puce. Plusieurs exemples relatifs à l'interconnexion entre les organes ont été présentés :

- puce multiplateforme cerveau-cœur (nerf vague innervant le tissu cardiaque, calcium comme un indicateur cardiaque) ;
- axe foie – intestin (étude du déséquilibre du microbiote intestinal).

Malgré les avantages de ces technologies, des limites peuvent être observées comme le rafraîchissement du milieu cellulaire qui entraîne des perturbations ; le détachement de la puce ; la difficulté de mettre un second nerf et l'absence d'indicateur fonctionnel du nerf ; la fuite de cellules pendant l'ensemencement ; la reproductibilité ; les microcanaux fermés ; l'obstruction des compartiments nerveux etc.

Les biobanques d'organoïdes

La réflexion éthique autour des biobanques d'organoïdes revêt un caractère essentiel. Elle dépend bien évidemment de la collection et de la mise en banque d'organoïdes pour par exemple une utilisation ultérieure, des sources d'approvisionnement, de son usage à grande échelle et des aspects juridiques liés à son usage (réglementation pour le respect des principes éthiques). Un exemple de culture de cellules souches hématopoïétiques malignes dérivées de patients dans des niches artificielles entièrement humanisées a été décrit. Ce système de culture en 3D permet d'étudier la pathologie (efficacité) ou de l'utiliser en médecine personnalisée.

La prédiction des événements cliniques

Un système de culture d'*organoïdes cartilagineux* simulant un modèle d'ostéoartrite a été réalisé avec d'une part des chondrocytes et ostéoclastes pris isolément et d'autre part en co-culture. Ces cellules résidentes responsables de la sécrétion des constituants de la matrice extracellulaire des tissus cartilagineux et des tissus osseux prises individuellement montrent un effet différent («down regulation») de celui qui peut être observé en co-culture chondrocytes /ostéoclastes («opposite effect of down regulation»).

Contexte réglementaire

La notion du contexte d'utilisation (CoU) a été abordée comme un fondamental à l'établissement de critères d'acceptation réglementaire. Ce contexte vise à préciser à partir d'un système développé, quelle est la réponse biologique que l'on veut obtenir.

Tout ceci doit se faire au cas par cas en décrivant des circonstances dans lesquelles la méthode d'essai est appliquée à l'évaluation des produits à usage humain et la pertinence dans un contexte d'utilisation

particulier en y intégrant le poids de la preuve et toutes les stratégies de test mises en œuvre. La rédaction d'un cahier des charges est nécessaire.

D'une manière générale, l'acceptation de ces technologies peut accroître la confiance dans l'utilisation et l'application. Pour y aboutir, il faut débiter simplement et progresser par étapes avec beaucoup de flexibilité. Il ne faut néanmoins pas oublier que le partage des données conduira plus facilement à une harmonisation internationale et une meilleure voie de la transposition.

Modèle animal *in vitro*

L'objectif est d'améliorer la confiance du système en réalisant tout d'abord des tests d'organe sur puce avec des cellules animales. Ces tests pourront ensuite être comparés aux données animales *in vivo*. Les résultats de ces tests pourront être confrontés à ceux qui auront été réalisés avec des cellules humaines. Ainsi, cette étape préliminaire renforcera la confiance dans le système pour une meilleure transposabilité à l'homme. La capitalisation de ces données permettra par exemple d'affiner le profil de sécurité d'un produit via des biomarqueurs, l'ADME et des signaux de sécurité.

Pour corroborer cet aspect, plusieurs modèles d'organoïdes animaux ont été présentés, tels que : tissu lymphoïde sur puce pour tester efficacité et la réponse immunitaire aux vaccins, intestin sur puce avec des cellules issues de différentes espèces animales (souris, rat, miniporc, chien, singe et l'homme), modélisation de la barrière hémato-encéphalique humaine à l'aide d'une nouvelle puce avec un réseau de microélectrodes. Ces modèles sont de plus en plus utilisés en préclinique. Ces investigations de diagnostic rapide permettent de valider ce type de tests.

On note une complexité de ces modèles biologiques par leur technologie, la microfluidique, la géométrie et le type de matériaux pour se rapprocher plus du réel vivant. En revanche, il faut préciser que plus le système est complexe, plus il est difficile de contrôler tous les paramètres, d'où l'importance de trouver un juste milieu pour avoir un modèle réel mais contrôlable. Ceci veut dire que le microenvironnement doit être représentatif de la matrice extracellulaire et de cellules cibles plus fonctionnelles, de morphologie plus avancée tout en préservant leurs caractéristiques.

L'industrie pharmaceutique, possède de nombreuses données historiques sur les effets indésirables chez l'animal qui peuvent être exploitées à des fins de validation de tests. Il faut cependant souligner que l'exploitation de ces données et le temps que requiert le développement d'organes sur puce animaux ne doivent pas être un frein à la démocratisation de puces sur cellules humaines.

En conclusion

Les points saillants à retenir de ce congrès sont :

- l'évolution des travaux qui sont basés sur les conceptions et géométrie « historiques » (membranes, piliers) utilisées pour y intégrer des modèles biologiques plus complexes avec des analyses de biomarqueurs et d'analyses « omiques » pour mieux comprendre la fonction biologique étudiée et les réponses.
- la volonté d'avoir des modèles plus représentatifs par l'ajout d'une vascularisation et d'une intégration de composante immunitaire dans les systèmes.
- le contexte réglementaire a été précisé par l'agence européenne des médicaments (EMA). Chaque système développé répond à une question biologique précise. La généricité sera difficile à atteindre. Il faut prendre en compte le CoU (Context of Use) qui est déterminant. Le Comité européen de standardisation (CEN CENELEC) a publié un document sur la standardisation en précisant la terminologie/définition pour une meilleure communication et collaboration.
- le développement d'OoC animaux pour donner de la confiance dans les résultats obtenus avec les OoC humains par la suite.

Echanges et discussions

Des échanges ont porté sur la question du comparateur et produit de référence pour prédire les effets indésirables chez l'homme. Il s'agit surtout de l'exploitation des données de médicaments qui ont été administrés à l'homme et connus pour avoir des effets indésirables qui peuvent être testés sur des puces. La question est de savoir est ce qu'il est vraiment nécessaire d'envisager de travailler d'abord sur des OoCs animaux ? Ne peut-on pas recueillir et analyser les données humaines ?

Certes, l'enjeu de l'expérimentation animale dans le cadre des 3 R est réel, mais l'exploitation des cellules humaines (biobanques) est liée à des considérations éthiques d'information sur les donateurs, d'usage, de milieu de conservation, de la composition, de la reproductibilité. De toute manière, il est difficile aujourd'hui de s'affranchir totalement du modèle animal, même si le taux d'attrition reste élevé dans le processus de développement du médicament et montre que l'animal n'est pas toujours le modèle le plus adéquat pour prédire les effets chez l'homme.

Le groupe de travail est plutôt en faveur de considérer ce passage intermédiaire des OoCs animaux sans perdre de vue que la finalité est d'améliorer la prédiction chez l'homme.

La pertinence technologique et biologique des OoCs a été étudiée, en comparaison à des modèles conventionnels *in vitro* et *in vivo* en sus de l'établissement d'une ébauche de liste de molécules de référence. Les quelques études qui comparent les OoCs avec des tests biologiques existants amènent à la même conclusion. Néanmoins, il est important de noter que ces données de comparaison sont encore insuffisantes pour avoir suffisamment de recul afin de préciser leur sensibilité, leur spécificité, la prédiction/transposition.

La question des matériaux comme par exemple le PDMS (polydiméthylsiloxane) et le PMMA (poly méthacrylate de méthyle acrylique) a été abordée sous l'angle du relargage. Il s'agit de matériaux biocompatibles et bien caractérisés. Le défaut du PMMA est sa moindre résistance chimique et thermique, mais il existe le COC (Copolymère Oléfine Cyclique) qui offre une meilleure résistance.

Il en ressort que la confiance dans le système est le point de départ dans l'organisation d'un cahier des charges. Il a été suggéré qu'un calendrier européen soit établi pour un suivi des travaux qui seront engagés pour valider ces tests.

2.3 Dossier 3 : Echanges avec les experts sur les nouvelles thématiques

Nom du dossier :	Echanges avec les experts sur les nouvelles thématiques du CSP
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

L'objectif réside dans le fait que même si les OoCs restent d'actualité, le CSP souhaite diversifier les thématiques. Ainsi, certains thèmes pourraient être abordés dans le cadre du CSP (cf. présentations des travaux ci-dessous).

Présentation des travaux / projets

Plusieurs thématiques ont été présentées :

1- Révision de la législation pharmaceutique de l'UE

La révision comprend deux propositions législatives : une nouvelle directive et un nouveau règlement qui constituent le cadre réglementaire de l'UE pour tous les médicaments. Elle comprend également une recommandation du Conseil sur la résistance aux antimicrobiens (RAM). Il s'agit de créer un marché

unique des médicaments garantissant à tous les patients de l'UE un accès rapide et équitable à des médicaments sûrs, efficaces et abordables ; et rendre les médicaments plus durables sur le plan environnemental.

Fort de ce constat, il s'avère que les enjeux environnementaux prennent de plus en plus d'essor d'où la nécessité de prévoir une session sur cette thématique dans le cadre d'un CSP.

2- Développement d'un modèle PB/PK

L'expert a présenté son projet qui est la création d'une plateforme PBPK pour guider le développement de nanomédicaments sur le modèle qui existe pour les petites molécules et les anticorps. Il faut noter que l'originalité de ce projet est d'étudier le devenir de la nanoparticule marquée dans son ensemble et non celui du médicament vectorisé.

3- Projet sur un modèle d'OoC

L'expert nous a fait part d'un projet de recherche sur la conception d'un OoC pour le suivi des greffes d'îlots de Langerhans dans le cadre du traitement du diabète de type 1 (maladie auto-immune). Ce projet vise à prédire le rejet de greffe en amont des signes cliniques chez le patient.

4- Intelligence artificielle et OoCs

Ce sujet va être investigué pour un prochain CSP.

Discussions / échanges

Le CSP a apprécié les interventions faites par les experts concernés et projette être dans la continuité de ces investigations innovantes.

Conclusions du CSP

En dehors du fait que l'agence souhaite continuer les travaux sur les organes sur puce, elle souhaite aussi se diversifier en abordant d'autres thématiques.

Prochaine réunion

La prochaine réunion est prévue pour le jeudi 6 février 2025.

Votes	
Nombre de votants	0/8
Nombre d'avis favorables	8/8
Nombre d'avis défavorables	0/8
Nombre d'abstention	0/8
Explication des votes	
Avis majoritaires	Oui
Avis minoritaires	Non

Conclusions

Au regard des projets présentés, 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 tout en restant dans une dynamique européenne.



L'étape de passage des OoCs animaux avant de passer aux OoCs humains demeure une piste à explorer afin de mieux apprécier la transposition à l'Homme.
Le groupe va dans le sens de la diversification des thématiques à aborder en CSP.

Références documentaires