Œsophage Humain Décellularisé

De la paillasse à la clinique

30èmes Journées de Formation
De l'Association Française des Coordonnateurs Hospitaliers

Dr Caroline Sansac
Personne Responsable
Banque de Tissus Humains
Hôpital Saint Louis – APHP

3 juin2026

Déclaration conflit d'intérêt



Je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt

Banque de Tissus Humains
Hôpital Saint Louis – APHP

- **Banque multi-tissus fondée en 1985**
  - Valves cardiaques
  - Vaisseaux
  - Epiderme
  - Tendons
  - Membranes amniotiques
  - Têtes fémorales
  - Volets crâniens



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Œsophage décellularisé porcin

- **2015 - Début des travaux**

Poghosyan T, Catry J, Luong-Nguyen M, Bruneval P, Domet T, Arakelian L, Sfeir R, Michaud L, Vanneaux V, Gottrand F, Larghero J, Cattan P. Esophageal tissue engineering: Current status and perspectives. J Visc Surg. 2016

- **Preuve de concept chez le porc**

1. **Obtention d'un segment d'œsophage décellularisé**



Esophageal decellularization

Arakelian L, Caille C, Faivre L, Corté L, Bruneval P, Shamdani S, Flageollet C, Albanese P, Domet T, Jarraya M, Setterblad N, Kellouche S, Larghero J, Cattan P, Vanneaux V. A clinical-grade acellular matrix for esophageal replacement. J Tissue Eng Regen Med. 2019

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Œsophage décellularisé porcin

- **Preuve de concept chez le porc**
  2. **Caractérisation de l'œsophage décellularisé**

Les points vérifiés :

- Structure de la matrice extracellulaire : *Analyses histologiques*
- Efficacité de la décellularisation : *Quantification ADN, immunomarquage*
- Propriétés biomécaniques : *Etude de résistance longitudinale et transversale*
- Cytotoxicité / Biocompatibilité : *Culture cellulaire*
- Contrôle microbiologique

Arakelian L, Caille C, Faivre L, Corté L, Bruneval P, Shamdani S, Flageollet C, Albanese P, Domet T, Jarraya M, Setterblad N, Kellouche S, Larghero J, Cattan P, Vanneaux V. A clinical-grade acellular matrix for esophageal replacement. J Tissue Eng Regen Med. 2019

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Œsophage décellularisé porcin

- **Preuve de concept chez le porc**
  3. **Implantation de l'œsophage décellularisé chez le porc**

Les points vérifiés :

- Faisabilité
- Suturabilité

Mechanical behavior and surgical implantation. Esophageal transversal and longitudinal strips preparation

Arakelian L, Caille C, Faivre L, Corté L, Bruneval P, Shamdani S, Flageollet C, Albanese P, Domet T, Jarraya M, Setterblad N, Kellouche S, Larghero J, Cattan P, Vanneaux V. A clinical-grade acellular matrix for esophageal replacement. J Tissue Eng Regen Med. 2019

Œsophage décellularisé humain

- **Optimisation du procédé**

1. **Prélèvement d'un segment d'œsophage chez un donneur décédé : *autorisation ABM, collaboration avec Coordination Hospitalière***
2. **Obtention d'un segment d'œsophage décellularisé humain : *optimisation technique du procédé***

Godefroy W, Faivre L, Sansac C, Thierry B, Allain JM, Bruneval P, Agniel R, Kellouche S, Monasson O, Peroni E, Jarraya M, Setterblad N, Braik M, Even B, Cheverry S, Domet T, Albanese P, Larghero J, Cattan P, Arakelian L. Development and qualification of clinical grade decellularized and cryopreserved human esophagi. Sci Rep. 2023

Œsophage décellularisé humain

3. Caractérisation œsophage décellularisé humain

- Structure de la matrice extracellulaire : *Analyses histologiques*
- Efficacité de la décellularisation : *Quantification ADN, immunomarquage*
- Propriétés biomécaniques : *Etude de résistance longitudinale et transversale*
- Cytotoxicité / Biocompatibilité : *Culture cellulaire*
- Contrôle microbiologique
- Quantification du résidu de détergents

Godefroy W, Faivre L, Sansac C, Thierry B, Allain JM, Bruneval P, Agniel R, Kellouche S, Monasson O, Peroni E, Jarraya M, Setterblad N, Braik M, Even B, Cheverry S, Domet T, Albanese P, Larghero J, Cattan P, Arakelian L. Development and qualification of clinical grade decellularized and cryopreserved human esophagi. Sci Rep. 2023

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Œsophage décellularisé humain

4. **Cryopréservation de l'œsophage décellularisé humain**
   Développement et évaluation de la cryopréservation
   - Evaluation de la structure de l'œsophage décellularisé humain cryopréservé
   - Contrôle microbiologique
   - Test de suturabilité



5. **Implantation d'œsophage décellularisé humain chez le porc**

Godefroy W, Faivre L, Sansac C, Thierry B, Allain JM, Bruneval P, Agniel R, Kellouche S, Monasson O, Peroni E, Jarraya M, Setterblad N, Braik M, Even B, Cheverry S, Domet T, Albanese P, Larghero J, Cattan P, Arakelian L. Development and qualification of clinical grade decellularized and cryopreserved human esophagi. Sci Rep. 2023

Procédés de préparation innovants de tissus : de la paillasse à la clinique

- **Innovation → Quelle classification ?**



- **<u>Médicament de thérapie innovante MTI</u> : statut de médicament, préparés dans des laboratoires spécialisés dans les MTI. Les conditions de préparation obéissent au règlement européen 1394/2007 et à la directive 2001/83/CE**
- **<u>Produit de thérapie tissulaire TISSU</u> : statut de TISSU, préparés dans des Banques de Tissus. Les conditions de préparation obéissent aux règles de bonnes pratiques fixées par la décision du 27/10/2010 et du 05/05/2017**

Avis ANSM : L'œsophage décellularisé humain est un TISSU

Œsophage décellularisé humain thérapeutique

Adapter à une utilisation thérapeutique chez l'Homme :

- Produits et consommables
  - Création boîte de stérilisation spécifique pour les bioréacteurs
  - Recherche de produits et solutions adaptées en thérapeutique
  - Arrêt de production d'un consommable (cartouche détoxification)



- Locaux conditions de préparation conformes aux BP

- Qualification ESO
  - Dosage des résidus du procédé de préparation
  - Evaluation morpho-anatomique
  - Contrôle microbiologique

- Répondre aux exigences réglementaires quant à la Spécification du tissu

Œsophage décellularisé humain thérapeutique

Œsophage natif

En cours de process



Avant congélation

Après décongélation

Œsophage décellularisé humain thérapeutique

- **<u>ESSAI CLINIQUE :</u>**

- Indication : **Remplacement d'un segment oesophagien chez des adultes nécessitant une reconstruction de l'œsophage inférieure à 10 cm.**

- Demande d'autorisation auprès de l'ANSM

  Partie Clinique – Indication, justification et protocole

  Partie Non clinique – Publications

  Partie Qualité – Locaux / Détail du procédé.

  Qualification de l'œsophage décellularisé humain. Evaluation et contrôles du greffon. Spécification

- **Autorisation Essai Clinique obtenue**

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Œsophage décellularisé humain

- **Œsophage décellularisé PORC :** *Mise au point du traitement / Preuve de concept* ✓
- **Œsophage décellularisé HUMAIN :** *Répétabilité / Contrôle Qualité* ✓
- **Œsophage décellularisé HUMAIN pour usage thérapeutique :**
  - **Demande d'autorisation d'Essai clinique** ✓
  - **Inclusion et greffe des premiers patients** ✓
  - **Evaluation des résultats de l'essai clinique**
- **Œsophage décellularisé HUMAIN en pratique clinique**

Hôpital Saint-Louis AP-HP

- Banque Tissus Humains
- Chirurgie Digestive
- Unité Thérapie Cellulaire
- Unité Recherche Clinique
- Pharmacie à Usage Intérieur

INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS
Hématologie I Immunologie I Oncologie

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



MEARY CENTER
Medical Engineering and Research in cell & gene therapy

agence de la biomédecine

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

- CHOPT
- DRCI
- AGEPS