

Matériaux et reconstruction d'organes : Quelles approches avec quelle réglementation ?



Cécile Legallais, DR CNRS, UTC Compiègne

cecile.legallais@utc.fr

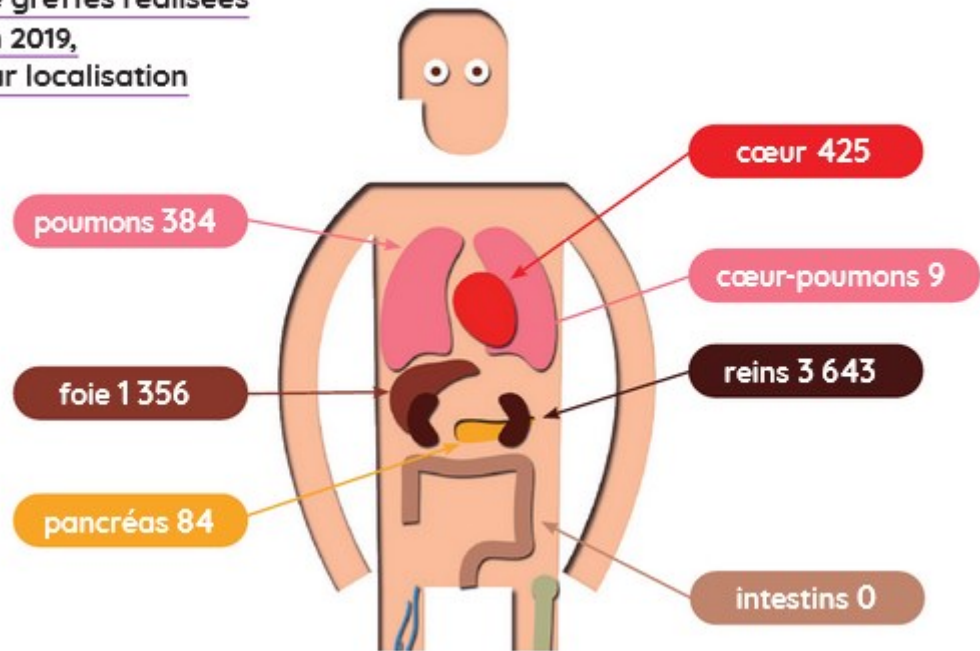
UMR CNRS 7338 : Biomécanique & Bioingénierie

Don d'Organes en France (ABM 2019)



<https://www.agence-biomedecine.fr/Rapports-d-activite>

Nombre
de greffes réalisées
en 2019,
par localisation



CHIFFRES CLÉS

ORGANES-TISSUS

5 901

GREFFES
D'ORGANES

5 032

GREFFES
DE CORNÉES

PLUS DE

66 000

PERSONNES VIVENT
GRÂCE À UN ORGANES
GREFFÉ

437

GREFFES RÉALISÉES
À PARTIR DE
PRÉLEVEMENTS
EN MAASTRICHT III

533

GREFFES RÉALISÉES
GRÂCE À LA SOLIDARITÉ
DE DONNEURS VIVANTS
(REIN ET FOIE)



Don d'Organes en France

Des donneurs et des receveurs plus âgés

Donneur

37 ans



1996



2013

56 ans

Receveur

42 ans



1991



2013

50,6 ans

Le progrès des techniques médicales et chirurgicales a permis d'élargir les profils.

Le nombre de greffes ne suffit pas à résorber l'attente



8 733 personnes en attente d'une greffe en 1997



18 976 personnes en attente d'une greffe en 2013

Le second plan greffe 2012-2016 a pour ambition de soutenir et promouvoir l'activité de greffe dans les années à venir.

Le nombre de greffes ne suffit pas à résorber l'attente



26 116 Personnes en attente d'une greffe en 2019

58,3 ANS



2019

L'âge moyen des donneurs reste stable

Et le taux d'opposition aussi

30,5%

en 2019 (30% en 2018 et 30,5% en 2017)

<https://www.dondorganes.fr>

Suppléance d'organes : quelles solutions ?

Echange
standard

= greffe /perfusion
d'organe

Régénération
structure

= thérapie cellulaire

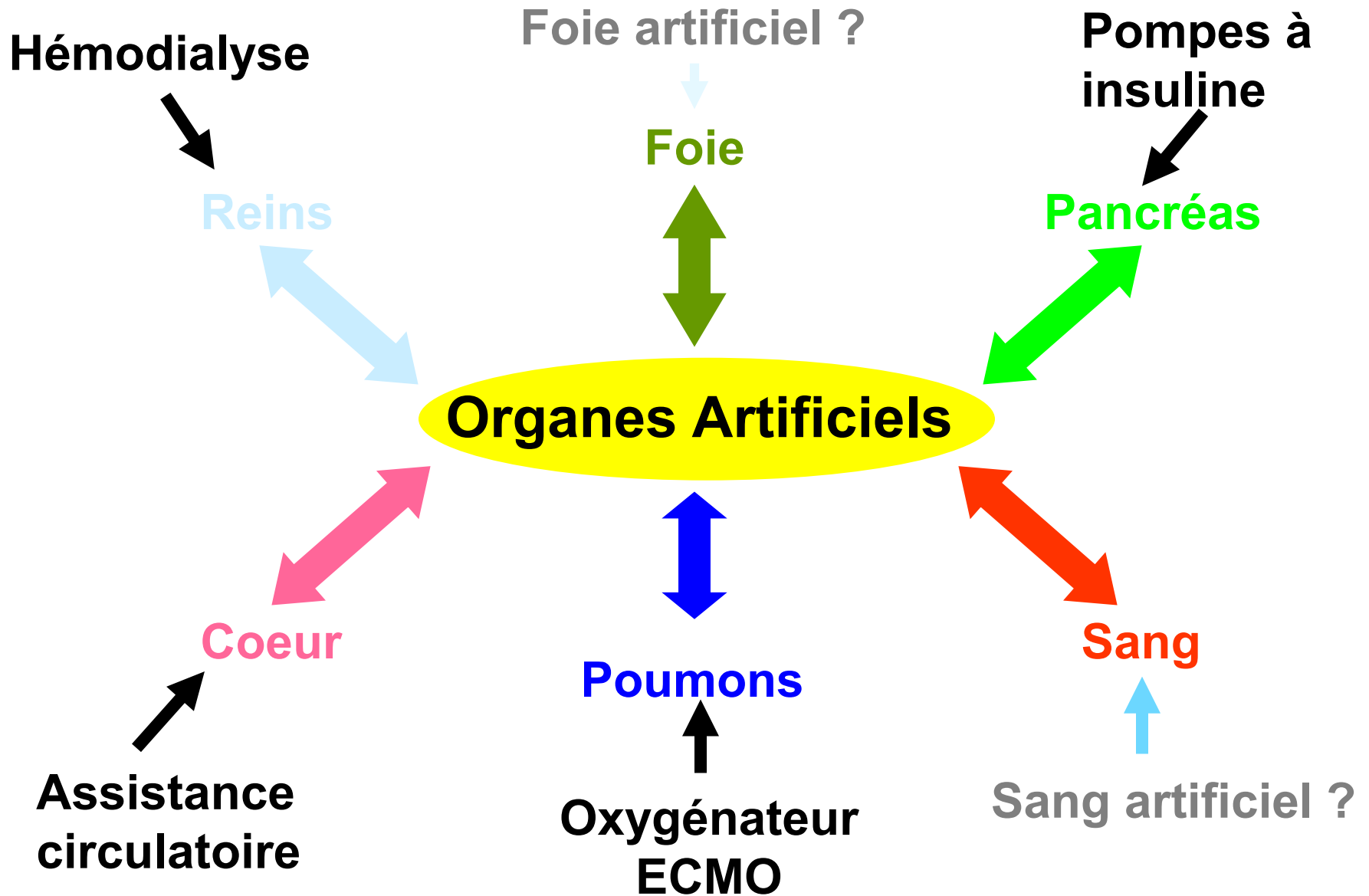
Suppléance
Organe
déficient

Remplacement
fonction(s)

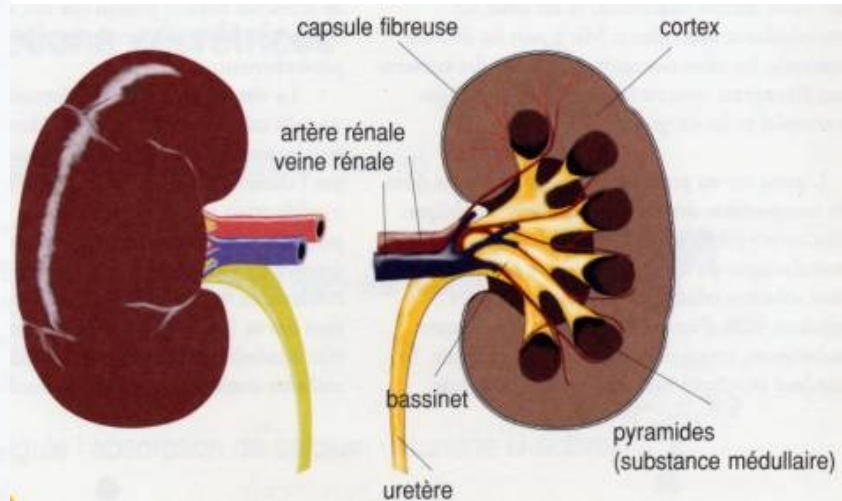
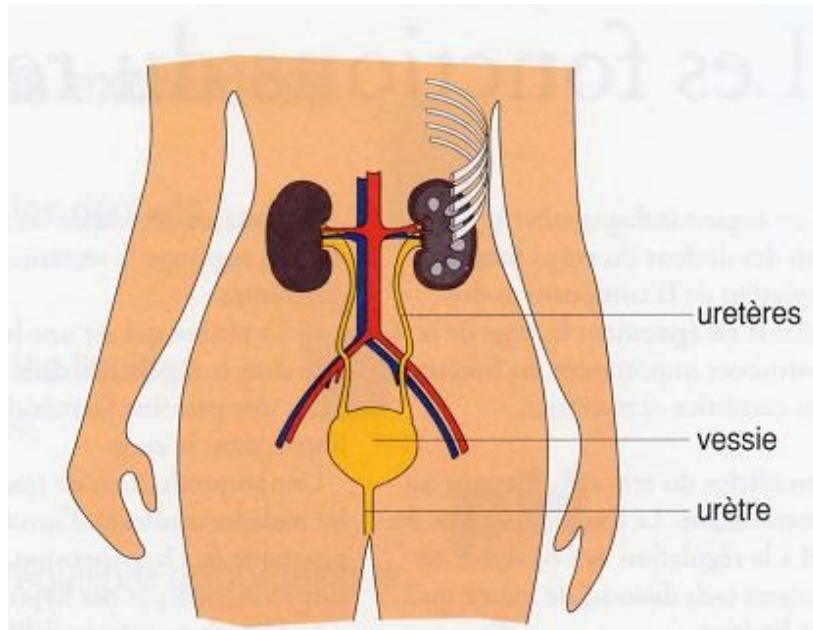
= organe artificiel

Approche
structure/fonction

= bio-construction
ingénierie tissulaire



Rein - anatomie 1



- Deux reins par personne
- Alimentés en sang par artère rénale
20% du débit aorte
- Retour veineux par veine rénale

- Production d'urine

**Le cortex contient les néphrons :
unités fonctionnelles**

**Pyramides collectent l'urine
qui se déverse dans le bassinets**

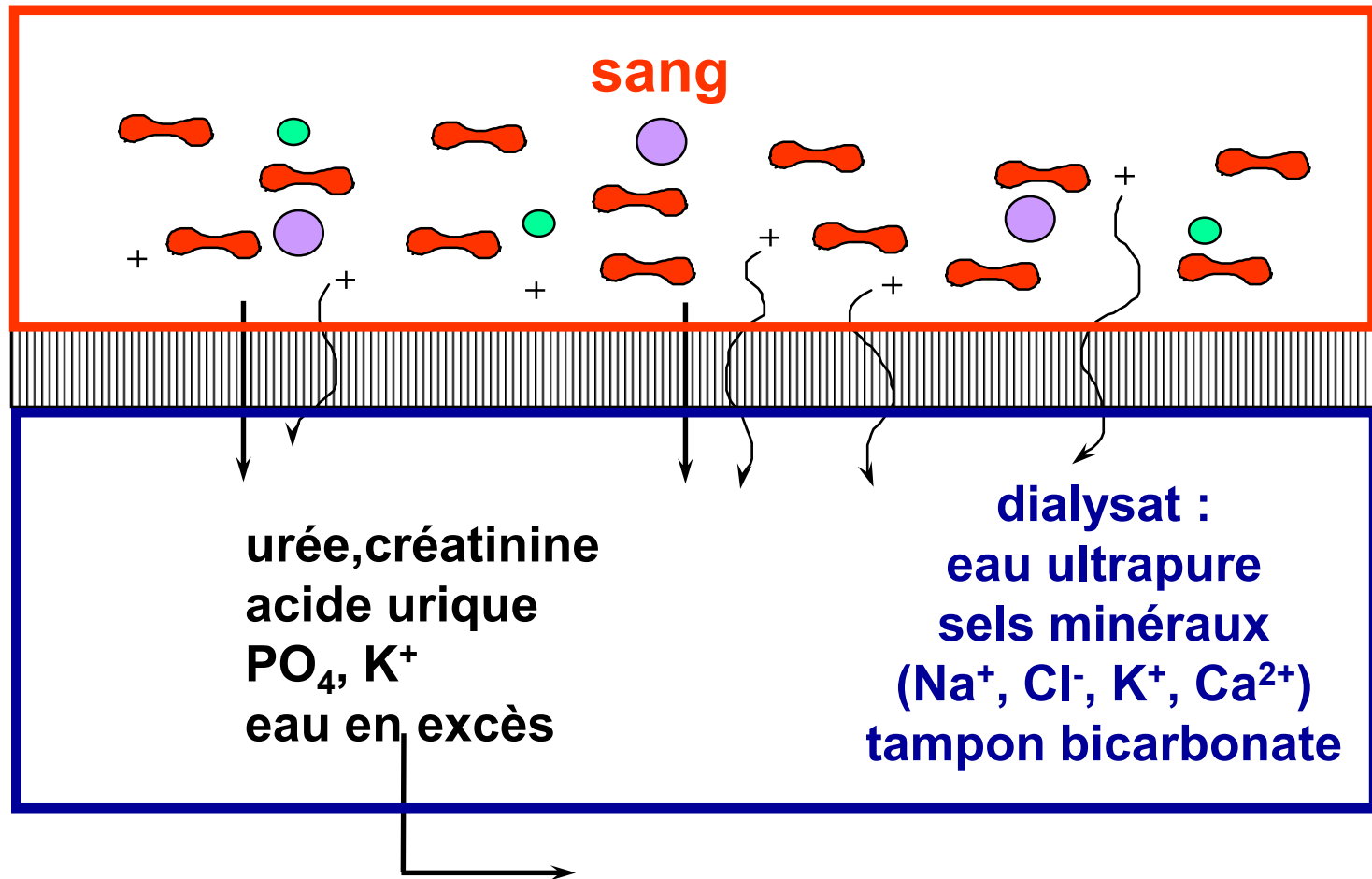
**Adaptation
un seul rein peut assurer les fonctions**

Reins - fonctions exocrines

Maintenir l'équilibre du milieu intérieur (composition physico-chimique, volume)

- **Élimination des déchets, produits du catabolisme des protéines: urée, créatinine, toxines**
- **Régulation de l'équilibre électrolytique sels : Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}**
- **Élimination de l'eau en excès**
- **Régulation de l'équilibre acido-basique (pH)**

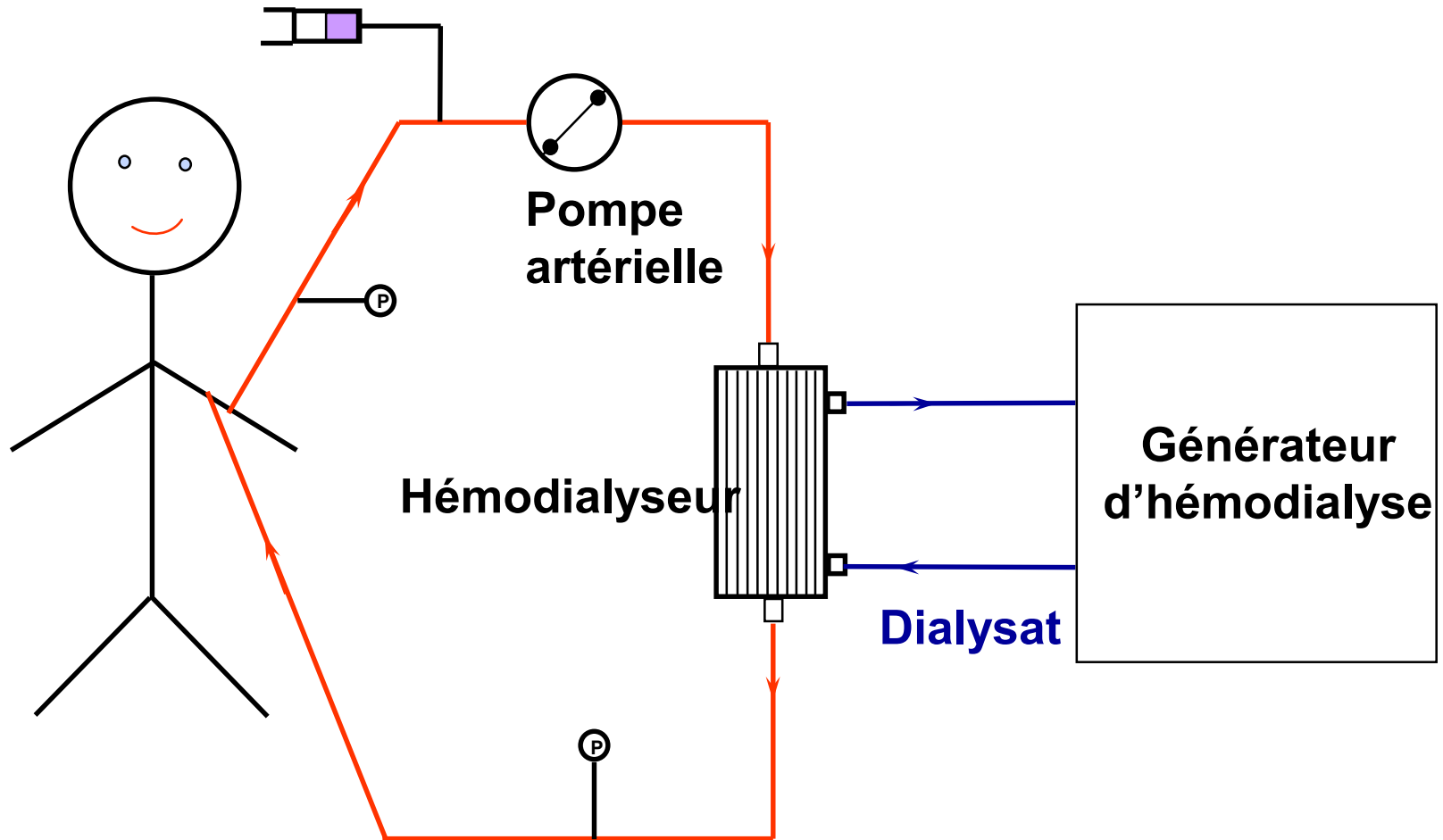
Hémodialyse : Principe (f^{ons} exocrines)



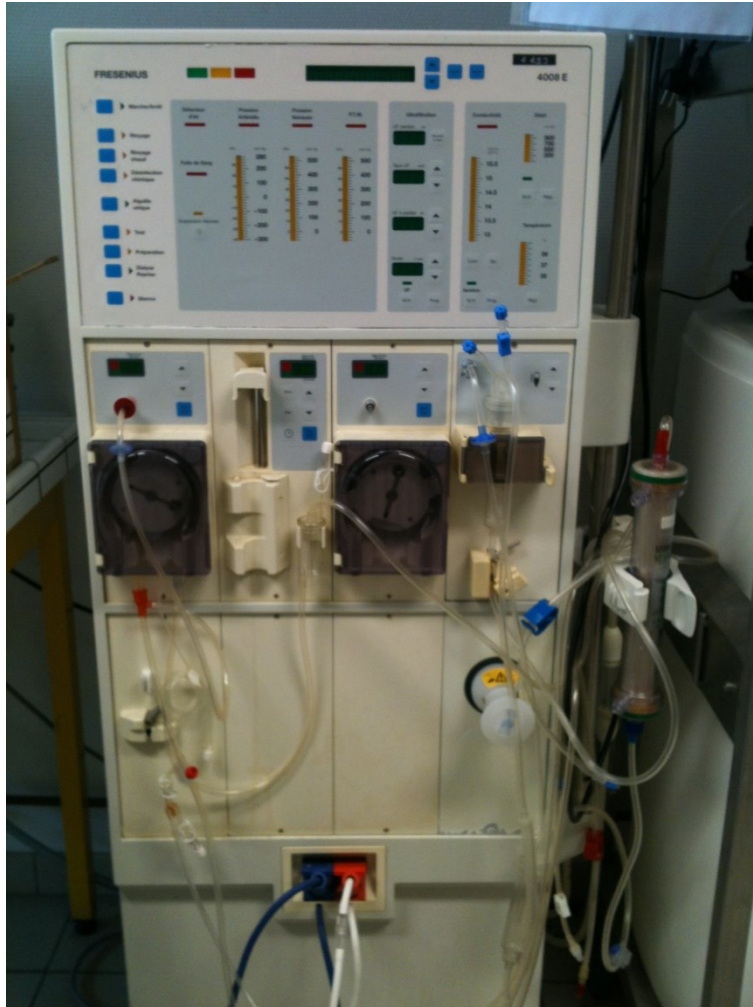
Éliminés

Hémodialyse : Circuit extracorporel (CEC)

anticoagulation



Revue des générateurs/moniteurs



Fresenius 4008



Fresenius 5008

Evolution des hémodialyseurs



Travenol U200A Twin Coil
Kolff & Graham: 1956
<http://homedialysis.org>



1960 Dialyseur Kiil à
plaques, Baxter



1970 hémodialyseur plan



Fibres creuses 1975 -



Cahier des charges pour une membrane médicale / choix des matériaux

- Perméabilité
- Tamisage
- Colmatage (réduit)
- **Biocompatibilité**
 - Interactions avec cellules
 - Adsorption de protéines
 - Système immunitaire
- **Stérilité**
- **Usage unique**

Matériaux

Membranes cellulosiques

- Cellulose régénérée
 - Cuprophan (Membrana)
 - Bioflux (Membrana)
 - RC (Asahi, Terumo)
- Cellulose modifiée
 - acétate de cellulose
 - Hemophan (Membrana)

Membranes synthétiques

- Hydrophiles
 - EVAL
 - PAN, AN69
 - PMMA
 - Polycarbonate
- Hydrophobes
 - Polyamide
 - Polysulfone
 - Polyethersulfone

Différents types de fibres creuses

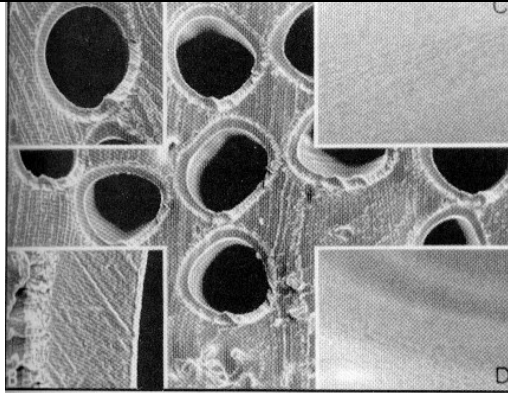


Figure 16. PMMA (polyméthylméthacrylate) (Toray). A: Hollow-fiber cross-section (SEM, $\times 350$); B: the same cross-section magnified (SEM, $\times 3000$); C: the external surface (SEM, $\times 9500$); D: the internal surface (SEM, $\times 6000$)

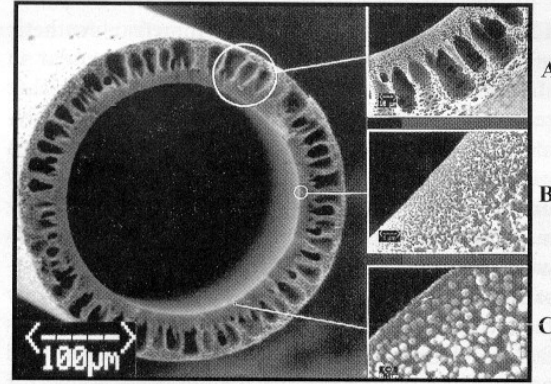
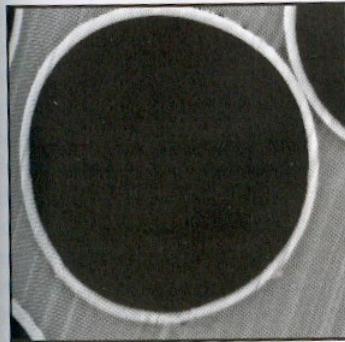


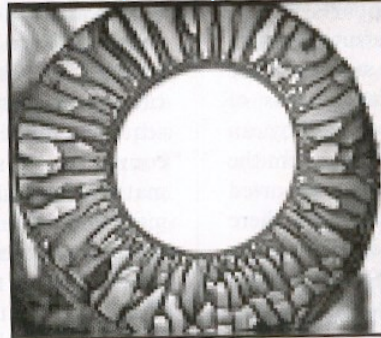
Figure 17. PA (polyamide) Poliflux S[®] (Gambro). Three-layer structure. A: The fingers (SEM, $\times 1400$); B: the sponge (SEM, $\times 12,000$); C: the internal skin with a thickness of $0.1 \mu\text{m}$ (SEM, $\times 35,000$). Most notable are the wall morphology and the asymmetric structure

Hydrophile



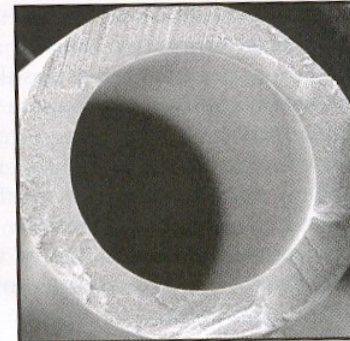
A

hydrophobe



B

Hydrophile/phobe



C

Figure 19. Membranes for hemodialysis and thickness hollow fiber in synthetic. A: Hollow fiber in natural hydrophilic polymer (hydrogel), with wall thickness $5\text{--}15 \mu\text{m}$ and low hydraulic permeability. Prevalent use in diffusion (HD). B: Hollow fiber in synthetic polymer, with hydrophobic structure, wall thickness $75\text{--}100 \mu\text{m}$ and high hydraulic permeability. Exclusive use in convection (HF). C: Hollow fiber in synthetic copolymer (microporous), hydrophobic/hydrophilic, wall thickness $\sim 30 \mu\text{m}$ and high hydraulic permeability. Use in diffusion/convection (HDF, HFD)

Réglementation = DM Classe IIb

Nature du contact

Nature du contact		Durée du contact*								
		Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation ou réactivité intra cutanée	Toxicité systémique (aigüe)	Toxicité Subchronique (toxicité subaiguë)	Génotoxicité	Implantation	Hémocompatibilité	
Dispositif de surface										
Peau intacte	A	X	X	X						
	B	X	X	X						
	C	X	X	X						
Membrane de la muqueuse	A	X	X	X						
	B	X	X	X	O	O		O		
	C	X	X	X	O	X	X	O		
Surface abimée	A	X	X	X	O					
	B	X	X	X	O	O		O		
	C	X	X	X	O	X	X	O		
Dispositif à communication externe										
Vaisseaux sanguins, indirecte	A	X	X	X	X					X
	B	X	X	X	X	O				X
	C	X	X	O	X	X	X	O		X
Tissus/os /dentine	A	X	X	X	O					
	B	X	X	X	X	X	X	X		
	C	X	X	X	X	X	X	X		
Sang circulant	A	X	X	X	X		O*			X
	B	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	C	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Implant										
Tissus/os	A	X	X	X	O					
	B	X	X	X	X	X	X	X		
	C	X	X	X	X	X	X	X		
Sang	A	X	X	X	X	X		X	X	
	B	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	C	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*Durée de contact:

A - limité (≤ 24 h)

B - prolongé (> 24 h jusqu'à 30 jours)

C - permanent (>30 jours)

X = ISO Tests d'évaluation à prendre en considération

O = Tests supplémentaires peuvent être applicables

Remarque * pour tous les dispositifs utilisés hors du corps humain

Suppléance d'organes : quelles solutions ?

Echange
standard

= greffe /perfusion
d'organe

Régénération
structure

= thérapie cellulaire

Suppléance
Organe
déficient

Remplacement
fonction(s)

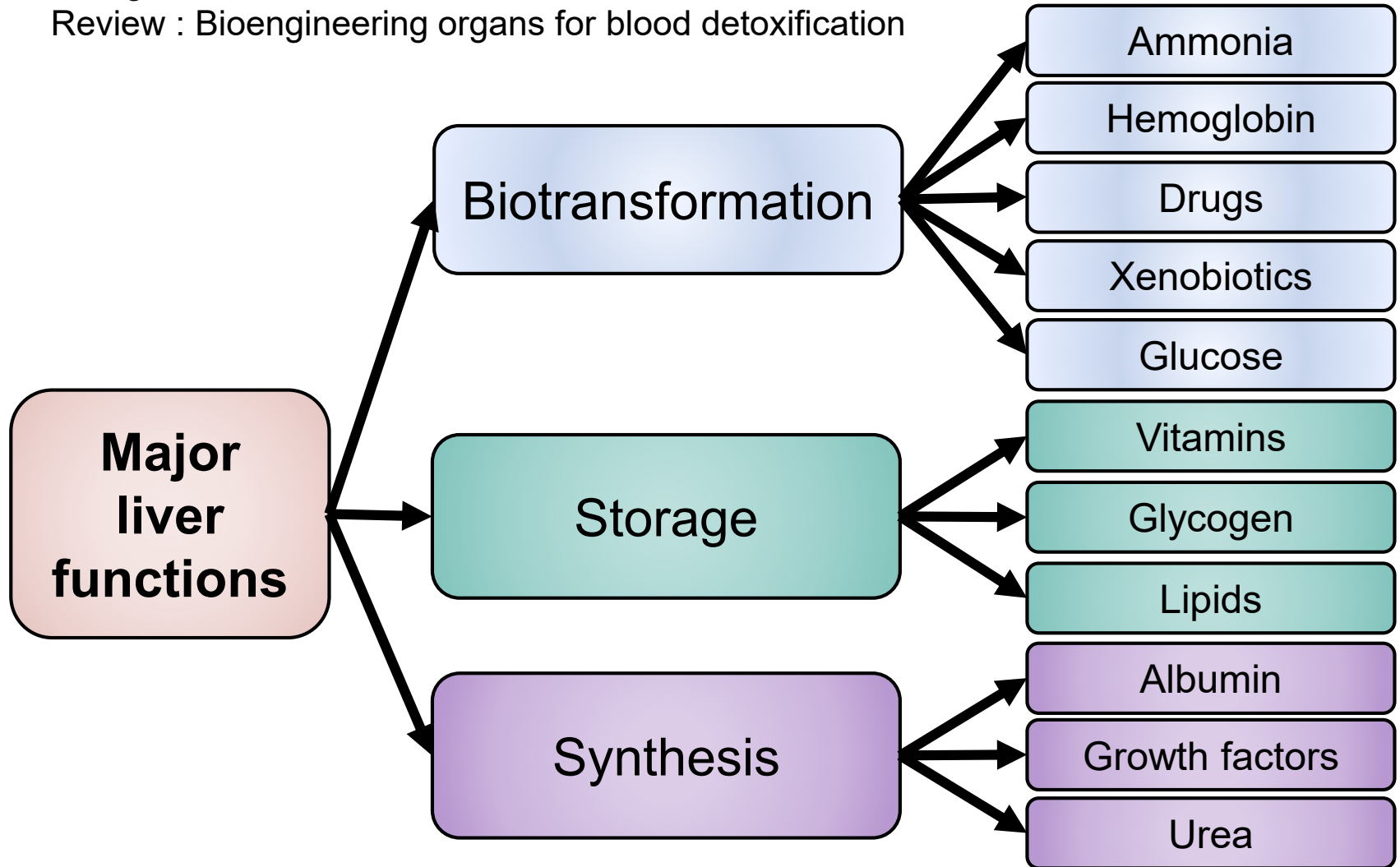
= organe artificiel

Approche
structure/fonction

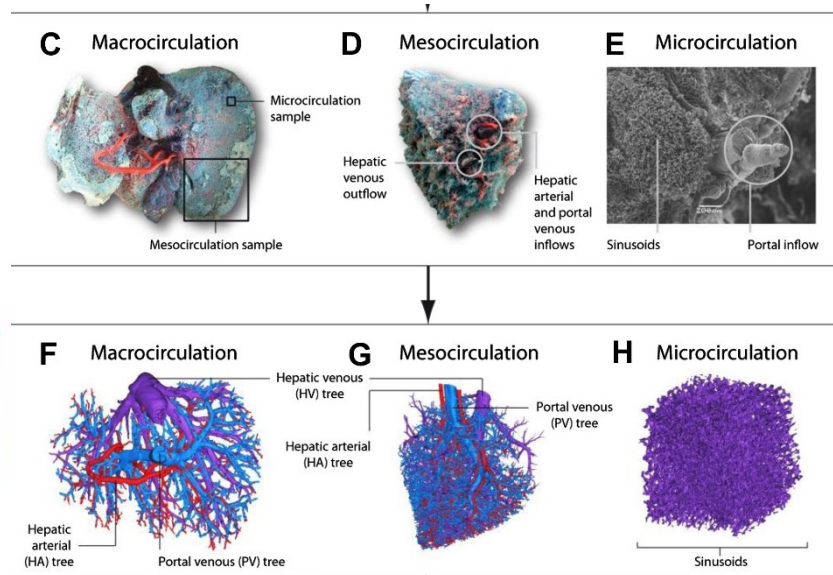
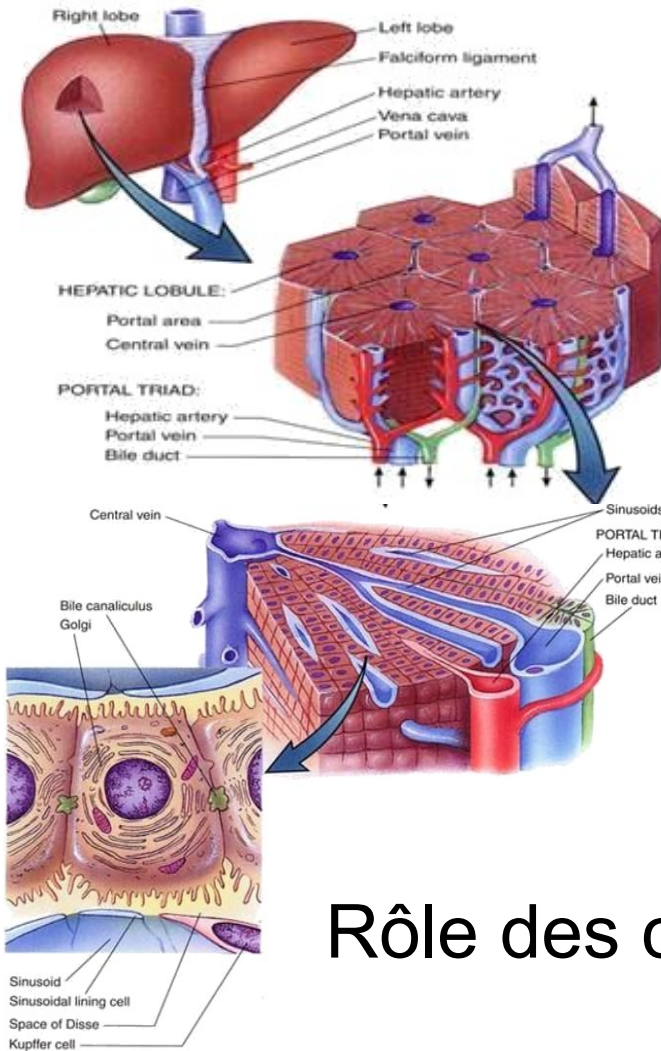
= bio-construction
ingénierie tissulaire

Panorama des fonctions hépatiques

C. Legallais & al., Advanced Healthcare Materials, 2018
Review : Bioengineering organs for blood detoxification

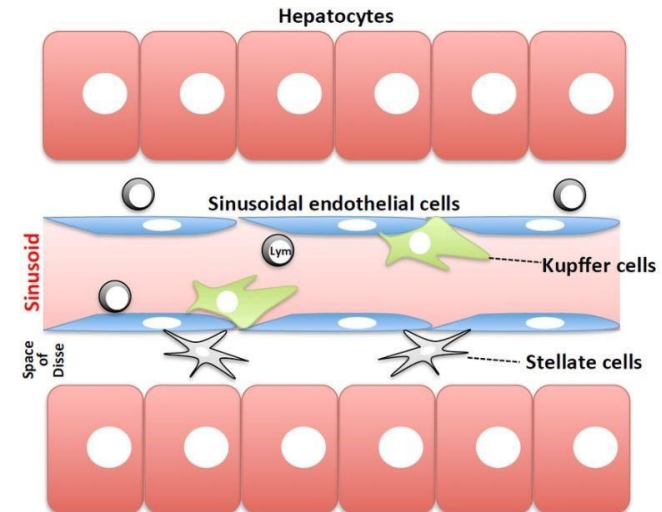


Structure : un organe complexe



Debbaut et al., 2014

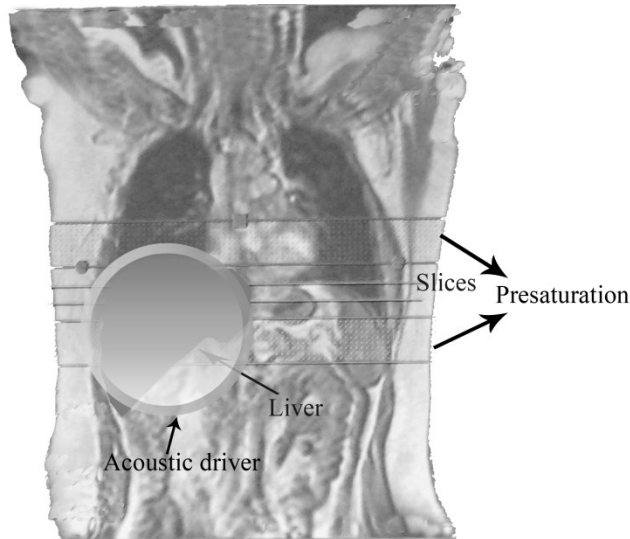
Rôle des cellules



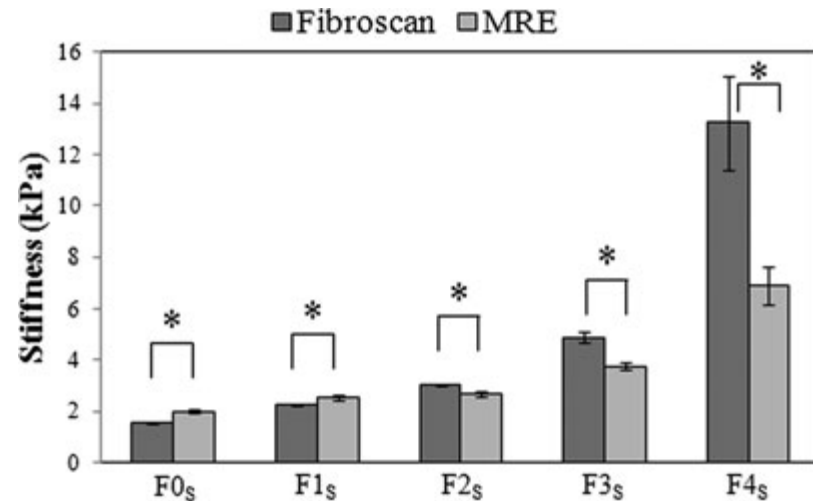
Le role primordial de l'élasticité



Mesure par des méthodes “physiques”

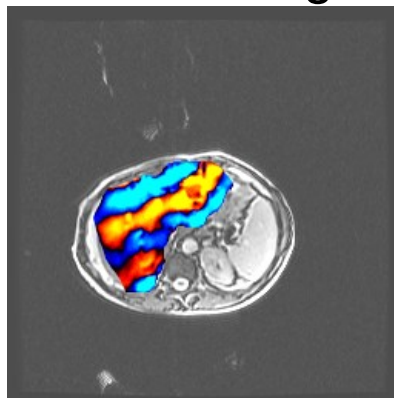


B: Magnetic Resonance Elastography

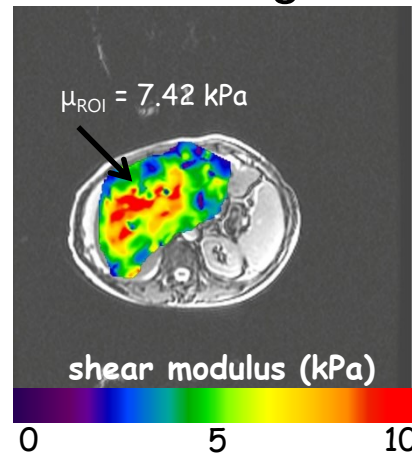


Bensamoun et al., Alcohol Clin Exp Res. 2013 May;37(5):811-7

Phase Image



MRE Image



Shear modulus
for “normal liver” : 2-3 kPa
Cirrhotic stage > 5-6 kPa

Approches pour la formation d'organoides / tissus reconstruits

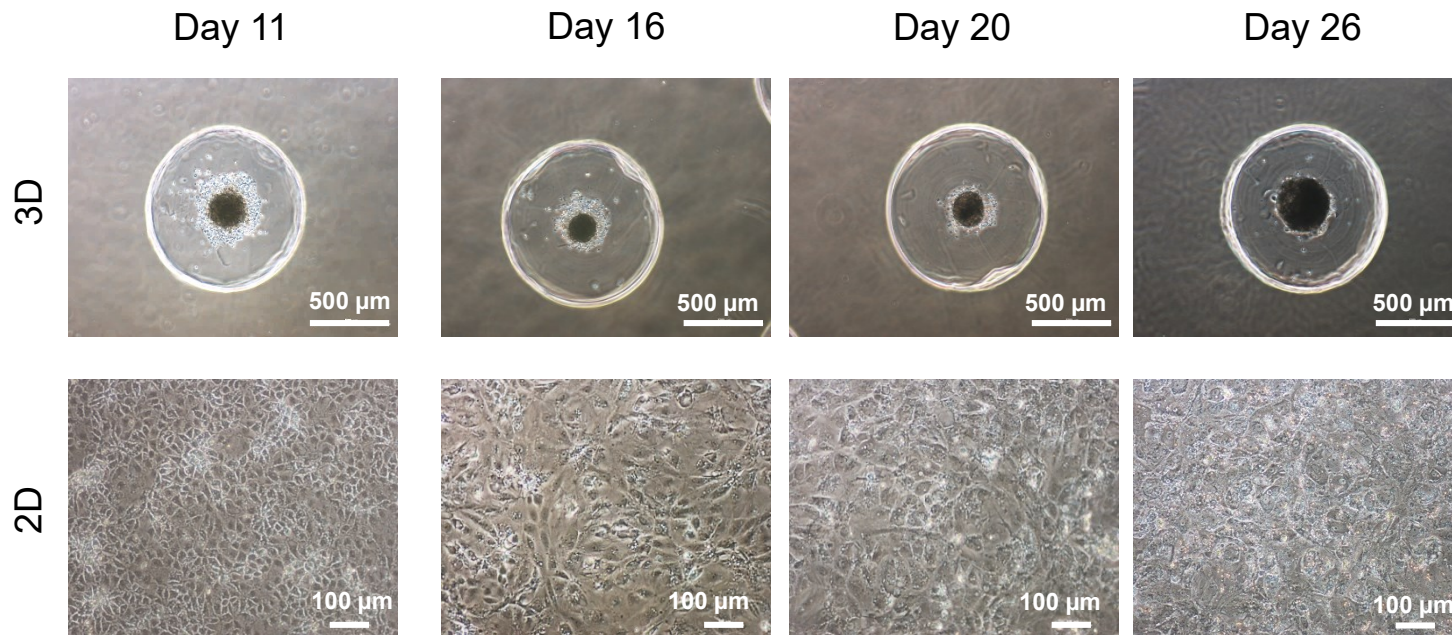
- Auto-assemblage par aggregation
 - grâce à des matériaux “anti-adherents”
 - traitement de surface → hydrophile
- Culture 3D en matrice (différents types)
 - Matrigel
 - Fibres creuses
 - Biomatériaux poreux (ex alginate)
 - Organe décellularisé
 - Bioimpression (peu employée pour le foie)

Auto-organisation et maturation



Usage de plaques multi-puits faible adhésion

→ Force les cellules à s'agréger → sphéroïdes



Travaux équipe Anne Dubart-Kupferschmitt, INSERM U1193, Villejuif avec iPSCs

Approches pour la formation d'organoides

- Auto-assemblage par aggrégation
- Culture 3D en matrice (différents types) → ingénierie tissulaire
 - Matrigel
 - Fibres creuses
 - Biomatériaux poreux (ex alginate)
 - Organe décellularisé
 - Bioimpression (peu employé pour le foie)

Mise en œuvre de l'ingénierie tissulaire

Cells

2D, 3D, co-cultures, adhesion,
nano et microstructures

Surrounding medium
Mechanical effects

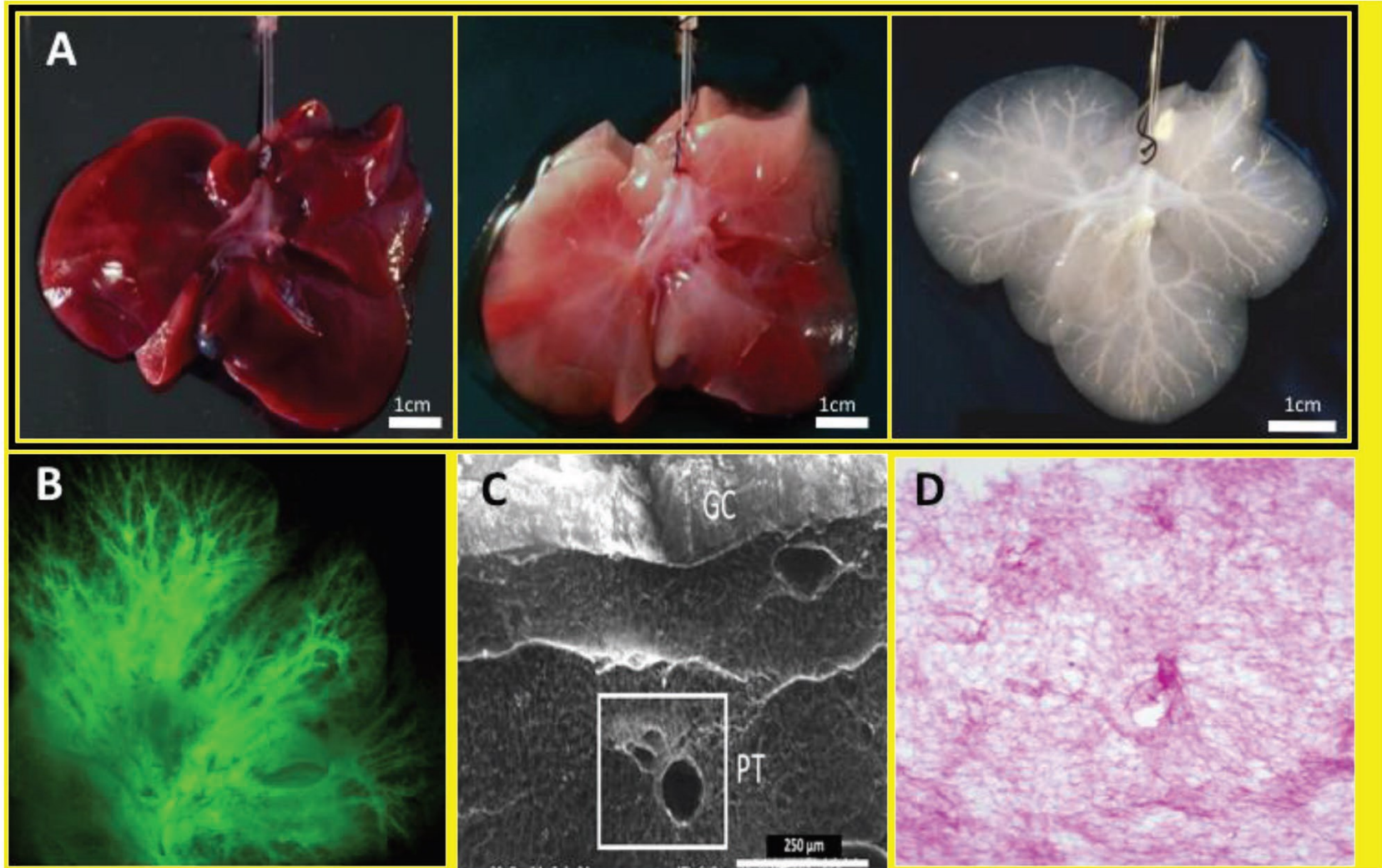
**Tissue
engineering**

Biomaterials

multilayers, perfused scaffolds

Bioreactors
Organ scale

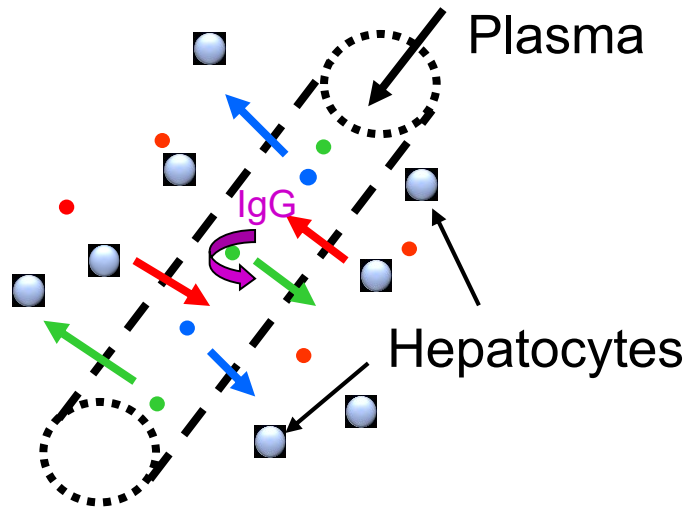
Foie décellularisé comme matrice



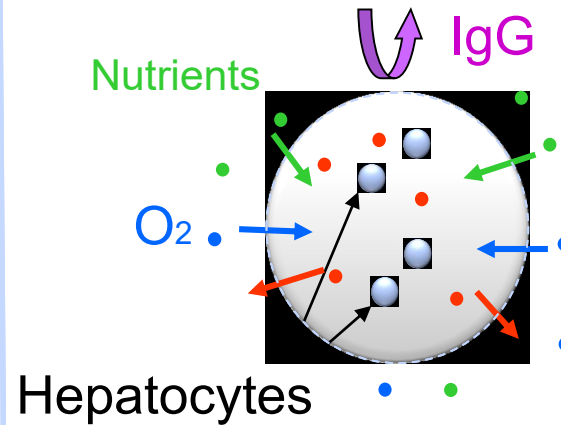
Groupe A. Atala, Wake Forest, Hepatology 2011, 53, 604.

SUPPLIER : Concept de microencapsulation

Fibre creuse



Bille or Capsule

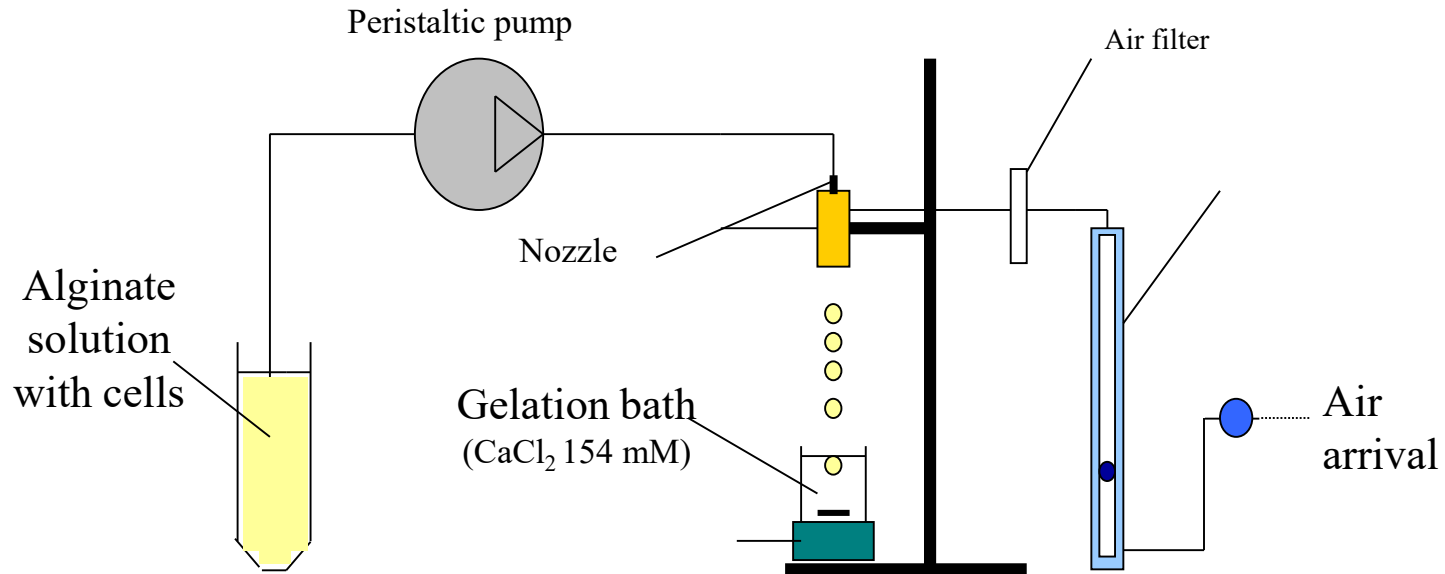


Avantages des billes/capsules :

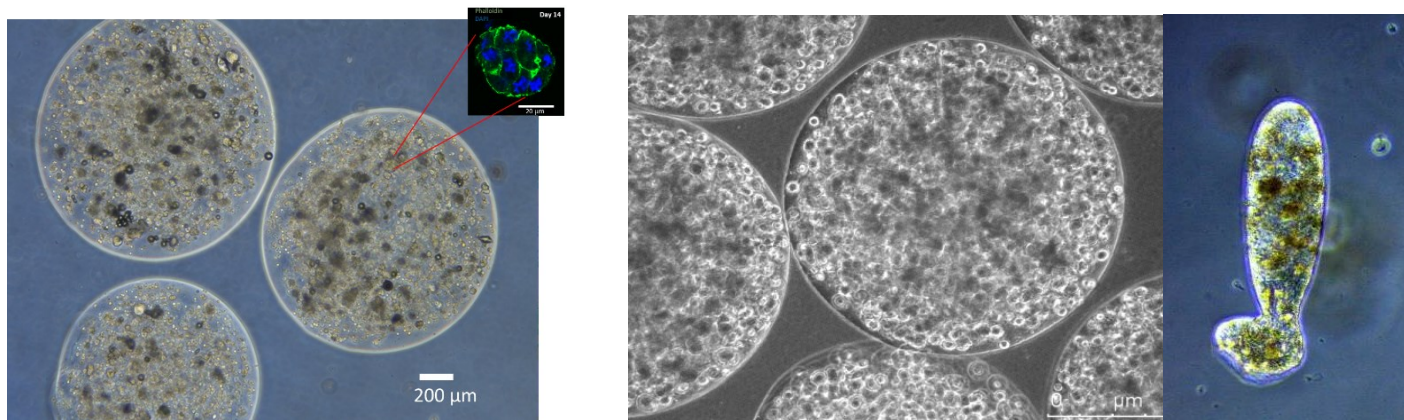
- Protection (pas de contact direct avec flux)
- Faible distance de diffusion, rapport surface/volume +++
- Cryo-preservation possible
- Culture à grande échelle possible

David et al., Biotech Prog. 2004, Carpentier et al., Gut 2009, Gautier et al., ECM 2011, Tran et al., Tissue Eng. 2013, Capone et al., Plos One 2014.

Microencapsulation par extrusion



Microencapsulation set up



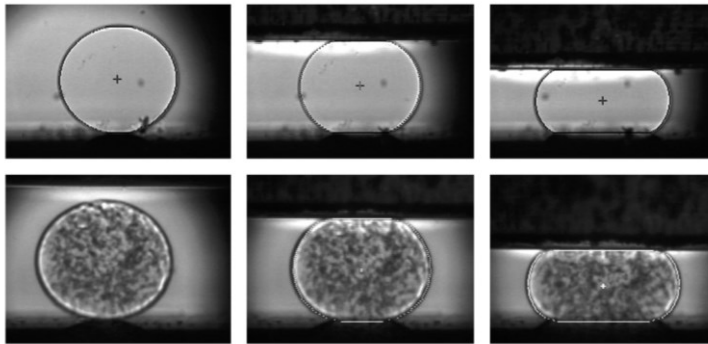
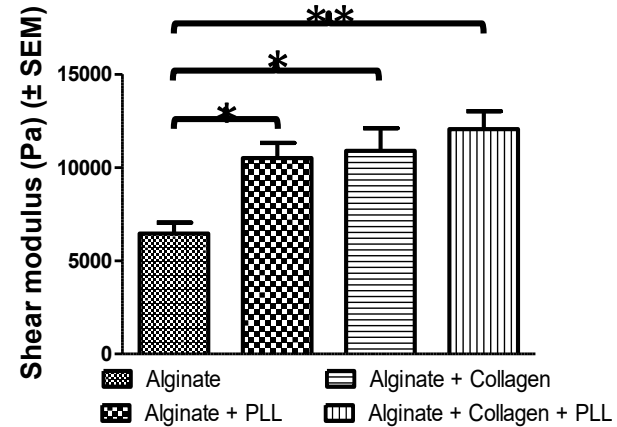


Fig. 3 - Empty alginate beads (diameter 1 mm) (top) and hosting cells (bottom). Before compression test (left) and during compression (middle: compression rate 14%; right: compression rate 40%).

David et al., IJAO 2006, 29(8): 756-763

$$F = \frac{8\mu r_0^2 \delta^{1.5}}{3(1-\nu)}$$

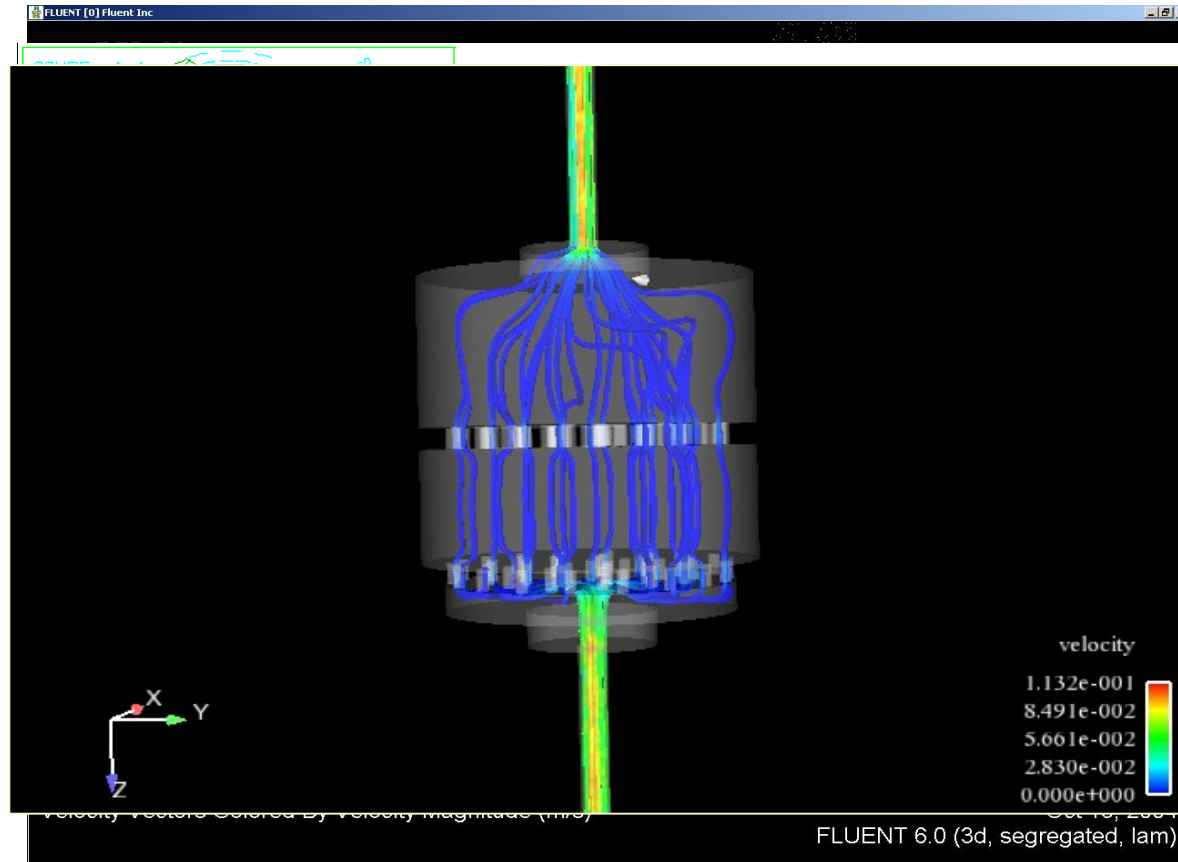
Adequate env.



Capone et al., Plos One 2014

Shear modulus
 for alginate beads” : 2-5 kPa
 + collagen : 10 kPa
 + high content of cells : 20 kPa

Conception/fabrication du bioréacteur



**Optimiser les écoulements
et les transferts de masse**

A différentes échelles

Echelle humaine

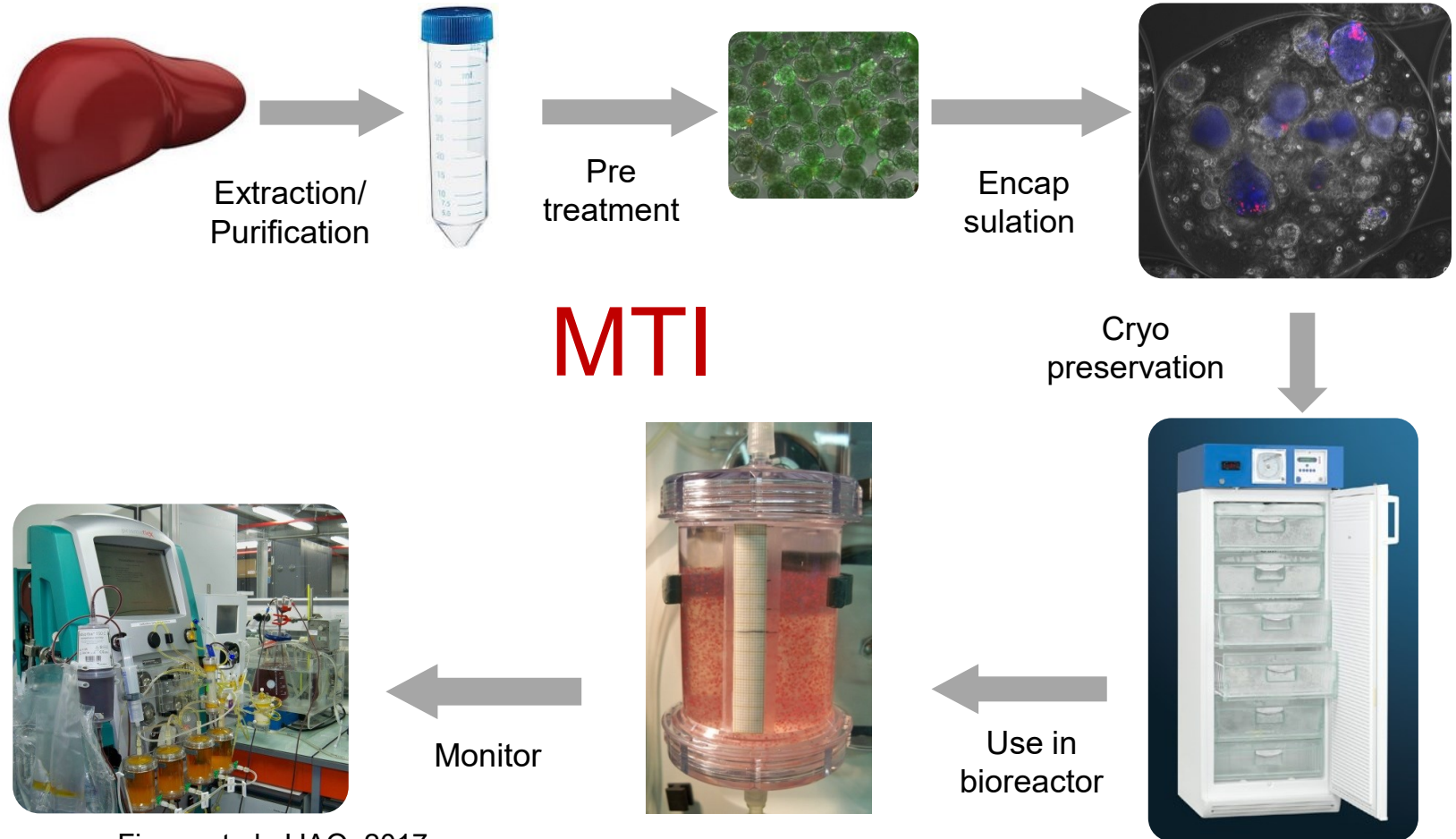


Height : 45 cm
Internal diameter : 5,4 cm

Echelle du labo



Height : 17 cm
Internal diameter: 1,35 cm



MTI

Figaro et al., IJAO, 2017

Médicaments «issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »

Cellules ou tissus qui répondent à **au moins l'une** des conditions suivantes:

- a) cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la **régénération, à la réparation ou au remplacement** recherchés.
- b) les cellules ou les tissus **ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s)** chez le receveur et chez le donneur

Médicaments « combinés de thérapie innovante »

Médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire, qui satisfont aux conditions suivantes:

1. intègrent dans leur composition **un ou plusieurs dispositifs médicaux** au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c) de la directive 90/385/CEE,

et

2. leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des **cellules ou des tissus viables** OU leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain **une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.**

Fabrication d'un MTI

Considérés comme des **médicaments**, au sens de la directive princeps 2001/83,

Fabriqués conformément à la directive 2003/94/EC sur les **bonnes pratiques de fabrication applicable aux médicaments à usage humain** et aux guidelines applicables décrites dans EudraLex vol 4.

Si l'établissement est situé en France, celui-ci devra être un **établissement pharmaceutique autorisé par l'Ansm**. Cette obligation s'applique dès le premier essai clinique. En effet la directive européenne et la loi française sur les recherches biomédicales prévoient que tout lot de médicament expérimental doit être certifié par une personne compétente qui attestera que ledit médicament expérimental a été fabriqué dans le respect des bonnes pratiques de fabrication dans un établissement autorisé.

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Développement d'un MTI

- Le développement réalisé devra permettre de répondre en tout point aux exigences décrites dans les textes européens disponibles et notamment l'annexe 1 de la directive 2001/83/CE modifiée décrivant le dossier à présenter et les exigences spécifiques applicables aux MTI,
- sans oublier, pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus, le respect des directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE.
- Ensemble de la réglementation européenne applicable aux médicaments : EudraLex

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm

+ Outils spécifiques

Ex : Stem cells

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500101692.pdf

Développement non clinique d'un MTI

Nécessité de réaliser des **études non cliniques de toxicologie** conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoires décrites dans la directive 2004/10/CE et aux guidelines applicables.

Si les évaluations ne peuvent être réalisées dans un laboratoire agréé BPL, par exemple du fait de la particularité du modèle animal, une consultation précoce du CAT est fortement conseillée dans le cadre d'un avis scientifique pour s'assurer que cette absence d'un certificat BPL pour une étude donnée ne compromettra pas sa validité et sa recevabilité dans le dossier d'AMM.

Essais cliniques

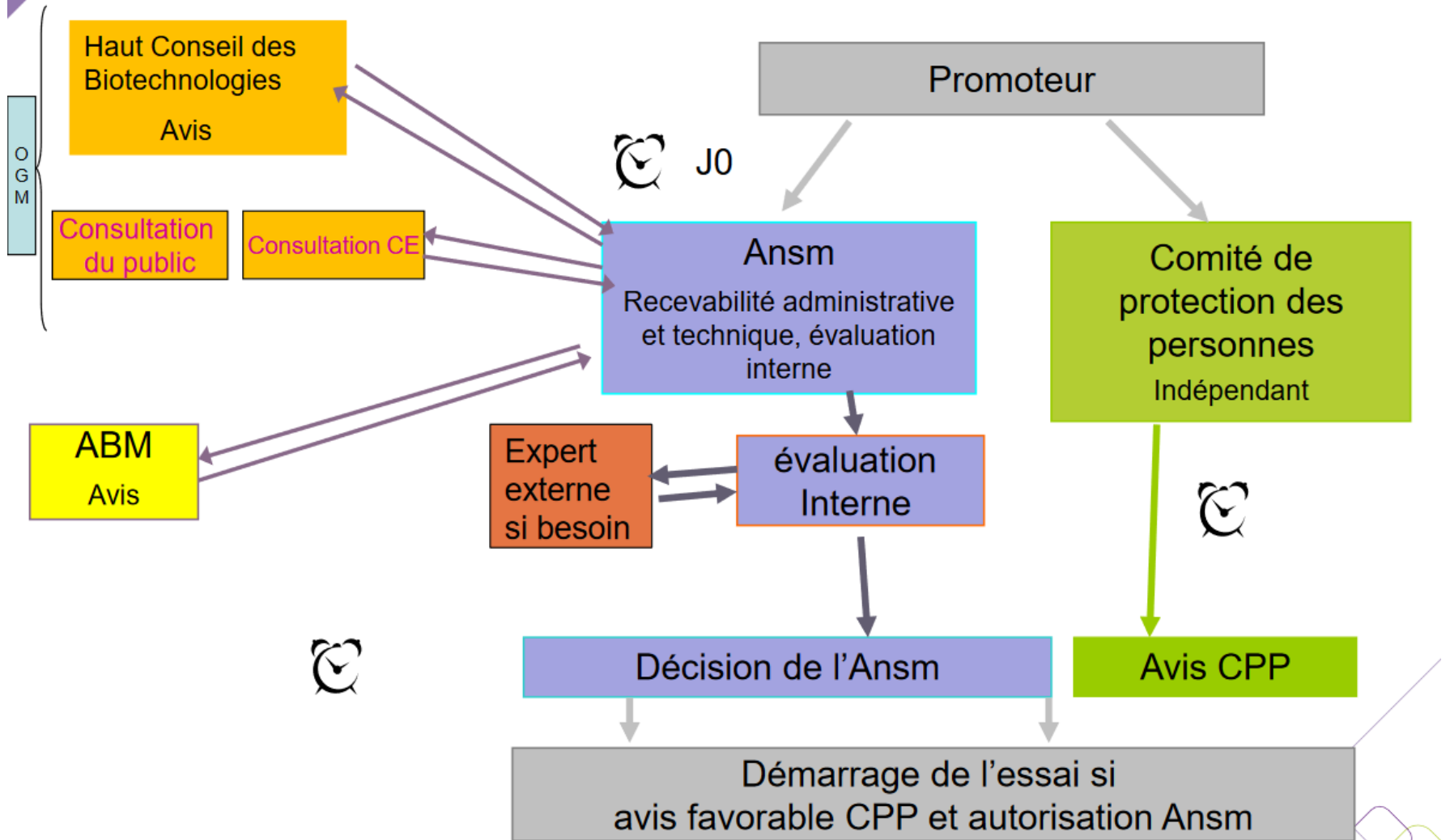
Doivent être réalisés **conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC)** fixées par la directive 2005/28/CE, et aux guidelines applicables décrites dans EudraLex volume 10. A

+ **bonnes pratiques cliniques spécifiques aux MTI** qui ne remplacent pas les BPC classiques mais apportent des exigences et adaptations complémentaires à celles-ci.

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf

NB : Mise en place en France d'un **essai clinique nécessite l'autorisation préalable de l'Ansm et l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP).**

Procédure d'autorisation d'un essai clinique MTI/MTI-PP



Mise sur le marché d'un MTI (1)

Obtenue obligatoirement dans le cadre d'une **procédure centralisée d'autorisation**. Cette autorisation est délivrée par la commission européenne après évaluation de l'Agence Européenne du Médicament.

Evaluation réalisée par **le comité des médicaments à usage humain (CHMP)** en collaboration avec le comité d'experts en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI, le « **Committee for Advanced Therapies** » (CAT).

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp

Mise sur le marché d'un MTI (2)

Exigences applicables après l'autorisation de mise sur le marché consistant en un **suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables** ainsi qu'une gestion adaptée des risques.

Objectif : mettre en place les conditions nécessaires au recueil d'information en continu et dans la pratique réelle, permettant de s'assurer que le produit présente bien **une balance bénéfice /risque favorable**

Cas particulier MCTI

Pour les médicaments combinés de thérapie innovante, les dispositifs inclus doivent satisfaire aux exigences essentielles énoncées respectivement dans la directive 93/42/CEE modifiée et dans la directive 90/385/CEE modifiée, et depuis dans le règlement MDR EU 2017/745

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit donc inclure les éléments prouvant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles et inclut les résultats de l'évaluation par un organisme notifié conformément aux directives précitées.

Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation par un organisme notifié, l'EMA peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles à un organisme notifié.

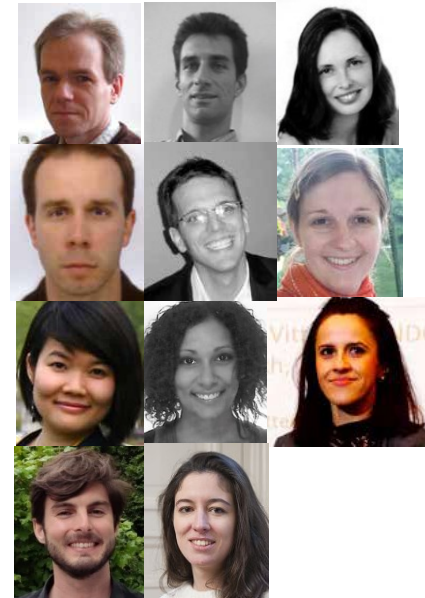
Conclusions

- Organes artificiels en plein essor
- Organes bioartificiels plus complexes à mettre en œuvre
- Compréhension fine des étapes et des contraintes associées pour éviter un refus au moment des demandes d'autorisation
- Travailler avec des matériaux « Medical Grade »
- Traçabilité dès les premiers essais
- S'appuyer sur la réglementation et non la subir !

Un travail d'équipe !

UTC:

M. Dufresne
P. Paullier
U. Pereira
C. de Lartigue



Collaborations :

Hepatobiliary Center, Paul Brousse Hosp
& INSERM U1193, Villejuif



D. Samuel, F. Saliba, J-C. Duclos-Vallée,
Anne Dubart-Kupperschmitt

Supports



Région
Hauts-de-France