

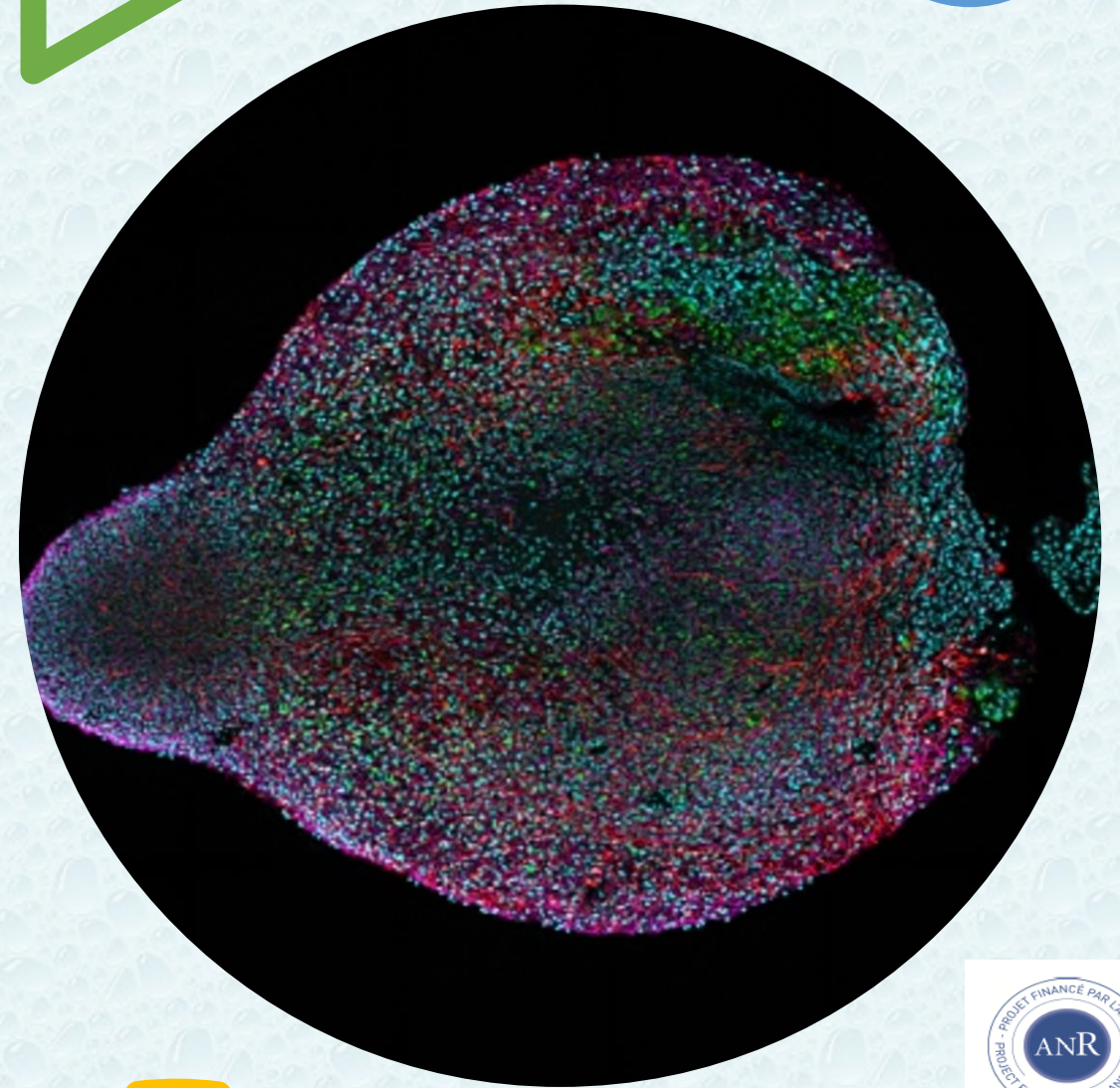
Organoïde cortical (2 mois)

# Les organoïdes en action. Recherche interdisciplinaire en sciences sociales (sociologie, anthropologie, droit)

Fabien Milanovic (sociologue, PBS SupBiotech- LAS)

Baptiste Moutaud (anthropologue, LESC CNRS)

Adrien Bottacci (juriste, doctorant AMU ADES/DICE)



Webinaire du GDR Organoïdes

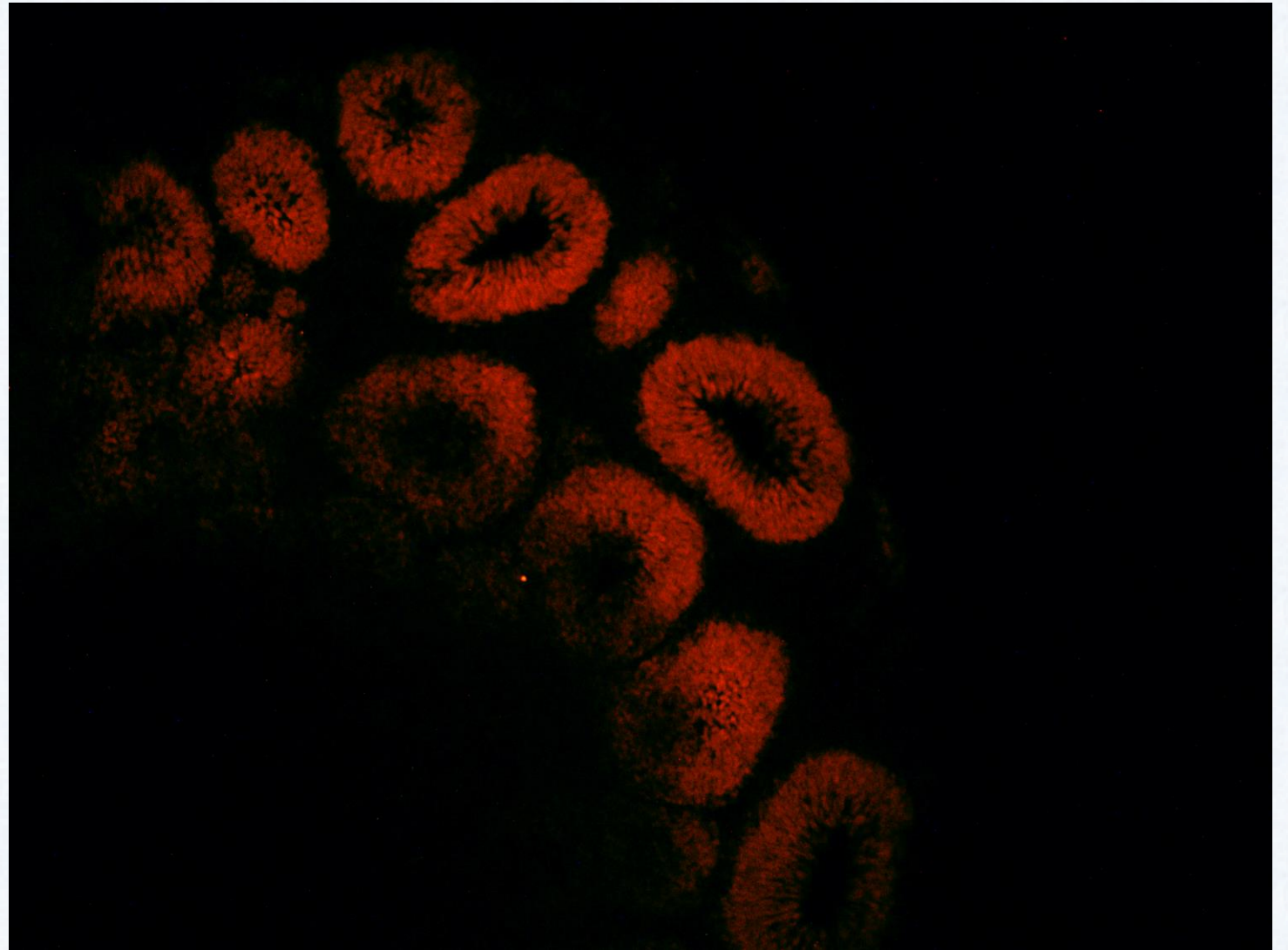
30 juin 2023



# Plan

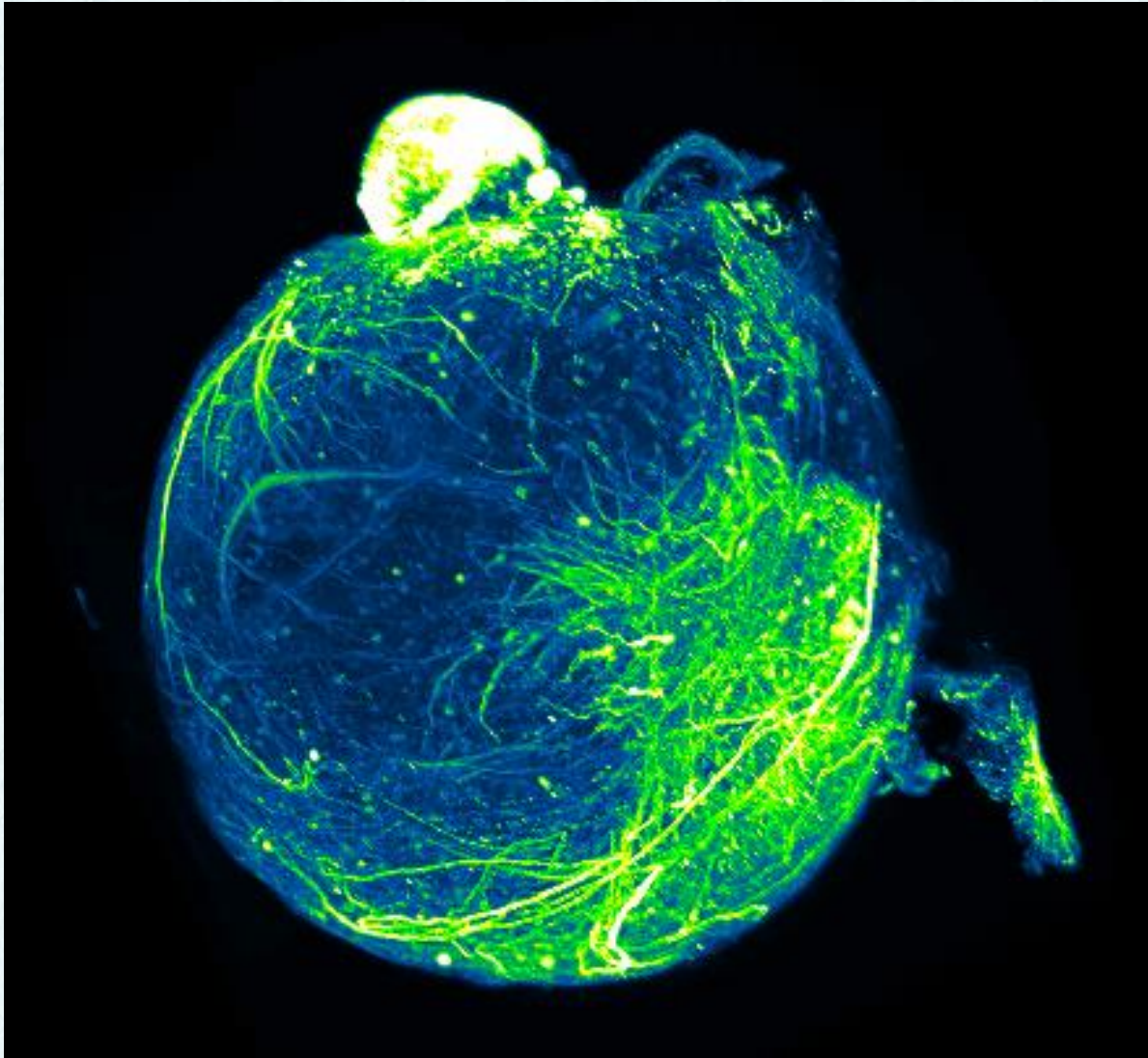
---

- **Partie 1. Présentation globale d'Organact**
- **Partie 2. Enjeux juridiques et encadrement légal des organoïdes**



Organoïde cortical (1 mois)





# Partie 1

Présentation globale du projet

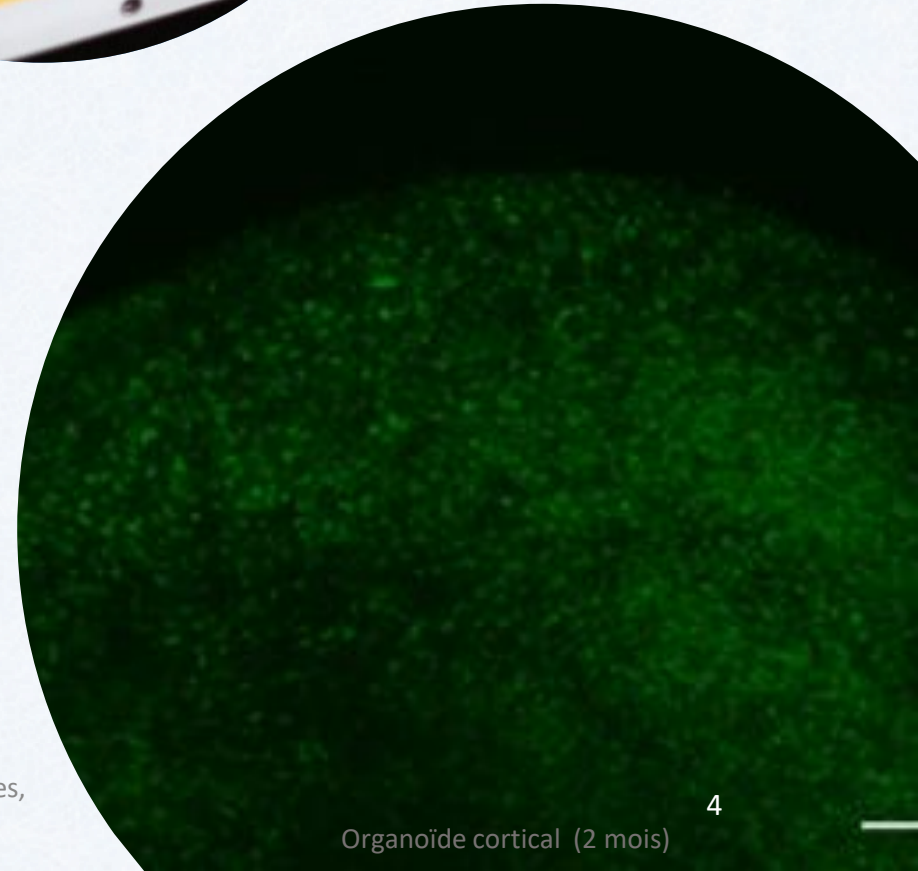
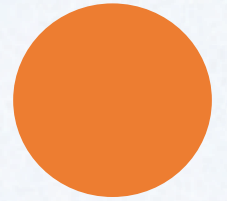
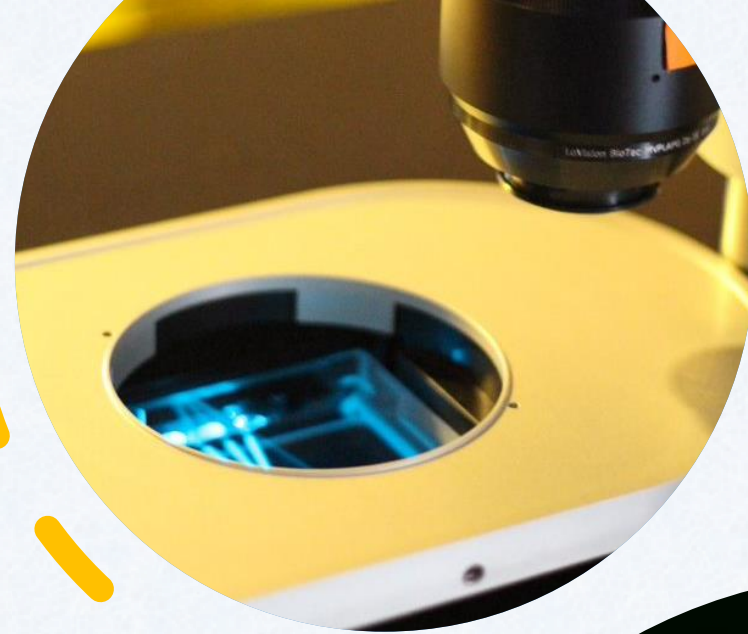
# Les organoïdes en action : Approche interdisciplinaire en sciences sociales

**Organact** : approche interdisciplinaire (sociologie, anthropologie et droit), sur les organoïdes humains et les enjeux qu'ils soulèvent dans leurs utilisations.

- **Financement** ANR (AAPG 2022), débute le 1<sup>er</sup> avril 2023 pour une durée de 42 mois ((ANR 22 CE41 0012 03).

## L'équipe:

- **Fabien Milanovic** (coord.), sociologue, enseignant chercheur SupBiotech (PBS), membre de l'équipe « Anthropologie de la vie » du Laboratoire d'Anthropologie Sociale (LAS, UMR 7130, Collège de France, EHESS, CNRS)
- **Baptiste Moutaud**, anthropologue, chargé de recherche au CNRS, rattaché au Laboratoire d'ethnologie et de sociologie comparative (UMR 7186, Université Paris Nanterre).
- **Aurélie Mahalatchimy**, juriste, chargée de recherche au CNRS (UMR7318 Droits international, comparé, européen, CERIC, Aix-Marseille Université).
- **Adrien Bottacci**, doctorant en droit (financement Organact), AMU ADES/DICE
- **Cécile Vermot**, sociologue, enseignante chercheuse SupBiotech (PBS), chercheuse associée ICM
- **Guyène Nicolas**, juriste, MCF-HDR de Droit Public, AMU, UMR 7268 ADES Centre de Droit de la Santé
- **Un.e doctorant.e et un.e masterant.e** sur les aspects socio-anthropologiques (recrutement en cours)



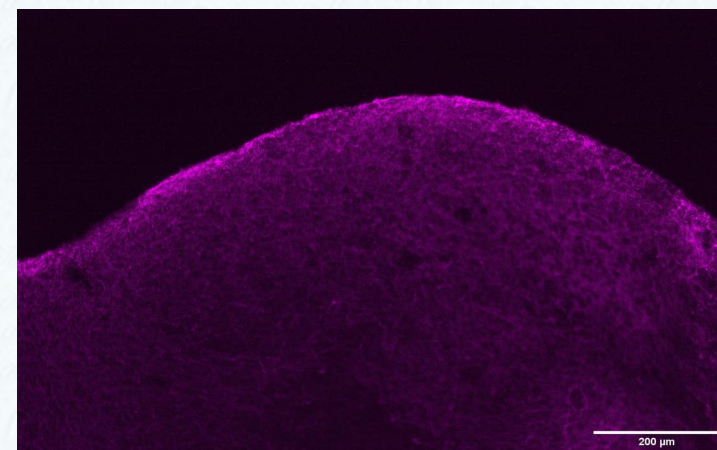
# Contexte et objectifs

## En biomédecine, les organoïdes

- représentent des instruments de connaissances innovants pour la recherche fondamentale, préclinique et clinique;
- s'insèrent dans la logique organisationnelle et intellectuelle de la médecine translationnelle (recherches préclinique et clinique): contribuent à la médecine de précision ;
- font l'objet de recherche en médecine régénératrice;
- sont également appréhendés en recherche expérimentale comme alternative au recours aux animaux de laboratoire.

## Forte hétérogénéité des pratiques et nombreuses promesses technoscientifiques

- Premier objectif : explorer les pratiques biomédicales (soin et recherche) qui s'appuient sur des organoïdes.
- Second objectif : comprendre l'impact des organoïdes sur ces pratiques, en quoi ils les font évoluer.

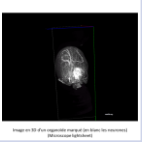


Organoïde cortical (2 mois)

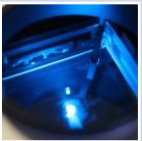


# Questionnement

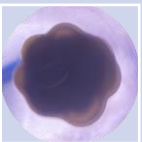
## Les organoïdes: entités mal connues



Ils brouillent les catégories et les qualifications habituelles et sont peu étudiés en SHS (le peu de publications traite des aspects éthiques ; absence de débat législatif).



**Organact : éclairer le travail de régulation de ces entités : comment sont-elles désignées ? Quels pouvoirs leurs sont conférés ? Au sein de quels agencements sont-elles employées ? A quelles régulations donnent-elles lieu ?**



Rendre compte des multiples activités destinées à ordonnancer les pratiques basées sur les organoïdes, et apprécier leur impact sur le système de santé.

# Hypothèses (de travail)

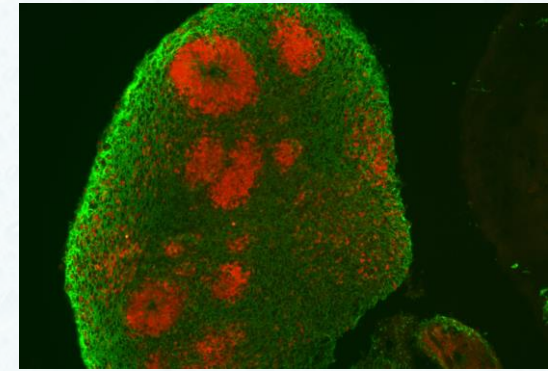
## Hypothèse 1

- Les spécificités et incertitudes relatives aux organoïdes mettent à l'épreuve les cadres existants dans la recherche biomédicale et le système de santé: une part des pratiques qui les mobilisent est cadrée, une autre part les déborde.

## Hypothèse 2

- Les organoïdes suscitent des activités régulatrices distribuées dont notre projet vise à rendre compte

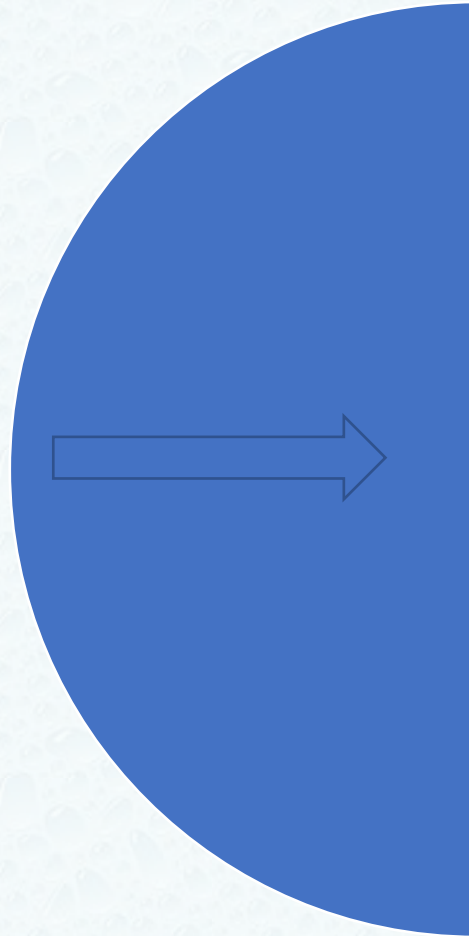
Organact répond à un besoin : analyser les activités régulatrices relatives aux organoïdes humains, sur la base d'études sociologique, anthropologique et juridique dans une approche interdisciplinaire qui permettra d'aborder ces objets nouveaux.



# Méthodologie

## ENQUÊTE DE TERRAIN

- L'enquête de terrain ethnographique consiste à étudier en France quatre cas complémentaires couvrant un continuum de pratiques depuis la recherche fondamentale jusqu'à l'application clinique.
- L'analyse juridique intégrera ces cas et sera complétée par une approche basée sur une exégèse des textes européen et français



*Observations situées* dans des équipes de recherches en biologie, dans des équipes médicales ou dans des plateformes technologiques : décrire leurs activités concrètes et les dispositifs auxquels elles ont recours.

*Entretiens* : générer des discours croisés sur un même lieu (entretiens formels semi-directifs et informels, dans le cours des observations).

Recueil de *documents écrits* : documents utiles à la fois pour préciser des aspects de l'organisation du travail des personnes et pour reconstituer le parcours (institutionnel, juridique, scientifique, médical) des dispositifs étudiés.

**Investir les espaces des laboratoires et des services hospitaliers : y décrire l'enchevêtrement des conceptions du vivant, de l'éthique et des normes juridiques ou cadres normatifs aux pratiques au quotidien**

**Analyse anthropologique et sociologique : objectif de prendre en compte la diversité des états des organoïdes (origines et stades de développement) et leurs trajectoires au sein des pratiques de recherche ou des agencements où ils sont fabriqués et « cultivés ».**



# Les quatre terrains d'enquête

**Cérébroïdes** pour modélisation des maladies neurodégénératives

CEA "CellTechs-Ingénierie de la Pluripotence" (F. Yates, Equipe partenariale Sup'Biotech/CEA, Fontenay)

Plateforme technologique où sont fabriqués et conservés des cérébroïdes. Etude des circulations

**Organoïdes hépatiques** en préclinique et en veille sanitaire

Institut NuMeCan « Nutrition, Métabolismes et Cancer » (B. Clément, U1241 Inserm/Inra/Univ Rennes 1)

Production massive d'organoïdes (fabrication, culture, conservation)

**Organoïdes intestinaux** pour recherches sur la mucoviscidose

Institut Necker Enfants Malades "Mucoviscidose et autres maladies épithéliales respiratoires par défaut de repliement protéique" (I. Sermet-Gaudelus, Inserm U1151)

Conditions de circulation, d'appropriation et de conservation des organoïdes intestinaux issus de malades.

**Gastruloïdes** et morphogénèse du système cardiovasculaire

Centre de Génétique Médicale de Marseille, 'Normal and Pathophysiological Specification of Cardio-Pharyngeal Mesoderm' (F. Lescroart Inserm U1251)

Modèles gastruloïdes animaux et humains: fabrication, utilisation, controverse, émotion

# Trois axes transversaux d'analyse



## STATUTS DES ORGANOÏDES

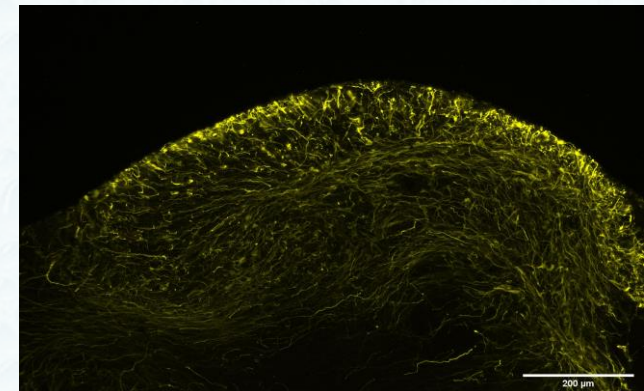
- susceptibles de varier selon plusieurs facteurs : types d'organoïdes; cellules souches employées pour leur fabrication, et finalités de leurs utilisations.
- Variations analysées dans les études de cas identifiées ci-dessus et dans les textes juridiques: accès et utilisation des cellules à l'origine des organoïdes; statut juridique du corps et de ses éléments et produits; confidentialité des données; possibles applications industrielles et commerciales qui en résulteraient

## INDUSTRIALISATION ET MARCHÉ

- Sur le plan de la fabrication, les biologistes cherchent à mieux caractériser les organoïdes et à standardiser les procédures de leur fabrication
- Sur le plan de la conservation, les biobanques occupent une place centrale comme lieux d'agencements inédits d'entités multiples
- Dans ces agencements se reconfigurent les relations santé publique / industriels, biens publics ou communs / biens privés, organisations à but non lucratifs / entreprises et industries pharmaceutiques
- lieux d'où émergent de nouveaux acteurs, de nouvelles pratiques, de nouveaux circuits pour des molécules ou des bio-objets innovants

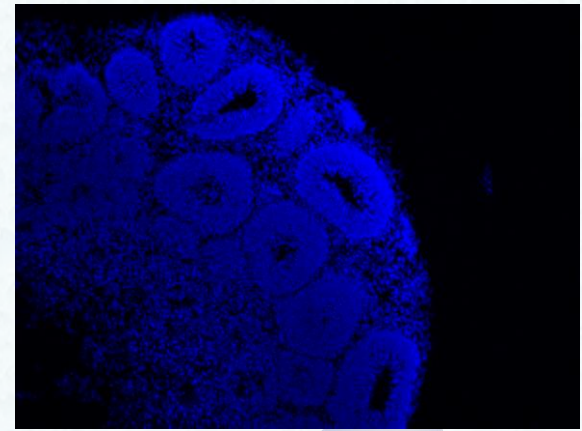
## PROMESSES ET RÉSISTANCES / ORGANOÏDES

- Mise à l'épreuve des scénarii d'avenir dans lesquels s'inscrivent les organoïdes, tel le Plan Innovation santé 2030
- Étude de controverses car, bien que porteurs d'espoirs, les organoïdes suscitent des craintes, voire des formes de résistance à leur développement



Organoïde cortical (2 mois)

# Approcher autrement l'éthique



Organoïde cortical (1 mois)

## Saisir empiriquement l'éthique

- Approche complémentaire d'autres enjeux et d'autres approches: ni normative, ni extérieure aux pratiques, ni méta.
- Se situer à un niveau infra, au niveau des pratiques: faire remonter l'éthique à la surface

## Etudier le travail éthique

- Travail éthique : étude sociale de l'éthique médicale en tant qu'activité pratique. Focaliser sur ce que les gens font, plutôt que sur ce qu'ils pensent qu'ils devraient faire.
- Approche ethnographique : documenter le travail éthique en jeu dans la fabrication et la circulation des organoïdes

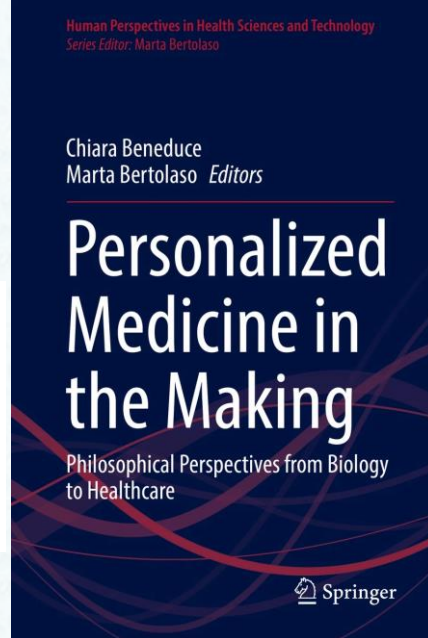


# Organoïdes et médecine personnalisée: une approche ethnographique

## **Patient-derived Organoids in Precision Oncology – Towards a Science *of* and *for* the Individual?**

*Sara Green<sup>1,2</sup>, Mie Seest Dam<sup>2</sup>, and Mette Nordahl Svendsen<sup>2</sup>*

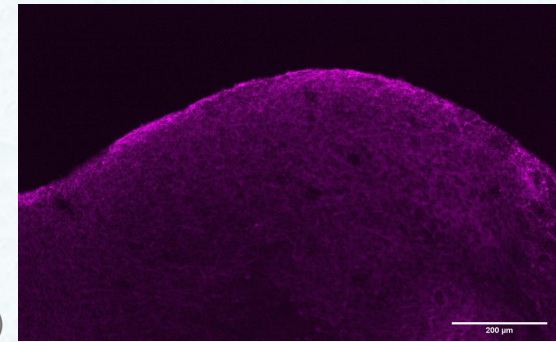
- Une enquête ethnographique en cancérologie dans un laboratoire expérimental et un essai clinique de phase I
- Une perspective « d'éthique de laboratoire » des imbrications des problématiques techniques, méthodologiques, réglementaires, médicales et éthiques
- Les organoïdes comme « avatars » de patients: comment le « personnel » est-il constitué par, et à travers, les nouvelles technologies et pratiques de la médecine personnalisée ?
- Une série d'épreuves émergent dans le projet translationnel : aligner les temporalités, respecter les contraintes méthodologiques des essais, arbitrer entre science et clinique, gérer la rareté, etc.
- La perspective des patients: repenser le personnel et le collectif, recalibrer les promesses



# Interroger les enjeux éthiques sur un plan anthropologique

## Un travail de frontières

- La biologie comme technologie et comment s'imbriquent et se confondent processus techniques et processus biologiques (Franklin 2007, Landecker 2007, Myers 2015).
- Les organoïdes concentrent une multiplicité de points de tensions qui donnent lieu à un travail de frontière où des enjeux éthiques sont prégnants.
- Frontières en jeu: naturel/artificiel, biologique/culturel, normal/pathologique, chose/personne, humain/animal (humain/non-humain), personnel/collectif, animé/inanimé.
- Dans les manipulations des organoïdes, dans les recours aux biotech, dans leur quotidien, en divers lieux d'expression...
- Comment les acteurs les qualifient-ils?, comment redéfinissent-ils les catégories? Comment composent-ils avec les frontières? Avec quels tenants éthiques?
- S'intéresser aux controverses, débats et autres formes de mise en discussion publique (qui comprend les formes de soutien et d'opposition) au regard des organoïdes



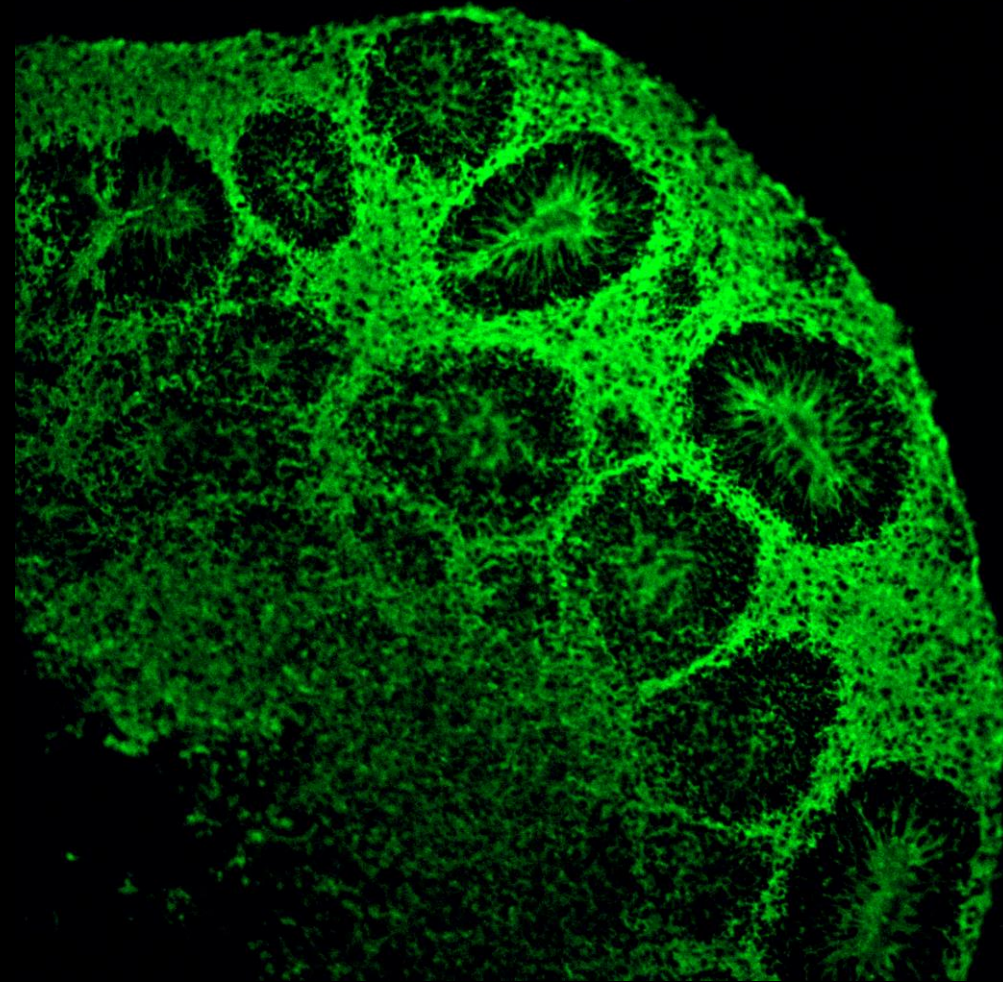




# Partie 2

---

Enjeux juridiques et encadrement  
légal des organoïdes



Organoïde cortical (1 mois)



# Régime des tissus & cellules - Vue d'ensemble des législations applicables au niveau UE

Éléments biologiques	Recherche	Thérapie
Origine humaine	Pour les <b>essais cliniques</b> uniquement: Règlement n°536/2014	Directives (en révision) <ul style="list-style-type: none"><li>- Tissus et cellules: 2004/23/CE</li><li>- Sang et composants sanguins : 2002/98/CE</li></ul>
Origine animale	Directive 2010/63/UE of 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques	Ligne directrice scientifique de l'EMA relative aux <b>médicaments</b> à base de cellules xénogéniques (2009)
Modifié génétiquement	Directive 2009/41/CE du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés	Directive 2001/18/CE du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement

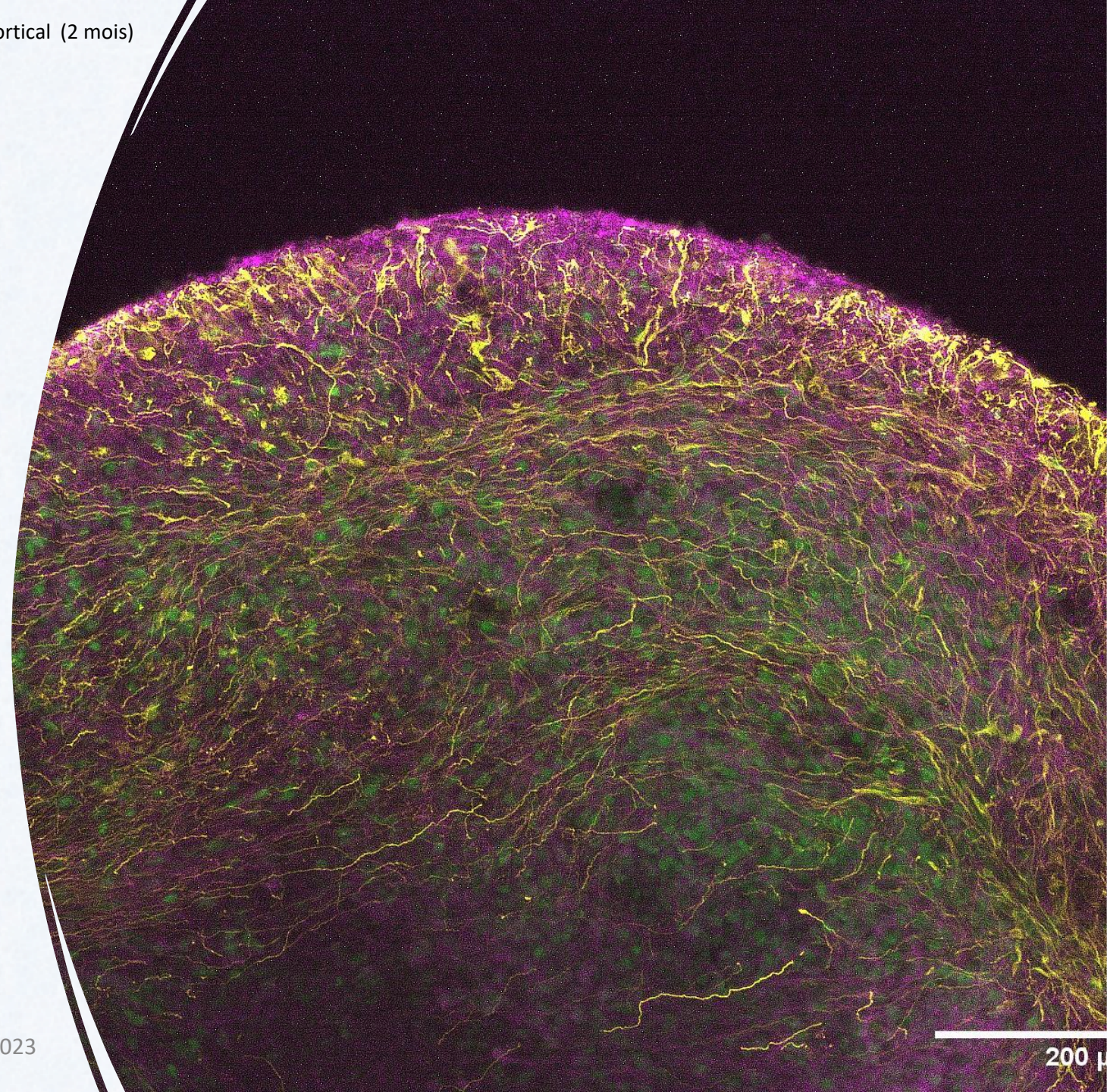


# Régimes juridiques des organoïdes

---

## Usages

- Recherche fondamentale (embryoïdes, organoïdes hépatiques, cérébraux)
- Recherche pré-clinique (organes-sur-puce)
- Médecine (thérapies à base d'organoïdes, potentiels organes bioartificiels)
- Usage industriel et commercial (bioproduction, bio-ordinateurs)





# I. Recherche – Droit français de la recherche sur les éléments du corps humain

---

- **Interdictions générales** (L2151-1 à -4 du Code de la santé publique): clonage, conception d'embryon pour des finalités de recherche par fusion de gamètes ou par clonage, embryon humain chimérique.
- **Embryons humains** (L2151-5) :
  - Régime d'autorisation.
  - Règle des 14 jours après constitution.
  - Recherche qui ne peut être menée sans recourir à des embryons humains.
- **Cellules souches embryonnaires humaines (CESh)** (L2151-6) :
  - Régime de simple déclaration.
  - Cellules obtenues conformément aux dispositions précédentes sur la recherche sur embryons
  - Motifs d'opposition : pas de finalité médicale, pas d'amélioration de la connaissance de la biologie humaine, pertinence scientifique non établie, non-respect des principes énoncés aux arts. 16 à 16-8 du Code civil (CC) et au Titre V et Titre I<sup>er</sup> du livre II 1ere partie du CSP
  - Pour les « cas sensibles » (différenciation en gamètes, obtention de modèles de développement embryonnaire *in vitro*, insertion de cellules dans un embryon animal pour le transférer chez la femelle), il y a une possibilité d'opposition du Directeur Général de l'Agence de biomédecine après avis du conseil d'orientation.
- **Cellules souches pluripotentes induites humaines (IPS)** (L2151-7) :
  - Régime de déclaration préalable pour les « cas sensibles »
  - Motifs d'opposition : arts. du CC et du CSP



# I. Recherche – Application aux organoïdes

---

- **Interdictions générales** pourraient concerner certains usages.
  - Interdiction du **clonage** porte sur « toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée ».
- Quelle est l'origine des cellules employées? Les organoïdes sont constitués de :
  - CSEh → toujours un régime de déclaration préalable.
  - IPS → la déclaration préalable dépendra des « cas sensibles ».
- **Organoïdes gonadaux**
  - Entrent-ils dans les « cas sensibles » ? → a priori, pas de déclaration préalable.
  - S'ils sont capables de produire des gamètes, interdiction de créer des embryons.
- **Modèles de développement embryonnaire**
  - Modèles embryonnaires mentionnés dans les « cas sensibles ». Embryoïdes et gastruloïdes → simple déclaration préalable.
  - Pas d'application de la règle des 14 jours (?)
  - Quel impact sur la recherche sur embryon ?
- **Chimères**
  - Interdiction d'adjonction dans un embryon humain de cellules provenant d'autres espèces.
  - Chimères animales dans les « cas sensibles » → simple déclaration préalable.
  - Certaines situations non-envisagées spécifiquement
- **Organoïdes cérébraux**
  - Pas de disposition spécifique → simple déclaration préalable si à base CSEh, et pas de déclaration requise si à base d'IPS.
- Opposition par le directeur général de l'Agence de biomédecine reste possible, en particulier pour les situations limites futures

# I. Recherche - Définition de l'embryon et des modèles embryonnaires?

---

## Définition de l'embryon

- Pas de définition positive de l'embryon en droit français
- Définition en droit de l'Union, dans le domaine de la brevetabilité:
  - Affaire Brüstle, C-34/10, CJUE, 2011 : « Constituent un embryon humain au sens de l'article 6, paragraphe 2, sous c), de la directive, tout ovule humain dès le stade de la fécondation, tout ovule humain non fécondé dans lequel le noyau d'une cellule humaine mature a été implanté et tout ovule humain non fécondé qui, par voie de parthénogenèse, a été induit à se diviser et à se développer » et qu'il appartient au juge national de se déterminer sur cette question « à la lumière des développements de la science ».
  - Affaire International Stem Cell corporation, C-364/13, CJUE, 2013 : il faut une « capacité intrinsèque de se développer en être humain » pour être envisagé comme embryon humain.

## Application aux modèles embryonnaires

- Considération centrale est la capacité à se développer comme un embryon dans l'hypothèse d'une implantation.
- 2021, lignes directrices de l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR) qui distinguent les modèles embryonnaires intégrés et non intégrés.



# II. Recherche pré-clinique – Principalement du droit souple


---

## **Droit souple au niveau de l'UE**

- Terminologie : MPS (*microphysiological systems*), NAMs (*new approach methodologies*), CIVMs (*complex in vitro models*)
- 2016, Guidelines on the principles of regulatory acceptance of 3Rs testing approaches, EMA
- 2018, Workshop on non-animal approaches in support of medicinal product development with a focus on Microphysiological systems, EMA
- 2021, Survey on CIVMs, EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL ECVAM)
- 2023, 3Rs Working Party meeting report
- 2023, réforme du droit pharmaceutique européen qui mentionne les MPS

## **Droit souple international**

- 2017, “Guidance Document for Describing Non-Guideline In Vitro Test Methods”, Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)
- 2018, “Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP)”, OCDE
- 2019, “Organ-on-chip in development: Towards a roadmap for organs-on-chip”, Alternatives to animal experimentation (ALTEX)



## II. Recherche pré-clinique – Les MPS dans le droit positif européen?

---

### Propositions de Règlement et de Directive réformant le régime de droit pharmaceutique de l'UE

- Les organoïdes sont des **systèmes microphysiologiques (MPS)** qui peuvent être utilisés comme **nouvelles approches méthodologiques (NAMs)** dans un contexte de 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner):

*“non-clinical’ means a study or a test conducted in vitro, in silico, or in chemico, or a non-human in vivo test related to the investigation of the safety and efficacy of a medicinal product. 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.”*

- Pourrait suivre la direction de la FDA, autorisant des mises sur le marché (AMM) sans test sur animaux ?



### III. Médecine – Régime du Médicament de thérapie innovante (MTI)

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

- *Lex specialis* au régime des médicaments en DUE. L'échelle de **production industrielle** d'un produit thérapeutique à usage humain destiné à être mis sur le marché de l'Union, déclenche l'application du droit de l'Union relatif au médicament.
- Le régime MTI suppose une **manipulation substantielle** ou une utilisation non-homologue de tissus et cellules.
- 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)



# III. Médecine – Procédure d'AMM et dispositions du régime MTI

---

- Evaluation unique par l'EMA dans le cadre de la procédure centralisée de demande de mise sur le marché (AMM), **obligatoire pour les MTI**. AMM valable pour toute l'Europe.
- Evaluation scientifique rendue par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) après avis du Comité des thérapies innovantes (CAT).
- L'EMA transmet cet avis favorable ou défavorable à la Commission européenne qui délivrera ou non l'AMM.
- 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)

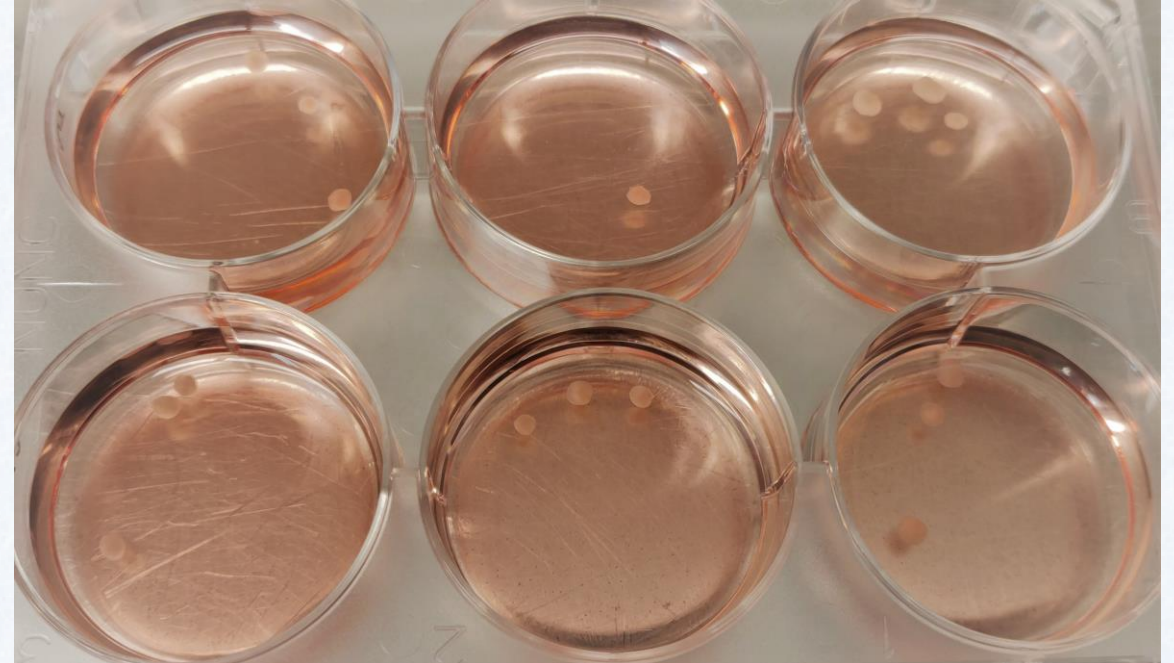


# III. Médecine – Préparation ponctuelle

---

## « Exemption hospitalière » prévue par le règlement MTI

- Art. 28 règ. ; 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 aux MTI



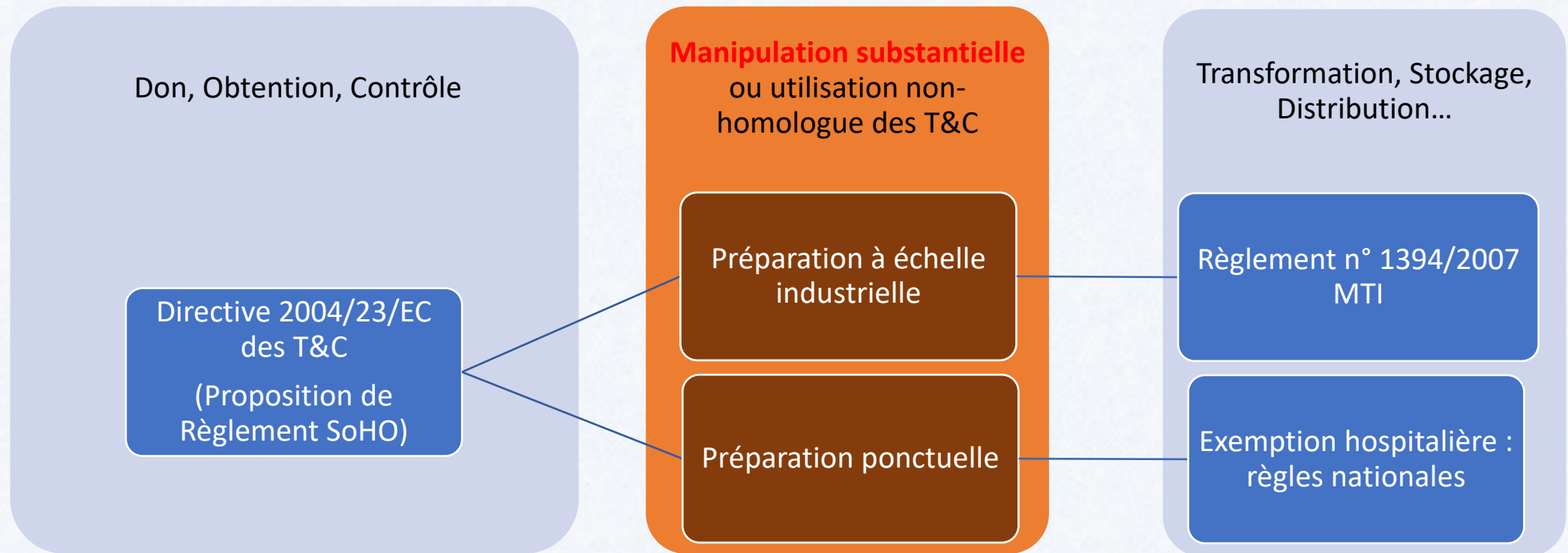
Organoïdes en culture

# III. Médecine – Cycle de vie du produit

T&C utilisés à des fins thérapeutiques: don, obtention, contrôle, transformation, conservation, stockage, distribution	<ul style="list-style-type: none"><li>• Directives 2004/23/CE et suivantes, futur Règlement SoHO</li></ul>
Essais cliniques	<ul style="list-style-type: none"><li>• Directives 2001/20/CE, 2005/28/CE et Règlement (UE) n° 536/2014</li></ul>
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"><li>• Directive de la Commission 2017/1572, Règlement délégué 2017/1569</li></ul>
Mise sur le marché, commercialisation et suivi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Directive 2001/83/CE, Règlements (CE) n° 726/2004 et (CE) n° 1394/2007</li></ul>
Brevetabilité	<ul style="list-style-type: none"><li>• Directive 98/44/CE</li></ul>
Transparence des mesures de fixation du prix et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance maladie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Directive 89/105/CEE</li></ul>
Evaluation des technologies de santé	<ul style="list-style-type: none"><li>• Règlement 2021/2282</li></ul>

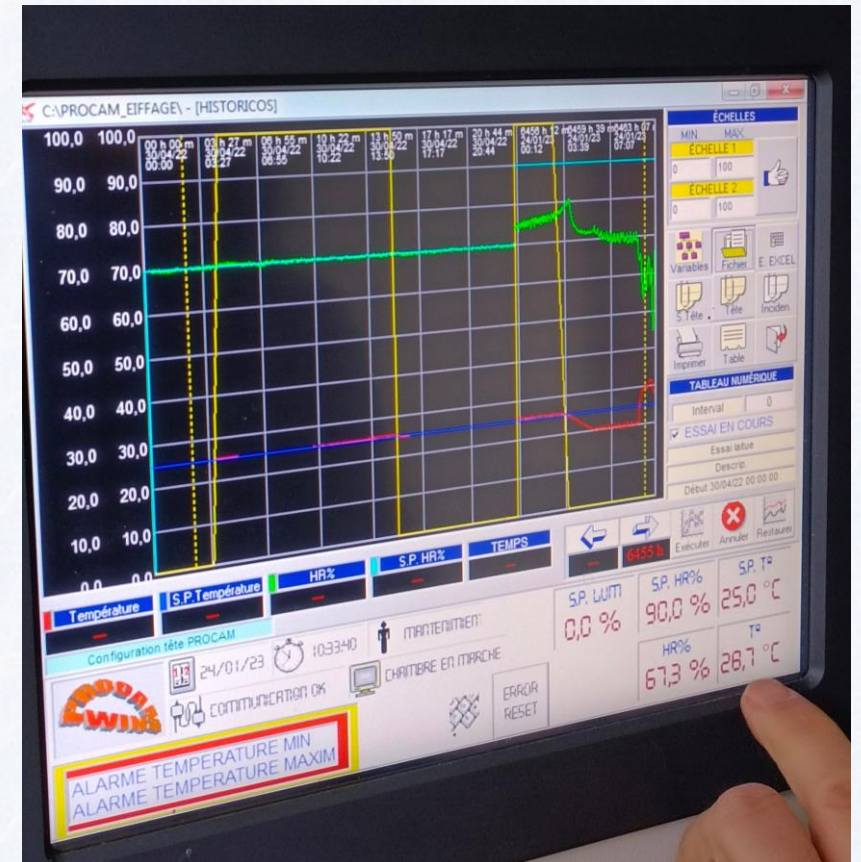


# III. Médecine – Encadrement légal probable des organoïdes thérapeutiques



# Étapes du projet à venir

- Enquête de terrain initiée (organoïdes hépatiques et cérébraux)
- Travail juridique en cours, recrutement doctorant en droit déjà effectué (Adrien)
- Une cartographie du développement des organoïdes en France est prévue: identifier les acteurs (individuels et institutionnels), les sites concernés et les textes de droit applicable, travail en cours
- Suivi de controverses et autres affaires centrées sur les organoïdes (« mini-organes », activité électrophysiologique des cérébroïdes, statuts d'organoïdes, chimères...)





# Merci de votre attention

## Contacts :

- [Fabien.milanovic@supbiotech.fr](mailto:Fabien.milanovic@supbiotech.fr)  
<https://anthropologyoflife.com>
- [baptiste.moutaud@cnr.fr](mailto:baptiste.moutaud@cnr.fr)
- [adrien.BOTTACCI@univ-amu.fr](mailto:adrien.BOTTACCI@univ-amu.fr)
- [aurelie.mahalatchimy@univ-amu.fr](mailto:aurelie.mahalatchimy@univ-amu.fr)

Cette recherche est financée par l'ANR (ANR-22-CE41-0012-03)

Photo crédit organoïdes: CellTechs SupBiotech/CEA

