

•⁺ L'encadrement des organoïdes

- Enjeux, actualités et spécificités





Cadre juridique national & actualités



Des grands principes constants, des grands principes questionnés



- Défis pour le **consentement éclairé**:
 - Les opportunités techniques évoluent rapidement ;
 - De nombreuses parties prenantes sont impliquées ;
 - La valeur relationnelle des donneurs envers les usages faits de leur don ;
 - Le don gratuit désintéressé et les issues commerciales
- Quel **consentement spécifique** face à certains usages sensibles?
- Réflexion autour de **nouveaux modèles de consentement**
 - Opt-in/opt-out, consentement dynamique, modèles de gouvernance
- **Retrait du consentement**
 - Limites?
 - Investissements en temps et en argent plus conséquents avec organoïdes?

Review | [Open access](#) | [Published: 23 July 2022](#)

Organoids: a systematic review of ethical issues

[Dide de Jongh](#) , [Emma K. Massey](#), [the VANGUARD consortium](#) & [Eline M. Bunnik](#)

[Stem Cell Research & Therapy](#) **13**, Article number: 337 (2022) | [Cite this article](#)

10k Accesses | 19 Citations | 58 Altmetric | [Metrics](#)

Un principe constant: la non-patrimonialité



- **Non-patrimonialité du corps humain (art. 16-1 Code civil):** pas de droit de propriété sur les éléments et produits du corps humain, pas de propriété intellectuelle (brevets)
- Mais droits de propriété intellectuelle sur les inventions: les techniques de production à grande échelle, les systèmes et appareils, les protocoles
- Valorisation économique des activités de préparation et de conservation des éléments biologiques humains en vue de leur cession
- Valorisation économique des données, en faisant payer le droit d'accès aux bases de données
- Droit de propriété sur des produits finis, comme les médicaments
 - Moment de transition du régime de la personne au régime des choses?

Fossé entre les termes de la loi et les termes employés dans la pratique

Régime de la recherche sur cellules souches (CSEh et IPS)

Article L2151-6 du Code de la santé publique (CSP)

*I.-Les protocoles de recherche conduits sur les cellules souches embryonnaires sont soumis à **déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine** préalablement à leur mise en œuvre. [...]*

CSEh

III. Lorsque le protocole mentionné au I a pour objet la différenciation des cellules souches embryonnaires en gamètes, l'obtention de modèles de développement embryonnaire in vitro ou l'insertion de ces cellules dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle, l'opposition formulée en application du premier alinéa du présent III est prise après avis public du conseil d'orientation de l'agence.

Article L2151-7 CSP

*II. [...] les protocoles de recherche conduits sur des cellules souches pluripotentes induites humaines ayant pour objet la différenciation de ces cellules en gamètes, l'obtention de modèles de développement embryonnaire in vitro ou l'insertion de ces cellules dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle sont soumis à **déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine** préalablement à leur mise en œuvre.*

IPS

- Modèles embryoïdes inclus. Quid des organoïdes neuraux, des organoïdes gonadaux et des chimères outre complémentation de blastocyste?

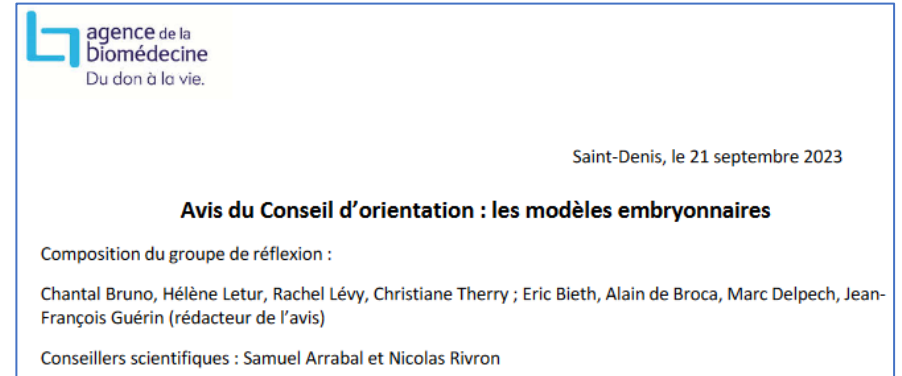
L'ABM et les organoïdes

Avis du Conseil d'orientation de l'Agence de biomédecine : les modèles embryonnaires, 21 septembre 2023.

- Les organoïdes ne seraient pas des embryons du fait de leur **origine** et de l'absence de **projet parental**
- Absence du critère de la capacité intrinsèque
- Reprise de la distinction de l'ISSCR entre **modèle intégré et modèle non-intégré**
- Une 3^e voie entre la recherche sur cellules souches et la recherche sur embryon ?

Les cérébroïdes : des minstructures qui interrogent. *La lettre de la biomédecine*, juillet 2024.

- Encadrement particulier nécessaire?



L'ANSM et les organes sur puce

- ANSM compétente dans le cadre des essais cliniques et dans le cadre des produits thérapeutiques
- Publication du travail de **standardisation** pour les organes-sur-puce
- Témoigne d'une réflexion réglementaire avancée dans le cadre pré-clinique

National reflection on organs-on-chip for drug development: New regulatory challenges

Sonia Gomes Teixeira^a, Paul Houeto^{a,*}, Florence Gattacceca^b, Nicole Petitcollot^b, Danièle Debruyne^b, Michel Guerbet^b, Joël Guillemain^b, Isabelle Fabre^a, Gaelle Louin^a, Valérie Salomon^a

1^{er} octobre 2023, *Toxicology Letters*

“Summary of proposal preliminary regulatory requirements for liver-on-chips:

- *Justification of the concentrations of tested molecule ;*
- *Justification of the experimental protocol (and compatibility with physiological phenomena) ;*
- *Choice of measured parameters ;*
- *Choice of analytical and quantification methods ;*
- *Model validation ;*
- *Duration of the study”*



Actualité législative et réglementaire

- Décret n° 2024-795 du 8 juillet 2024 relatif aux investigations cliniques et aux études de performances
 - Suite à l'entrée en application des Règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746 (DM et DMDIV)
 - **Adaptation du droit national aux exigences des Règlement DM et DMDIV**
(suppression de la catégorie des « recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical » contenue dans le CSP)
 - Modifications concernant certaines procédures des Comités de protection des personnes (CPP)

Interactions entre régimes

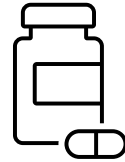
- Différents régimes juridiques applicables



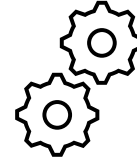
Expérimentation animale



Recherche impliquant la
personne humaine



Médicament de thérapie
innovante



Dispositif médical



OGM

Réfléchir en amont aux finalités poursuivies, aux méthodes mises en œuvre

Ex: pour passer de la recherche à la clinique, les exigences de sécurité et qualité sont supérieures

- Les agences réglementaires établissent des contacts de plus en plus précoces avec les développeurs (UE et France)



Actualités au niveau européen et international



UE et les substances d'origine humaine (SoHO)



Règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine (2024)

- **Champ d'application:** toutes les SoHO (à l'exception des organes solides)
- **Objectif:** Meilleure protection des donneurs et des receveurs de SoHO
- **Source:** Normes techniques principalement élaborées par des organismes d'experts scientifiques actifs dans le secteur
- **Procédures :**
 - Enregistrement des entités exerçant des activités qui ont une incidence sur la sécurité et la qualité des SoHO auprès des autorités compétentes nationales
 - Autorisation des établissements qui exercent des activités de transformation et de stockage, ou de libération ou d'importation ou d'exportation de SoHO
 - Autorisation des préparations à base de SoHO
- Mise en place du comité de coordination pour les SoHO
- **Applicable à compter du 7 août 2027**

UE et la réforme du droit pharmaceutique

Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil instituant un code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain (2023)

Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et établissant des règles régissant l'Agence européenne des médicaments (2023)

- Promotion des nouvelles méthodes dans la poursuite des objectifs de 3R (*Remplacement, Réduction, Raffinement*):

Art. 4 (directive) :

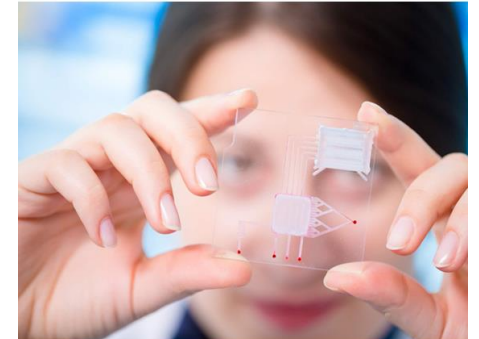
11) «*non clinique*»: soit une étude ou un essai *in vitro*, *in silico* ou *in chemico*, soit un essai *in vivo* sur des organismes non humains se rapportant à l'examen de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament. Cet essai peut comprendre des essais simples et complexes sur des cellules humaines, des systèmes microphysiologiques, y compris des organes sur puce, la modélisation informatique, d'autres méthodes d'essai fondées sur la biologie humaine ou non humaine, ou encore des essais sur animaux;

- Alignement avec la FDA concernant les données non-cliniques permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (FDA Modernization Act 2.0, Pub. L. No. S. 5002 (2022))

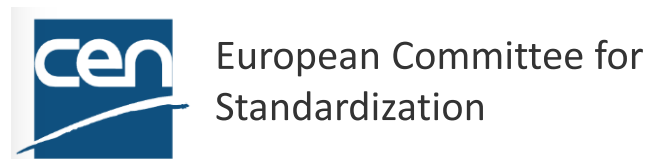
UE et organes sur puce

Juillet 2024 : publication d'une feuille de route de standardisation par le Focus Group Organ-on-Chip (FG OoC)

- d'un point de vue réglementaire, le repositionnement de médicaments serait une « *application pratique et imminente* » des organes sur puce (p.64)
- Travail du Focus group va être soumis à l'International Organization for Standardization (ISO)



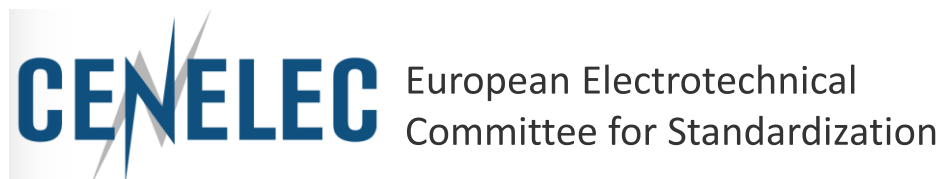
Focus Group Organ-on-Chip Standardization Roadmap



European Committee for
Standardization



Centre commun de recherche,
Commission européenne



International

International society for stem cell research, « ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation », mai 2021

- Classification des différents protocoles d'organoïdes selon leurs trois catégories
 - protocoles ne nécessitant pas de procédure de contrôle particulière
 - protocoles nécessitant une procédure de contrôle particulière
 - protocoles interdits
- Proposent de distinguer « modèle embryonnaire intégré » et « non-intégré »

Non-integrated stem cell-based embryo models: These stem cell-based embryo models will experimentally recapitulate some, but not all aspects of the peri-implantation embryo [...]. These stem cell-based embryo models do not have any reasonable expectations of specifying additional cell types that would result in formation of an integrated embryo model. Gastruloids are an example of a nonintegrated stem cell-based embryo model.

Integrated stem cell-based embryo models: These stem cell-based embryo models contain the relevant embryonic and extra-embryonic structures and could potentially achieve the complexity where they might realistically manifest the ability to undergo further integrated development if cultured for additional time in vitro. [...] Blastoids are an example of an integrated stem cell model.

ISSCR
Guidelines
for Stem Cell
Research and
Clinical Translation



INTERNATIONAL
SOCIETY FOR
STEM CELL
RESEARCH

Conclusions

- Spécificité des organoïdes?
 - Questions qui ne sont pas inédites mais qui persistent et se renouvellent
 - Quel encadrement pour les organoïdes gonadaux, organoïdes neuraux, embryoïdes, chimères?
- Maturité réglementaire
 - Grande variabilité en fonction des usages
 - Structuration de filières industrielles en cours
 - Adaptation législatives et réglementaires prévues
 - Au niveau national, européen et international



Merci pour votre attention!

Contacts: adrien.bottacci@univ-amu.fr

This work has been supported by ANR-funded Organact (ANR-22-CE41-0012-03).