

Compte-rendu

Direction : Direction des Métiers Scientifiques (DMS)

Pôle : 3

Personnes en charge : Paul Houeto

Comité Scientifique Permanent (CSP) Sécurité et Qualité des Médicaments Formation restreinte non clinique

Séance du jeudi 06 février 2025 de 14h00 à 17h00 – Salle A011

Réunion n°4 en visioconférence

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
I	Introduction	NA
II	Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III	Présentation de projet : «Ilôts de Langherans et organes sur puce»	Pour discussion et avis
IV	Couplage des organes sur puce et de l'intelligence artificielle : état de l'art	Pour information
V	Echanges avec les experts sur les travaux futurs (présentation du développement d'un modèle PB/PK pour les nanomédicaments)	Pour discussion

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
CINQUIN Bertrand	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COSNIER Marie-Line	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUYNE Danièle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GARCIA (ex-FABRE) Isabelle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GATTACCECA Florence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERBET Michel	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLEMAIN Joël	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KLONJKOWSKI Bernard	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETITCOLLOT Nicole	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELLEGRINO-ARONICA Audrey	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALTERVAIN Julie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELHOUARI Hanane		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAUVIER David		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CREPPY Justina		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELERME Céline		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBUC Sophie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
EL-AMRI Ahlam		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL-HEDJAJ Cynthia		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL-OUISI Sawsen		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GONIN Camille		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRANGIER Elsa		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HOUETO Paul		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LOUIN Gaëlle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MALEC Laurence		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MESLIN Matthieu	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONIER Christine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NAFFAA Vanessa	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROGUET Thibault	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SANH Alan	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOUCHAL Morgane	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ULLIO-GAMBOA Gabriela	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAQUER Guillaume	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERDIER Cécile	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Introduction

Trois thématiques ont été abordées au cours de cette session du Comité Scientifique Permanent (CSP) qualité et sécurité des médicaments dans le cadre de la formation restreinte non clinique. Il s'agit de la présentation d'exemples d'application des organes sur puce et de l'intérêt de l'utilisation de l'intelligence artificielle.

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.

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

Un tour de table des participants a été effectué.

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

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Dossier 1

Numéro/type/nom du dossier	Présentation de projet : «Ilots de Langherans et organes sur puce»
Laboratoire(s)	CEA
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Marie-Line COSNIER

Présentation du dossier

Objectif

L'objectif du projet est de concevoir, réaliser et valider un avatar biologique de l'interaction entre les îlots greffés et les cellules immunitaires issues du patient reposant sur des puces microfluidiques.

Contexte

La thérapie cellulaire de transplantation d'îlots pancréatiques issus de donneurs cadavériques a été approuvée en 2021 comme standard de soins pour certains patients souffrant de diabète de type 1. Le suivi du devenir du greffon demeure à ce jour un besoin clinique non satisfait.

Le diabète touche 537 millions de personnes dans le monde en 2021 (1 adulte sur 11). 10% souffrent de diabète de type 1, qui correspond à une maladie métabolique chronique liée à une destruction auto-immune des cellules β sécrétrices d'insuline des îlots de Langerhans par activation et recrutement des lymphocytes T, entraînant une insulino-pénie totale responsable d'une hyperglycémie chronique. Malgré les progrès technologiques réalisés pour mieux gérer le diabète, il n'existe pas de traitement curatif et beaucoup de patients présentent un risque élevé de complications. Une stratégie thérapeutique, lancée par le CHU de Grenoble au début des années 2000 et remboursée comme soin standard depuis 2021, propose de transplanter des îlots pancréatiques chez les patients pour restaurer leur capacité à sécréter de l'insuline (en France, 100 transplantations d'îlots sont actuellement réalisées chaque année). La procédure consiste à prélever des îlots pancréatiques chez des donneurs en état de mort cérébrale et à les injecter dans la veine porte du foie d'un receveur. Des essais cliniques ont montré que la transplantation d'îlots améliore les résultats métaboliques par rapport à l'insulinothérapie. Cette technique est désormais validée pour la prise en charge des patients diabétiques instables. Cependant, l'échec du greffon peut survenir chez 40 % des patients après 5 ans, en raison du rejet du greffon ou d'une rechute d'auto-immunité, induite par les cellules T immunitaires. Une limitation majeure de la technique est l'impossibilité de surveillance des îlots greffés. En effet, une fois les îlots dispersés dans le foie, il est impossible d'opérer une biopsie pour le dépistage d'un rejet allogénique aigu ou chronique. Il est donc très difficile d'anticiper cliniquement l'apparition de mécanismes de rejet de greffe, voire d'adapter correctement le traitement afin de prévenir ou de traiter le rejet de greffe d'îlots.

Protocole de suivi des patients actuel

Les patients greffés aujourd'hui suivent un traitement classique anti-rejet à base principalement de Tacrolimus et d'autres immunosuppresseurs si besoin. L'indicateur principal d'un rejet ou défaut de la greffe est le dosage de la glycémie sanguine ainsi que du C-peptide. Dans certains cas, une détection d'anticorps anti-HLA est également pratiquée. Cependant, lorsque ces indicateurs sont activés (glycémie mal régulée ou C-peptide trop bas), cela traduit une détérioration de la greffe déjà effective. L'action possible du clinicien est alors d'opérer une modification ou modulation du traitement immunosuppresseur basé sur la médecine probabiliste.

De nouvelles technologies ou approches sont donc très attendues pour mieux prendre en charge les patients avec des allogreffes d'îlots pour aider les cliniciens à prendre leurs décisions d'adaptation et d'affinement du traitement de leurs patients.

Apports du dispositif

Ce projet vise à répondre à ce besoin clinique non satisfait, à savoir mieux gérer le suivi médical des patients diabétiques de type 1 avec des îlots transplantés. Il s'agit de fournir aux cliniciens des données à forte valeur ajoutée à partir d'un nouvel outil prédictif personnalisé qui sera complémentaire des analyses médicales actuelles. Le concept repose sur la génération de bio-banques à partir des îlots qui servent à la greffe du patient. Ces îlots cryoconservés seront décongelés et injectés dans une puce microfluidique où ils seront maintenus en vie. Des cellules immunitaires isolées des patients receveurs y seront injectées. Le format microfluidique nécessite de faibles volumes pour tous ces précieux échantillons biologiques. A différents temps à partir de la greffe, l'interaction sera étudiée afin de déterminer un score d'auto-immunité complémentaire aux analyses médicales réalisées. Cette nouvelle méthode aidera les cliniciens à détecter précocement le rejet aigu ou chronique du greffon et à prendre leurs décisions d'adaptation des traitements immunosuppresseurs de façon plus éclairée.

Attente de la part du comité

Les travaux du CSP se poursuivent sur les organoïdes, afin de permettre une large diffusion de ces systèmes aussi bien en non clinique qu'en clinique. La connaissance et l'adoption précoce des exigences et contraintes réglementaires et industrielles au niveau de la recherche et du développement constitue généralement un défi majeur dans le domaine des organoïdes sur puce pour leur production et diffusion. Pour aller plus loin dans ce cadre, de quels types de données aurions-nous besoin ?

Ce projet présenté est un nouveau cas d'usage notamment en médecine personnalisée.

Il s'agit de voir dans quelles limites l'ANSM peut aider à identifier les exigences technico-réglementaires à prendre en compte, tout en s'inscrivant dans une dynamique européenne.

Discussion / échanges

En ce qui concerne le volet technique, une question sur la cryoconservation a été soulevée. Il s'agit de savoir si le maintien de l'intégrité des cellules du patient est conservé lors de leur cryoconservation. Il ne semble pas que cet aspect ait été abordé dans la présentation. En effet, il faut souligner que les îlots vont évoluer différemment chez le patient par rapport à ceux qui sont cryoconservés. Mais la problématique réside plutôt dans le fait que l'îlot sera toujours reconnu comme un non soi par le système immunitaire (avec une identité génétique qui demeure la même). L'hypothèse repose sur la capacité des cellules immunitaires à évoluer au fil du temps bien que l'îlot cryoconservé puisse être sujet à des changements.

Un autre aspect de l'évolution des îlots concerne leur vieillissement et leur interférence avec les traitements immunosuppresseurs. En effet, l'îlot chez le patient est soumis au traitement immunosuppresseur dont l'interaction avec le système immunitaire se fait durant toute la vie du greffon contrairement à l'îlot congelé. Cette hypothèse d'identité génétique similaire décrite dans le paragraphe précédent est une des limites du modèle. Pour l'instant, les cliniciens n'ont pas d'autre modèle pouvant supplanter la technique actuelle.

Dans le prolongement de ces échanges, il a aussi été abordé la notion de stratégie qui vise à élucider la problématique liée aux démarches consistant à utiliser soit des cellules souches embryonnaires, transformées en cellules à insuline encapsulées afin d'éviter les traitements immunosuppresseurs, soit des cellules d'îlots pancréatiques dont les antigènes de surface responsables des phénomènes de rejet ont été éliminés. Des stratégies de ce type sont déployées par certaines équipes cliniques. Des essais sont en cours et les résultats sont très attendus par la communauté surtout celle utilisant les cellules souches embryonnaires. Si les résultats sont positifs cela permettrait de « simplifier » la méthode en ayant accès à ces cellules pancréatiques sans être obligé de passer par le don d'organes.

Il a également été évoqué le fait d'utiliser ce système pour prédire en amont de la greffe, la bonne compatibilité du greffon avec le patient. Le choix d'administrer un traitement plutôt qu'un autre en le

testant avec le système a aussi été souligné. C'est une voie qui est envisagée dans une deuxième phase d'utilisation du système pour l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques.

La question de la survie des îlots dans la puce a été évoquée. Elle est d'environ plusieurs semaines.

Sur le plan réglementaire, il a été précisé que ce procédé est considéré comme un produit de diagnostic *in vitro* (dispositif médical/ test compagnon) s'inscrivant dans le cadre d'une investigation clinique et non d'un essai clinique. Cela n'implique pas le même circuit de décision.

Par ailleurs, des échanges avec l'agence de Biomédecine sont à encourager. Elle est impliquée dans la vigilance, le suivi et le devenir des greffes de cellules. Son avis dans le processus de développement de ce projet pourrait être utile.

Dossier 2

Numéro/type/nom du dossier	Couplage des organes sur puce et de l'intelligence artificielle : état de l'art.
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Isabelle GARCIA et Nicole PETITCOLLOT

Présentation du dossier

Objectifs

Il s'agit de faire un état des lieux des avancées sur le couplage des organes sur puce et de l'intelligence artificielle.

Contexte

L'intelligence artificielle (IA) est un domaine interdisciplinaire, intégrant l'informatique, les mathématiques et la psychologie entre autres. Son application est prouvée dans divers secteurs notamment la médecine. Le règlement européen sur l'IA est entré en vigueur le 1^{er} août 2024. Il vise à favoriser un développement et un déploiement responsables de l'IA dans l'UE. Le couplage de la technologie organoïde et de l'IA, a accéléré la recherche biomédicale et le développement de médicaments.

Le couplage de l'IA aux modèles d'organoïdes/organes sur puce (OoC) présente un intérêt démontré à 2 niveaux :

- tout au long de la chaîne de développement de ces modèles
- dans leurs applications en recherche biomédicale et en développement de nouveaux médicaments.

Apports

Les algorithmes d'apprentissage automatique («Machine Learning») et réseaux neuronaux artificiels («Deep Learning»), composantes de l'IA jouent un rôle déterminant dans la production des organoïdes et OoC, notamment au cours de toutes les étapes de leur construction :

- la synthèse des gels matriciels, éléments fondamentaux (composition, structure spatiale) dont les propriétés affectent de manière significative l'activité des cellules souches et la fonctionnalité des organoïdes,
- l'ajustement précis des conditions de culture cellulaire comprenant en autres, la température, la concentration en oxygène, le pH, la disponibilité des nutriments et la présence et la nature des facteurs de croissance,
- l'identification des facteurs de croissance et de différenciation pertinents,

- l'évaluation des stimuli externes (mécaniques, optiques et électrochimiques).
- Les étapes et critères intervenant dans la reproductibilité des organoïdes, principal défi de leur utilisation à large échelle.

Enfin l'IA, permet d'analyser en temps réel et à haut débit, le grand volume de données générées par les modèles OoC, comme celles issues des OMICS, de l'imagerie et de la pharmacodynamie.

Les applications

Dans le domaine médical, le couplage de l'IA et des OoC offre une alternative prometteuse aux méthodes conventionnelles.

- En recherche et développement des médicaments

Les organoïdes/tumoroïdes, représentent une véritable révolution, tant pour les chercheurs et les industriels que pour les cliniciens dont le criblage à haut débit des candidats médicaments, en pharmacotoxicologie, en support des essais cliniques. Ces modèles en systèmes microfluidiques permettront à terme d'améliorer la prédiction des effets chez l'homme, et de s'affranchir des essais sur les animaux ;

- En médecine personnalisée

L'objectif est d'identifier le médicament le plus efficace pour un patient donné,

- En médecine régénératrice

En vue de petites greffes capables de restaurer une fonction déficiente en l'attente d'un don d'organe.

Il sera développé dans cette présentation, un exemple d'application que des chercheurs américains ont publié dans la revue «Nature Electronics» (Hongwi et al, 2023). Il s'agit d'une étude qui montre qu'il est possible d'utiliser des cellules cérébrales (organoïdes) comme composants électroniques spécialisées dans l'IA, ouvrant un nouveau domaine scientifique nommée «intelligence organoïde». Malgré des limitations dans le modèle organoïde (absence de vascularisation, et de constance dans la formulation des organoïdes cérébraux), les auteurs considèrent que cette étude est prometteuse, s'inscrivant dans une voie d'amélioration de l'IA, en particulier au service de la médecine et des médicaments.

Les limites

Si l'intégration de l'IA dans les systèmes organoïdes offre des opportunités sans précédent, elle soulève également des défis éthiques, juridiques et techniques dont :

- la confidentialité des données, en particulier celles issues de patients, ainsi que leur propriété intellectuelle,
- la capacité de prédiction du fait des biais possibles des algorithmes qui doivent s'adapter à des modèles biologiques divers et complexes,
- le besoin en ressources informatiques puissantes et spécialisées,
- la validation et la reproductibilité des résultats indispensables à la standardisation.

Les perspectives

L'utilisation de l'IA déjà bien avancée au niveau des plateformes industrielles, doit poursuivre son déploiement dans tous les secteurs de la recherche et du développement des médicaments. Cependant, la combinaison de l'IA et des OoC nécessite une collaboration multidisciplinaire. Dans ce but, au niveau national, plusieurs programmes et structures ont été mises en place, dont un programme ambitieux doté d'un financement de 48 millions d'euros sur 6 ans, en lien avec le PEPR MED-OOC dont l'objectif est de mettre à la disposition des chercheurs, des médecins et de l'industrie, une alternative aux modèles animaux et aux modèles conventionnels *in vitro*, et d'ouvrir l'accès aux cliniciens à des puces standardisées "mono-organe" ou "multi-organes" pour une médecine personnalisée.

Discussion / échanges

La stratégie consiste à agréger des données. Or, le facteur limitant est souvent le manque de données. La preuve du concept dépend du recueil de ces données qui permettent de préciser l'objectif recherché. Il s'est posé la question de savoir ce qu'apporte l'IA par rapport au modèle de base. Dans l'exemple décrit dans cette présentation l'IA est composée de 3 algorithmes qui optimisent le résultat obtenu. Certes, malgré la confrontation de ces algorithmes, il n'est pas exclu d'avoir des biais, ce qui constitue une des limites de ces outils.

L'appui réglementaire va se limiter dans un premier temps à transposer et appliquer la législation européenne de l'IA aux modèles d'OoCs (IA Act (UE)), Reflection Paper EMA on the use of AI in the medicinal products life cycle, 2023, Discussion Paper FDA on using AI & ML in the development of drug & Biological products, 2024).

Concernant, l'apport de l'IA dans le processus de standardisation, il est recommandé de prime abord de s'adonner à l'exploitation des données bibliographiques et des travaux des organismes spécialisés dans le domaine (Actualités EuROoCs, suivi du Groupe de travail ISO/TC 276/SC2 «Microphysiological systems on Organ-on-Chip»).

Dossier 3

Numéro/type/nom du dossier	Développement d'un modèle PBPK pour les nanomédicaments.
Laboratoire(s)	Université de Marseille
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Florence Gattacceca

Présentation du dossier

Contexte

Dans la continuité du projet qui avait été présenté à la dernière session du 3 octobre 2024, l'expert nous fait part des évolutions de ce dernier.

Pour rappel, il s'agit développer un modèle PBPK (modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie) pour guider le développement de nanomédicaments et de l'intégrer dans une plateforme opensource (PK-Sim) qui comprend déjà un modèle pour les petites molécules et les anticorps. Il faut noter que l'originalité de ce projet est que le développement du modèle PBPK s'appuie sur des données pharmacocinétiques correspondant spécifiquement aux nanovecteurs intacts.

Discussions / échanges

Les questions ont porté sur l'intérêt d'étudier le devenir du nanovecteur et non de la molécule active qu'il transporte. En effet, l'enjeu du développement d'un nanomédicament est de concevoir un nanovecteur capable de transporter la substance active jusqu'à sa cible aux concentrations souhaitées. Dans beaucoup d'études menées jusqu'ici, la molécule transportée par le vecteur était quantifiée, sans que l'on puisse distinguer la molécule intégrée dans le nanovecteur de celle qui en était libérée, compromettant ainsi la caractérisation de la PK du nanovecteur. Le projet propose au contraire d'intégrer les données PK acquises pour différents types de nanovecteurs dans un modèle PBPK afin de mieux comprendre le comportement des nanovecteurs dans l'organisme en fonctions de leurs caractéristiques, ce qui est un préalable indispensable pour guider la sélection des nanovecteurs les plus pertinents. Le modèle PBPK du nanovecteur pourra ensuite aisément être couplé à un modèle

PBPK de la molécule active, qui est généralement déjà disponible, par le biais d'un modèle de libération qui permettra également de caractériser cet élément essentiel de la PK des nanomédicaments.

La technique permettant de suivre spécifiquement le devenir de la nanoparticule intacte a été évoquée. Le principe consiste à associer deux marqueurs fluorescents au niveau du nanovecteur. Un signal spécifique, basé sur le FRET (Förster resonance energy transfer) n'est obtenu que si la distance entre les deux fluorophores est faible, garantissant ainsi l'intégrité de la nanoparticule. En revanche, une perte d'intégrité de la nanoparticule entraînera la séparation des marqueurs et la perte du signal.

Conclusions du CSP

Le CSP a apprécié les travaux présentés lors de cette séance de travail et considère que:

- En ce qui concerne le projet: «Ilots de Langherans et organes sur puce», il est opportun que les avancées au fur et à mesure du projet soient portées à la connaissance du CSP afin de l'orienter au mieux dans son processus de développement.
- En ce qui a trait à l'IA et les OoCs, il s'agit de constituer une veille scientifique innovante dédiée au couplage de l'IA et les OOCs (suivi de la bibliographie, réglementation, et projet de publication). A ce titre, un sous-groupe de travail composé de 4 personnes volontaires a été créé pour exploiter les données dans ce domaine.
- Le modèle PBPK de développement de nanomédicaments sera présenté plus en détail lors d'une autre séance CSP en présence de l'équipe interne de pharmacocinétique de l'ANSM.

Question posée :

Votes	
Numéro/type/nom du dossier	
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	
Expert(s)	
Explication des votes	
Avis majoritaires	Oui
Avis minoritaires	Non
Conclusions	
Références documentaires	