

Compte-rendu

Direction : Direction des Métiers Scientifiques (DMS)
Pôle non clinique et interactions médicamenteuses
Personnes en charge : Paul Houeto

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

Séance du jeudi 26 juin 2025
de 14h00 à 17h00 – Salle A011
Réunion n°5 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 du projet TORNADO : PBPK et nanomédicaments	Pour information
IV	Suivi d'avancement du projet MAGIC du PEPR MEDOoC (Programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) exploratoire <i>Organes et organoïdes sur puces</i> (MED-OOC)	Pour information
V	«Flash» sur les événements scientifiques : Workshop Biovalley 3 avril 2025 : - Filière Française F3OCI : avancées des groupes de travail	Pour discussion

- Exemple de stratégie de médecine personnalisée utilisant des PDO («Patient Derived Organoids»), la microfluidique et l'intelligence artificielle.
- PEPR MED-OoC (Programmes et équipements prioritaires de recherche) : concept général

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
CINQUIN Bertrand	Membre	☐	☒	☐
COSNIER Marie-Line	Membre	☐	☒	☐
DEBRUYNE Danièle	Membre	☐	☒	☐
GARCIA (ex-FABRE) Isabelle	Membre	☐	☒	☐
GATTACCECA Florence	Membre	☐	☒	☐
GUERBET Michel	Membre	☐	☒	☐
GUILLEMAIN Joël	Membre	☐	☐	☒
KLONJKOWSKI Bernard	Membre	☐	☒	☐
PETITCOLLOT Nicole	Membre	☐	☒	☐
PELLEGRINO-ARONICA Audrey	Membre	☐	☐	☒
ALTERVAIN Julie		☐	☐	☒
BELHOUARI Hanane		☐	☒	☐
CHAUVIER David		☐	☒	☐
CREPPY Justina		☐	☒	☐
DELERME Céline		☐	☒	☐
DHOME Amandine		☐	☒	☐
DUBUC Sophie		☐	☐	☒
EL-AMRI Ahlam		☐	☐	☐
EL-HEDJAJ Cynthia		☐	☒	☐
EL-OUISI Sawsen		☐	☒	☐
GONIN Camille		☐	☐	☒
GRANGIER Elsa		☐	☐	☒
HOUETO Paul		☐	☐	☐

LAVERGNE Fabien		☐	☐	☒
LOUIN Gaëlle		☐	☒	☐
MALEC Laurence		☐	☒	☐
MESLIN Matthieu	Membre	☐	☒	☐
MONIER Christine	Membre	☐	☒	☐
NAFFAA Vanessa	Membre	☐	☐	☒
ROGUET Thibault	Membre	☐	☐	☒
SALOMON Valérie	Membre	☐	☐	☒
SANH Alan	Membre	☐	☐	☒
SOUCHAL Morgane	Membre	☐	☒	☐
ULLIO-GAMBOA Gabriela	Membre	☐	☒	☐
VAQUER Guillaume	Membre	☐	☐	☒
VERDIER Cécile	Membre	☐	☐	☒

I. Introduction

Deux thématiques relatives à l'avancement de projets et des restitutions d'événements scientifiques 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.

II. 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 : voir ci-dessous

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
	GATTACCECA Florence	Subvention association	Type 2		Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒
	COSNIER Marie- Line	Salariée du CEA	Type 2		Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒

III. Projet TORNADO

Numéro/type/nom du dossier	Projet TORNADO : PBPK et nanomédicaments
Laboratoire(s)	Aix Marseille Université
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Florence GATTACCECA

Présentation du dossier

Objectifs

Il s'agit de présenter un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK) qui s'intègre dans une approche d'optimisation du développement des nanomédicaments et de réduction de l'expérimentation animale.

Contexte

Les modèles PBPK sont largement utilisés pour le développement des médicaments, qu'il s'agisse de petites ou de grosses molécules. Leur utilisation s'intègre dans la démarche du développement des médicaments guidés par la modélisation, connue sous l'acronyme MIDD (Model-Informed Drug Development). Cette approche de modélisation permet une réduction de la durée des études, et du coût, associés au développement de nouveaux médicaments, ainsi qu'une amélioration du taux de succès. Elle permet aussi à un bénéfice éthique avec une diminution du risque pour les patients, du nombre de patients et d'animaux nécessaires pour les essais (respect de la règle des 3Rs).

Malheureusement, à ce jour, il n'existe pas de modèle adapté aux nanomédicaments utilisable dans le cadre de leur développement. Les nanomédicaments possèdent des propriétés spécifiques, qui permettent de contrôler la pharmacocinétique (PK) des molécules actives qu'ils transportent, comme les acides nucléiques ou les petites molécules anti-cancéreuses, améliorant ainsi leur ciblage vers les organes ou cellules d'intérêt et par conséquent leur rapport efficacité/toxicité.

Les nanomédicaments sont amenés à représenter une part importante des futurs médicaments. Or, l'impact de leurs caractéristiques sur leur PK est mal compris à ce jour. Le paradigme actuel repose sur une méthode essai-erreur, peu efficace. L'intégration au sein d'un modèle PBPK des données collectées *in vitro* et *in vivo* sur les propriétés PK de nanomédicaments aux caractéristiques variées permettrait de mieux comprendre la PK des nanomédicaments.

Projet

Le projet TORNADO (TOols for Rational NANomeDicines Optimization: development of a physiologically-based pharmacokinetic model) est porté par Florence Gattacceca, au sein de l'équipe COMPO (Computational Pharmacology and Clinical Oncology, Inria Sophia Antipolis-Méditerranée, Cancer Research Center of Marseille, Inserm UMR1068, CNRS UMR7258, Aix Marseille University UM105, 13385 Marseille, France).

La première étape du projet consiste à proposer un modèle PBPK dont la structure intègre les mécanismes PK spécifiques aux nanoparticules (perméabilité para-cellulaire ou par transcytose, élimination par le système phagocytaire mononucléé). Les abondantes données de PK et de biodistribution chez l'animal collectées dans la littérature seront utilisées pour améliorer le modèle et définir des relations structure-propriétés à intégrer dans le modèle.

Cependant, les données de la littérature ont deux limites majeures : tout d'abord, il existe peu d'évaluations de la PK des nanomédicaments *in vitro*, ce qui rend impossible l'établissement de relations *in vitro/in vivo*, limitant la capacité prédictive du modèle PBPK. D'autre part, les études PK reposent généralement sur la quantification non pas du nanomédicament, mais d'une molécule qu'il transporte : ces mesures peu spécifiques compromettent la compréhension de la PK du nanomédicament en tant que tel.

Ainsi, le projet inclue la genèse de données PK *in vitro* et *in vivo* qui seront spécifiques du nanomédicament intact, grâce à une technologie basée sur le FRET (Förster resonance energy transfer) développée par le laboratoire MINT (Translational Micro and Nanomedicines (MINT) laboratory - INSERM U1066 /CNRS 6021) de l'université d'Angers. En effet, le signal FRET n'est obtenu que si la distance entre les deux fluorophores est faible, garantissant ainsi l'intégrité de la nanoparticule. Le modèle PBPK développé grâce à l'ensemble de ces données sera intégré dans une plateforme opensource (PK-Sim), déjà très utilisée dans le cadre du MIDD pour les petites molécules et les anticorps, grâce à l'implication de la société EsqLabs et de la communauté OSP (Open Systems Pharmacology).

Attente de la part du CSP

Le projet doit être présenté au CSP pour qu'il l'évalue. Hormis, la question de la validation du modèle, il s'agira surtout d'étudier comment faire avancer ce projet de manière à améliorer le développement des nanomédicaments, dans l'intérêt des patients.

Discussion / échanges

Des questions relatives au ciblage du nanovecteur et au choix du vecteur parmi la multitude de vecteurs ont été soulevées.

Le CSP considère qu'il s'agit d'une réflexion d'ordre général qui consistera dans un premier temps à agréger toutes les données disponibles jusqu'ici puis à en générer d'autres plus spécifiques pour accroître la compréhension des mécanismes de la PK des nanomédicaments et de leur dépendance vis-à-vis de leurs caractéristiques. L'apport du modèle PBPK adapté aux nanomédicaments sera bénéfique pour anticiper et améliorer l'efficacité de nouveaux nanomédicaments.

IV. Projet MAGIC

Numéro/type/nom du dossier	Suivi d'avancement du projet MAGIC du PEPR MEDOoC (Programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) exploratoire <i>Organes et organoïdes sur puces</i> (MED-OOC)
Laboratoire(s)	CEA
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Marie-Line COSNIER

Présentation du dossier

Objectif

L'objectif du projet ciblé MAGIC du PEPR MEDOOC est de concevoir, réaliser et valider un avatar biologique de l'interaction entre les îlots pancréatiques greffés et les cellules immunitaires issues du patient reposant sur des puces microfluidiques. Le projet a débuté en fin d'année 2024.

Contexte

Les détails du système à développer sont en cours de définition. Il devra permettre de mieux gérer le suivi médical des patients diabétiques de type 1 avec des îlots transplantés. Le but est d'avoir un modèle et des données qui permettraient d'avoir des valeurs définies à partir d'un nouvel outil prédictif personnalisé qui sera complémentaire des analyses médicales actuelles. 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.

Les 2 défis techniques majeurs sont :

- La cryoconservation d'une partie des îlots greffés au patient pour former une biobanque. Ils devront pouvoir être conservés puis décongelés pour être injectés dans une puce microfluidique où ils seront maintenus en vie.
- Le recueil des bons paramètres issus des études réalisées sur le nouveau modèle qui permettront de donner au clinicien des données pertinentes pour définir un score d'auto-immunité complémentaire aux analyses médicales réalisées.

Aspect réglementaire et protocole de suivi des patients

A ce stade, les démarches réglementaires sont menées par le CHUGA (CHU de Grenoble). Le protocole de l'essai clinique de prélèvement des îlots pour cette recherche est en cours de dépôt à l'agence de biomédecine. Le protocole de greffe sera classique. Aucune intervention spécifique ne devra être supportée par le patient. Par exemple, les prélèvements sanguins seront réalisés dans la routine de soin. Il n'y aura pas de gestes spécifiques ici.

A l'issu du projet, si ce modèle a démontré son utilité pour améliorer le suivi de la greffe et mieux prédire le risque de rejet, il pourra être proposé en routine clinique.

Le projet va durer environ 5 ans. Cette démarche réglementaire qui sera décidée en fin de projet doit être anticipée au mieux.

Attente de la part du CSP

Il s'agit d'étudier les pistes et orientations pouvant mener à l'obtention et à l'utilisation du système à plus large échelle.

Discussion / échanges

La question des donneurs a été abordée et plus particulièrement de l'isolement des îlots et des pertes de greffons. La réflexion est poussée sur le fait de savoir s'il est possible d'intervenir en amont de la greffe pour prévenir le rejet dans un modèle animal. S'appuyer sur l'expérience du réseau Ribbon est une piste à envisager pour bénéficier de leur expérience dans la cryoconservation qui reste un défi technique essentiel dans le développement et l'amélioration du système de puce microfluidique.

V. Restitution Workshop Biovalley

Numéro/type/nom du dossier	«Flash» sur les événements scientifiques : Workshop Biovalley 3 avril 2025 : - Filière Française F3OCI : avancées des groupes de travail - Exemple de stratégie de médecine personnalisée utilisant des PDO («Patient Derived Organoids»), la microfluidique et l'intelligence artificielle. - PEPR MED-OoC (Programmes et équipements prioritaires de recherche) : concept général.
Laboratoire(s)	ANSM, CEA
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Paul HOUETO, Marie-Line COSNIER, Nicole PETITCOLLOT

Présentation du dossier

Contexte général

Une restitution de quelques thématiques présentées lors du Workshop de Biovalley du 3 avril 2025 a été faite dans le cadre de ce CSP. Les thèmes présentés sont les suivants :

➤ **Filière Française F3OCI : avancées des groupes de travail**

Il s'agit de la structuration de la filière française des organoïdes et organes sur puce (F3OCI ou «French organoids & organs on Chip Initiative»).

Depuis le 27 novembre 2023, les nouveaux modèles *in vitro* organoïdes et organes sur puce ont été intégrés dans le projet 14 «Dynamiser et structurer la filière de la recherche préclinique et clinique en France» du nouveau contrat du Comité Stratégique de la Filière «Industries et Technologies de Santé» (CFS-ITS). Le CFS-ITS vise à promouvoir le développement et la compétitivité de la filière industrielle de la santé en France.

Le but de la F3OCI est de structurer les forces vives de la nation dans ce domaine pour assurer à la France la position de précurseur. Le succès de l'initiative sera mesuré par :

- La création d'emploi
- La mise à disposition accrue de matériel industrialisé
- L'augmentation des collaborations public/privé
- L'émergence d'un cadre de qualification des organes sur puce
- Le renforcement de l'expertise à l'échelle internationale
- Le renforcement de la souveraineté française.

Différents groupes de travail sont envisagés autour d'un plan d'action collectif à savoir :

- Identifier et référencer les acteurs en France via une cartographie avec différents axes de maturité (système, biologie et usage) et un annuaire en ligne ;
- Créer un panorama de projets existants, définir des axes de maturité et établir la feuille de route des projets pilotes ;
- Identifier avec les agences réglementaires les contraintes et enjeux liés aux nouvelles innovations ;
- Rassembler les acteurs de la communauté d'industriels et d'académiques au travers d'actions d'animation (workshop, webinaire...) ;
- Identifier des besoins de formation (formation initiale/Master, école thématique, journée formation, INSERM, CNRS) ;
- Identifier les ressources, l'expression des besoins, des freins et des actions à mener en rapport avec l'accès aux cellules souches et organoïdes (réseau nationale RIBBON, plateforme de production et de biobanques d'organoïdes).

➤ **Exemple de stratégie de médecine personnalisée utilisant des PDO («Patient Derived Organoids»), la microfluidique et l'intelligence artificielle.**

Le cancer aujourd'hui ne doit plus être considéré comme une seule maladie mais comme une multitude de maladies rares différentes. Cela représente un challenge pour le développement de médicaments et de stratégies thérapeutiques efficaces.

Ceux-ci doivent de plus être adaptés à la singularité de chaque patient.

Dans ce contexte, une société spécialisée dans le développement d'avatars de tumeurs propose une stratégie de médecine personnalisée utilisant des PDO (Patient Derived Organoids), la microfluidique et l'intelligence artificielle. Elle a pu démontrer la validité clinique de leur approche en corrélant leurs résultats «*in vitro*» prédictifs de la réponse des patients aux observations cliniques réelles.

La stratégie de cette startup et ses perspectives illustrent l'utilité clinique et la possibilité de réponse à des besoins cliniques non satisfaits grâce aux organoïdes et organe sur puce.

➤ **PEPR MED-OoC (Programmes et équipements prioritaires de recherche) : concept général.**

Le PEPR MED-OoC, présenté le 29 avril 2024 (Programmes et équipements prioritaires de recherche, France 2030) est piloté par le CEA, l'INSERM et le CNRS, en partenariat avec les :

- Université Paris Sciences Lettres (PSL)
- Université Grenoble-Alpes (UGA)
- Université de Technologie de Compiègne (UTC)
- Université Toulouse III-Paul Sabatier (UT3)

La durée de ce programme est de six ans et doté de 48 millions d'euros.

Le PEPR a pour objectif de favoriser l'émergence d'une nouvelle génération d'OoC autour de 3 défis principaux :

- les «jumeaux cliniques» élaborés à partir de cellules de patients, pour la médecine personnalisée ;
- les puces multi-organes ou des organes sur puces multi-fonctionnels (dits «organoïdes-sur-puces») ;
- les puces à capteurs multiples «multi-sensing chips» permettant de mesurer divers paramètres (chimiques, physiques, etc.).

Parmi les principaux éléments financés par ce programme figurent :

- 4 projets ciblés : MAGIC, TME On Chip, o MSY-OOC, EnVie,
- un appel à projets ouvert,
- un déploiement de plateformes en milieu hospitalier (« Open Translational Centers »), ainsi que des programmes de formation.

VI. Echanges avec les experts sur les travaux futurs

Numéro/type/nom du dossier	Echanges avec les experts sur les travaux futurs
Laboratoire(s)	CSP
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Tous

Avant d'amorcer un échange avec les experts sur les travaux futurs, une restitution de quelques thèmes présentés lors du congrès MPS qui a eu lieu à Bruxelles du 9 au 13 juin 2025 a été faite. Il s'agit plus particulièrement des questions relatives aux éventuelles exigences réglementaires (qualification, contexte d'utilisation...). La mise en place de ces exigences réglementaires nécessite une communication étroite entre les développeurs/fournisseurs, des industriels et des régulateurs. Des actions comme les essais circulaires (transférabilité) entre différents pays (exemple : USA, Allemagne, Chine, Singapour) et pour un même dispositif microfluidique sont menées pour asseoir un socle réglementaire commun. En Chine, des initiatives de structuration de filière OoCs sont en train de se mettre en place.

Discussion / échanges

Fort des avancées dans le domaine de la structuration de filières OoC et du contexte d'utilisation dans une logique réglementaire, la réflexion est portée sur la nécessité de se mettre au diapason de toutes les actions menées et de constituer une veille scientifique qui se mettra à jour continuellement. Cette

démarche qui sera à définir dans ses modalités pratiques permettra d'anticiper et se préparer à l'arrivée un jour de données OoCs dans les dossiers d'AMM.

Conclusions du CSP

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

- Le modèle PBPK adapté aux nanomédicaments sera bénéfique pour anticiper et améliorer l'efficacité de nouveaux nanomédicaments.
- En ce qui concerne le projet «Ilots de Langherans et organes sur puce», une question fondamentale dans l'avancée de ce projet concerne la cryoconservation du matériel biologique. Un appel est lancé à cet égard et toute solution serait la bienvenue.
- Une veille scientifique autour de la question réglementaire est nécessaire pour anticiper l'instruction de dossiers comportant des données OoCs.

Question posée : faut-il suivre les avancées réglementaires dans le domaine OoC ?

La question est pertinente et requiert une veille scientifique qui sera régulièrement mise à jour pour anticiper l'évaluation des données relatives aux OoC dans les dossiers.

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

