

Quel futur pour le cadre juridique des tissus et des organes destinés à la transplantation ? Le cas des organoïdes

Adrien Bottacci¹ et Aurélie Mahalatchimy²

¹Doctorant en droit, UMR 7318 DICE CERIC, CNRS-Aix-Marseille Univ.-Univ. de Pau et des Pays de l'Adour-Univ. de Toulon et du Var ; et UMR 7268 ADES CDSA

²Chargée de Recherche CNRS, UMR 7318 DICE CERIC, CNRS-Aix-Marseille Univ.-Univ. de Pau et des Pays de l'Adour-Univ. de Toulon et du Var, Aix-en-Provence

Projet ANR
Organact



Faculté de Droit et
de Science Politique
Aix-Marseille Université

CDSA
Centre de droit de la santé.

ADES | UMR
7268



Le cadre juridique des organes

Organes – I. Sources et définitions

Sources principales

- **Code de la santé publique (CSP)**, Partie législative, Première partie, Livre II, Titre 1er : Principes généraux et Titre III : Organes
- **Directive 2010/45/UE** du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation

Définitions

- **France** : Définition par liste :
 - Opérations *post mortem* concernent les organes (foie, reins, cœur, poumons, pancréas, intestins) et les tissus (cornées, peau, vaisseaux, valves, os, tendons, cartilages)
- **Union européenne (UE)** : Définition d'organe à l'article 3 de la Directive 2010/45/UE :
 - *h) «organe», une partie différenciée du corps humain, constituée de différents tissus, qui maintient, de façon largement autonome, sa structure, sa vascularisation et sa capacité à exercer des fonctions physiologiques; une partie d'organe est également considérée comme un organe si elle est destinée à être utilisée aux mêmes fins que l'organe entier dans le corps humain, les critères de structure et de vascularisation étant maintenus*

Organes – II. Dispositions générales

Régime marqué par des impératifs de sécurité et qualité

- **Gratuité** du don, volontaire, **consentement** obligatoire qui peut être présumé – et qui l’est en France– (art. 14 dir ; art. L1211-2 et s. CSP, art. L1232-1 CSP).
- Dispositions spécifiques pour les **enfants et majeurs protégés**
- Attribution de la greffe conformément aux **exigences d'équité**
- **Données minimales**, âge, poids, historique médical du donneur etc. (art. 7 dir et arrêté du 14 mai 2010)
- Exigences de **transport**, obligation **d'identification** et **d'étiquetage** (art. 8 dir et arrêté du 14 mai 2010)
- **Traçabilité** de tous les organes, du donneur jusqu'au receveur et vice-versa, pendant au moins 30 ans (art. 10 dir ; arrêté du 14 mai 2010 et art. R1234-2 CSP)
- Système de **surveillance des incidents ou réactions indésirables graves – biovigilance** – (art. 11 dir ; arts. L1211-7 et R1211-29 à R1211-39 CSP)
- Conditions **d'importation et exportation** d'organes différentes selon la finalité de l'opération (arts. L. 1235-1 et R. 1235-1 et s. CSP)
- **Echange régulier d'informations entre autorités compétentes** via le réseau mis en place par la Commission européenne (arts. 18 et 19 dir ; Directive d'exécution 2012/25/UE du 9 octobre 2012 ; art. R1418-5 CSP)

Organes – III. Coopération européenne



Directive d'exécution 2012/25/UE du 9 octobre 2012

Informations à transmettre concernant la caractérisation de l'organe et du donneur (art. 5), celles visant à assurer la traçabilité des organes (art. 6) et notification des incidents et réactions indésirables graves entre Etats membres (art. 7).



Collaboration de la Commission européenne, l'EDQM et l'ECDC sur des orientations pratiques

EDQM :

Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation – 8th Edition. (2022).

ECDC :

Plans de preparation (Ebola, Hepatite A, Virus du Nil occidental, Zika).



Rapports périodiques et déclarations communes des autorités nationales compétentes

Commission:

Rapport sur la mise en œuvre de la directive 2010/53/UE du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation (Novembre 2022)

European Union National Competent Authorities on Organ donation and transplantation :

“Organ Donation and Transplantation and the COVID-19 Pandemic.” (Juin 2020)

“Statement on a Proposed Concept of Global Kidney Exchange,” (Mai 2018)

Organes – IV. Prélèvement sur une personne vivante ou décédée

Personne vivante – Chapitre Ier

- Intérêt **thérapeutique** direct d'un receveur (art. L. 1231-1)
- Receveur appartenant à un **groupe essentiellement familial** ou partageant un **lien affectif** étroit et stable depuis au moins deux ans (art. L. 1231-1).
- **Formalismes** entourant le consentement
 - Consentement préalable, exprès, éclairé (art. L. 1211-2) et librement révocable (art. L. 1231-1)
 - Information « des risques et conséquences éventuelles » (art. L.1231-1, alinéa 4)
 - Devant le président du tribunal judiciaire ou magistrat désigné (art. L. 1231-1)
- **Don croisé** d'organes (art. L. 1231-1)

Personne décédée – Chapitre II

- A des fins **thérapeutiques ou scientifiques** (Article L. 1232-1)
- Constat préalable de décès (art. L. 1232-1)
- **Présomption de consentement** pour les personnes décédées. Refus peut être exprimé par tout moyen, notamment par l'inscription sur un registre national automatisé (Article L. 1232-1, al. 3)

Le cadre juridique des Médicaments de thérapie innovante (MTI)

MTI – I. Sources et définitions

Règlement (CE) n°1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les MTI

- *lex specialis* au régime des médicaments en DUE
- Suppose une **manipulation substantielle** ou une **utilisation non-homologue** de tissus et cellules, l'échelle de **production industrielle** étant un critère de l'application du droit de l'Union relatif au médicament.
- Médicaments de thérapie innovante (MTI)
 - Médicaments de thérapie génique
 - Médicaments de thérapie cellulaire
 - Produits issus de l'ingénierie tissulaire
 - Médicaments combinés de thérapie innovante (Dispositifs médicaux associés à l'un de ceux-ci)

MTI – II. Dispositions générales

- “Comité des thérapies innovantes” (CTI, *CAT en anglais*) qui étudie les demandes d’AMM et réalise la **classification des produits** (Chapitre 7)
- Délivrance de l’AMM par le comité des médicaments à usage humain, fondé sur l’avis du CTI, et **valable pour toute l’Europe**
- Règles **d’étiquetage** et de **conditionnement** (Annexe III)
- **Traçabilité de chaque produit**, des matières premières, depuis leur origine jusqu’à leur destination finale, en passant par les étapes de conditionnement, stockage et distribution (art. 15)
- **Traçabilité des patients** et du produit final utilisé (art. 15)
- Mesures correctrices en cas **d’effets indésirables** (art. 14)

MTI – III. Préparation ponctuelle

« Exemption hospitalière » prévue par le règlement MTI

- Art. 28 dir ; C. santé publ., art. L. 4211-9-1
- MTI préparé de façon ponctuelle (MTI-PP), sans production industrielle
- Selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé
- Obligations de qualité, de traçabilité et de pharmacovigilance équivalentes au MTI

MTI – IV. Cycle de vie du produit

T&C utilisés à des fins thérapeutiques:
don, obtention, contrôle,
transformation, conservation,
stockage, distribution

- Directives 2004/23/CE et suivantes, futur Règlement SoHO

Essais cliniques

- Directives 2001/20/CE, 2005/28/CE et Règlement (UE) n° 536/2014

Fabrication

- Directive de la Commission 2017/1572, Règlement délégué 2017/1569

Mise sur le marché,
commercialisation et suivi

- Directive 2001/83/CE, Règlements (CE) n° 726/2004 et (CE) n° 1394/2007

Brevetabilité

- Directive 98/44/CE

Transparence des mesures de
fixation du prix et leur inclusion
dans le champ d'application des
systèmes d'assurance maladie

- Directive 89/105/CEE

Evaluation des technologies
de santé

- Règlement 2021/2282

Définition et cadre juridique des organoïdes

Organoïdes – I. Définitions

Organact

Les organoïdes (terme signifiant « qui ressemble à un organe ») sont des « structures tissulaires tridimensionnelles qui s'auto-organisent et récapitulent certains aspects complexes des organes modélisés » (Rossi et al. 2019). Ils sont définis par trois caractéristiques complémentaires : « (1) Les cellules s'auto-organisent in vitro en une structure tridimensionnelle caractéristique de l'organe in vivo, (2) la structure résultante est constituée de multiples cellules présentes dans cet organe particulier et (3) les cellules exécutent au moins certaines des fonctions qu'elles exercent normalement dans cet organe » (Boers et al. 2018).

Organoïdes – I. Définitions

Dans la littérature – Définitions scientifiques et techniques

- « Les organoïdes sont de **petites structures tridimensionnelles** dérivées de cellules souches pluripotentes induites (iPS). Ces structures **s’auto-organisent** en reproduisant en partie l’architecture d’un organe. Cette organisation spatiale induite à partir de quelques contraintes physiques permet aux cellules de se différencier et d’acquérir **différents états fonctionnels typiques de l’organe** » (Chneiweiss, 2020)
- “A collection of organ-specific cell types that develops from stem cells or organ progenitors and self-organizes through **cell sorting** [*tri cellulaire*] and spatially restricted **lineage commitment** [*engagement dans un lignage*] in a manner similar to in vivo” (Lancaster & Knoblich 2014)
- “A three-dimensional assembly that contains cells of more than one type, arranged with **realistic histology** [*histologie réaliste*], at least at the micro-scale” (Davies 2018)
- “We define an MPS [**microphysiological system** – *système microphysiologique*] as a complex cell culture model, which mimics an organ, or defined parts of an organ, in aspects of structure and function.” ; “**organ-on-chip MPS** [*organe sur puce*] typically depend on a flow of medium (microfluidics), while **free-floating MPS** [*MPS en suspension*] are surrounded by or placed on top of medium either under static or dynamic (shaking or rocking) conditions” ; “organotypic culture, [...] include organ slices, whole organ cultures and cultures of primary cells (even with mixed cell populations)”. (ALTEX 2018)

Organoïdes – I. Définitions

Projet Hybrida – Typologie par l'éthique

“**Organoids** are a family of entities that manifest the spatial organization of the early organ (vs. simpler in vitro 3D constructs such as spheroids) and that are used as models of development for basic research in embryology and disease modeling.”

“The first kind of entity that we can envision is **bioartificial organs**. The long-term goal (only a vision at this point) would be to supply organs (or parts of organs) for transplants, in strong contrast with current organoids, which function rather as models of development for disease modeling, drug screening, and so on. The way biomedical research would be able to provide such “spare parts” [*pièces détachées*] should of course be the matter of a bioethics debate in the years to come. In this regard, it is important not to conflate issues and interpret all organoids (mostly, models of development) through the prism of regenerative medicine.”

Organoïdes – I. Définitions

Des indices en DUE

- Pas de mention des organoïdes dans les consultations publiques SoHO
- Joint Research Centre (contexte de « 3R »)
- Propositions de Règlement et de Directive de réforme du régime de droit pharmaceutique de l'UE :

Les organoïdes appartiennent aux **systèmes microphysiologiques** (MPS) qui peuvent être utilisés comme **nouvelles approches méthodologiques** (*New approach methodologies – NAMs*) :

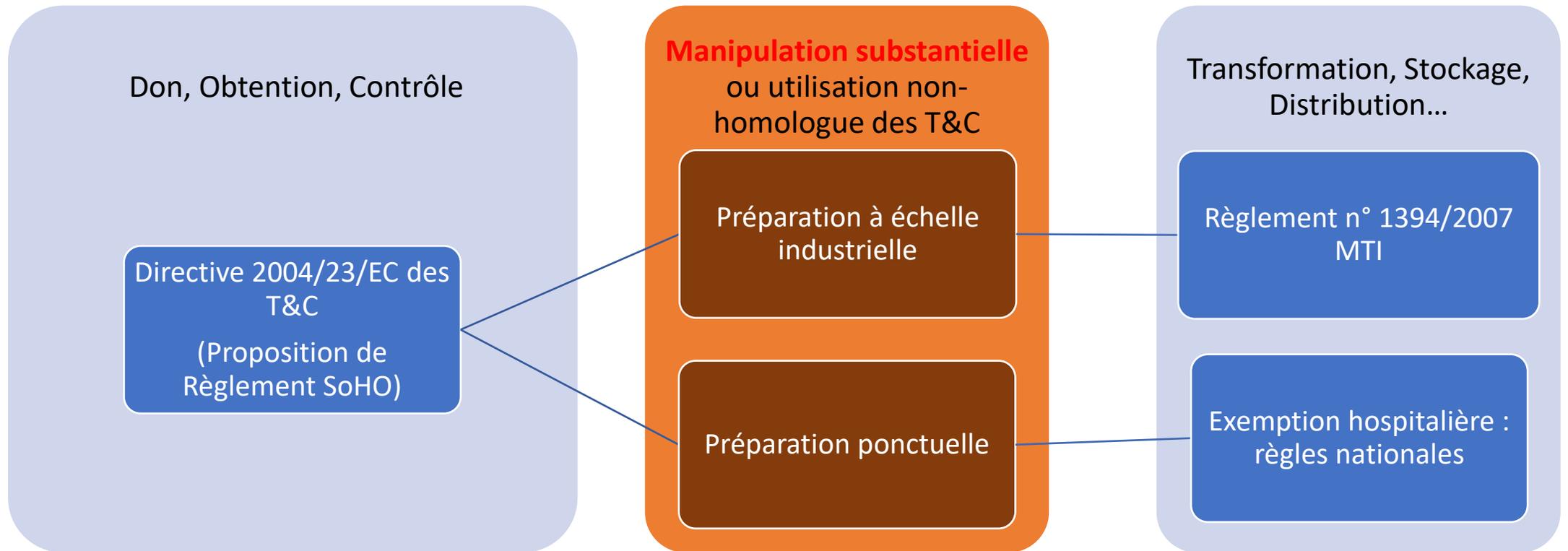
“These can include but are not limited to: in vitro models, such as microphysiological systems including organ-on-chips, (2D and 3D) cell culture models, organoids and human stem cells-based models; in silico tools or read-across models.”

→ D'abord vus comme des modèles pré-cliniques plutôt que comme des technologies de médecine clinique

Pas de définition spécifique en DF

- Application du régime des éléments du corps humain

Organoïdes – II. Encadrement légal le plus probable en DUE



Organoïdes – III. Encadrement en droit français



« Préparations de thérapie cellulaire humaine »

Régimes des droits fondamentaux:

accès conditionné au
consentement de la
personne, son anonymat
et la gratuité du don,
utilisation confidentielle
et non-commercialisée,
non brevetabilité



« Médicaments de thérapie innovante »

Règles du marché:

libre circulation, fixation
d'un prix, appropriation,
cession,
commercialisation,
brevetabilité



Réintégration au régime de la personne

Le produit est-il encore
identifiable dans le corps?
Non → ex: thérapies
cellulaires autologues
Oui → ex : contient un
dispositif médical

Même s'il reste
identifiable
→ « affectation de la
chose au service de la
personne »

Organoïdes – IV. Applicabilité du régime des organes

Interprétation constructive de l'article 3 de la Directive 2010/45/UE :

h) «organe», une partie différenciée du corps humain, constituée de différents tissus, qui maintient, de façon largement autonome, sa structure, sa vascularisation et sa capacité à exercer des fonctions physiologiques; une partie d'organe est également considérée comme un organe si elle est destinée à être utilisée aux mêmes fins que l'organe entier dans le corps humain, les critères de structure et de vascularisation étant maintenus

Organoïdes – V. MTI, organe ou organoïde?

Quel régime appliquer, celui des organes, celui des MTI ou un nouveau régime propre aux organoïdes ?

- Points communs
 - Impératifs de **qualité** et de **sécurité**
 - **Protection des donneurs**, don volontaire, anonyme et gratuit, protection des données
 - **Caractérisation** du produit et données minimales
 - Approche basée sur le **risque**, balance risques-bénéfices (MTI comporte des risques spécifiques)
 - Obligation de **traçabilité** et **d'étiquetage** (MTI traçabilité depuis plusieurs sources)
 - **Biovigilance**
- Différences
 - **AMM** pour les MTI contrairement aux organes
 - Usage potentiellement **autologue**
 - **Prélèvement** sur le donneur vivant beaucoup **moins invasif**
 - **Acheminement du produit** au patient
 - **Echanges d'informations** réguliers entre EM et la Commission pour les organes
 - **Autorisation** des centres de transplantations

Du laboratoire au
chevet du patient :
défis éthiques et
juridiques



Défis éthiques et juridiques – I. Premiers essais en humain

Early-Phase Clinical Trials of Bio-Artificial Organ Technology: A Systematic Review of Ethical Issues

Dide de Jongh^{1,2*}, Emma K. Massey¹, Antonia J. Cronin^{3,4}, Maartje H. N. Schermer², Eline M. Bunnik² and the VANGUARD Consortium[†]

Provenance des cellules

- Xénogéniques, autologues, allogéniques, manipulées ou modifiées génétiquement

Evaluation risques-bénéfices

- Bénéfices : valeur sociale et scientifique / valeur individuelle **potentielle**
- Risques : procédure irréversible, variabilité du produit, effets à long terme etc.

Sélection des patients

- Individus sains, à risque, en stade précoce, en stade avancé ou terminal, enfants
- **Intérêt thérapeutique du patient** : Thérapies alternatives? Besoins de santé non satisfaits?

Conception des essais cliniques

- **Combinaison des premières phases** d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité
- **Inclusion des patients** et développements des mesures d'évaluation

Consentement éclairé

- Eléments procéduraux (bonnes pratiques)
- Eléments substantiels (grands risques, composition du produit, irréversibilité)

Surveillance et responsabilité

- Information publique, **dialogue** interdisciplinaire et avec les associations de personnes malades, publication des résultats négatifs.
- Renforcement de l'**expertise** des Comités de Protection des Personnes

Défis éthiques et juridiques – II. Enjeux globaux et impact social

Organoïdes et promesses thérapeutiques : un potentiel changement de paradigme ?

- Comment réaliser l'évaluation des risques-bénéfices pour le don et l'implantation d'organe lorsque des alternatives apparaissent progressivement ?
- Qu'en est-il pour la balance coût-efficacité ? Quelles thérapies seront priorisées par notre système de santé ?
- Quel est le devenir du régime des organes ?
- Faut-il se préparer à une industrialisation ?
 - Nous dirigerons-nous vers des préparations ponctuelles d'organoïdes autologues, une production industrielle d'organoïdes allogéniques voire une production industrielle d'organoïdes autologues ? Ces méthodes seront-elles combinées ou concurrentes ?
- Quels « *soft impacts* » sociétaux ?

Conclusion

Conclusion

Actuellement

- Contexte de pénurie et d'urgence, attentes thérapeutiques fortes
- Cadre applicable aux organoïdes le plus évident est le régime des MTI
- Paysage normatif complexe et fragmenté qui nuit à la sécurité juridique
- Défis translationnels

Potentiel changement de paradigme

- Potentiels traitements autologues
- Passage à l'échelle industrielle
- Inclusion explicite des organoïdes dans le champ de certaines législations / élaboration de lignes directrices
- Soulagement, voire fin, du contexte de pénurie?



Faculté de Droit et
de Science Politique
Aix-Marseille Université



Centre de droit de la santé.



Merci pour votre attention!

Contacts: adrien.bottacci@univ-amu.fr ; aurelie.mahalatchimy@univ-amu.fr

This work has been supported by ANR-funded Organact (ANR-22-CE41-0012-03)
and I-BioLex projects (ANR-20-CE26-0007-01).