
ETAT DES LIEUX DES EXIGENCES ET DES
METHODES DE LABORATOIRE POUR LA
MISE EN ŒUVRE D'UNE PRATIQUE DE
MÉDECINE REGENERATIVE EN CONTEXTE
HOSPITALIER, CLINIQUE PRIVÉE OU
CABINET PRIVÉ

Etudiant

Patrick Sebbagh

Tuteur

Prof. Lee Ann Laurent-Applegate, PhD

Co-Tuteur:

Dr. Nathalie Hirt-Burri, PhD

Expert:

Dr. Anthony de Buys Roessingh, MD, PhD

TABLE OF CONTENTS

REMERCIEMENTS	4
PREALABLE A LA REALISATION DE CE TRAVAIL	4
RESUME	4
INTRODUCTION	5
Methodologie	5
PARTIE I – LA REGLEMENTATION	6
Les structures en charge de la santé en Suisse et en Europe	6
<i>Les structures en charge de la santé en Suisse</i>	6
<i>Lois et ordonnances fédérales</i>	8
<i>Historique de la loi sur les transplantations en Suisse</i>	8
Documents et formulaires relatifs aux essais cliniques	8
Instructions et demande d'autorisation d'exploitation	9
Documents relatifs à la biovigilance de transplants standardisés / thérapie génique / des organismes génétiquement modifiés	9
Documents complémentaires spécifiques au organes, tissus et cellules	9
<i>Textes juridiques édictés par les cantons</i>	9
<i>Textes réglementaire édictés par les hôpitaux, cliniques privées et cabinets privés</i>	9
Les structures en charge de la santé pour l'Europe	9
<i>Le comité pour les « médicaments novateurs » (Advanced Therapies) de l'agence Européenne</i>	10
<i>Textes juridiques édictés par la commission européenne</i>	10
Loi sur les transplantations en Suisse	11
<i>Transplants standardisés</i>	11
<i>Manipulation substantielle selon la loi Suisse sur les transplantations</i>	12
<i>Notion d'Usage non homologue ou homologue</i>	13
<i>Cas des nouvelles techniques autologues sans manipulation substantielle</i>	13
<i>Équivalent Européen de la loi Suisse sur les transplantations</i>	13
<i>Les bonnes pratiques de fabrication</i>	14
<i>Liste des laboratoires Suisse disposant d'une licence BPF pour la production de cellules souches</i>	14
<i>Vers l'harmonisation des réglementations</i>	15
Partie II – Les applications	16
Les traitements issus de la médecine régénérative	16
<i>Les traitements issus de la médecine régénérative sans manipulation substantielle - Cas des greffes autologues sans manipulation substantielle</i>	16
Grefe de peau autologue sans manipulation substantielle	16
Grefe autologue de tissu adipeux sans manipulation substantielle	17
Grefe de cartilage autologue sans manipulation substantielle	18
Grefe osseuse autologue sans manipulation substantielle	18
Cas particulier du Plasma Riche en Plaquettes - PRP	19
<i>Cas des thérapies cellulaires avec manipulation substantielle</i>	22

Cas particulier des grands brûlés	22
Les usages spéciaux dans le domaine hospitalier ailleurs en Europe	23
<i>Cas des traitements avec manipulation substantielle hors de toute menace du pronostic vital</i>	24
Règlementation applicable pour les traitements ayant SUBIT une manipulation substantielle destinés à des patients dont le pronostic vital n'est pas engagé	24
Greffes de cellules adipeuses après manipulations substantielles	24
Grefe de cartilage avec manipulation substantielle	25
<i>Traitements disponibles pour lesquels subsistent des doutes quant à la réglementation applicable</i>	26
<i>Quelles conséquences d'être réglementé par une loi plutôt que par une directive ?</i>	27
<i>L'avenir des méthodes cellulaires en Suisse</i>	27
<i>Discussion ouverte</i>	28
REFERENCES	29
REFERENCES - Lois et ordonnances fédérales	31
<i>Documents et formulaires relatifs aux essais cliniques</i>	31
<i>Instructions et demande d'autorisation d'exploitation</i>	34
<i>Documents complémentaires spécifiques aux organes, tissus et cellules</i>	34
<i>Les documents relatifs et préalables à tout essai clinique</i>	34
ANNEXE 1 - Le dossier d'enregistrement en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché	36
<i>Les bonnes pratiques selon la loi les transplantations et l'Eudralex</i>	37
<i>Les bonnes pratiques de fabrication</i>	37
<i>Les bonnes pratiques de distribution</i>	38
<i>Notion d'assurance qualité</i>	38
<i>Les bonnes pratiques de documentation</i>	40
Les protocoles de validation et de qualification	41
Phase 1 – Recherche et développement	42
Phase 2 – Validation du procédé	42
Phase 3 – Maintien de la validation	42
<i>Les bonnes pratiques cliniques</i>	42
Les bonnes pratiques de laboratoire	43
ANNEXE 2 - Stratégie d'enregistrement	44
ANNEXE 3 – Le contenu du dossier d'enregistrement	45
ANNEXE 4 - Industrie de la médecine régénérative	49
ANNEXE 5 - Potentiel économique de la médecine régénérative en Suisse	50
Définitions générales	51

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement le Professeur Lee Ann Laurent-Applegate et la Doctoresse Nathalie Hirt-Burri pour leur engagement, le soutien, la guidance et leur disponibilité, en dépit d'un agenda très chargé, qu'elles m'ont fourni et qui m'ont permis d'aboutir à ce travail. Je suis aussi reconnaissant à tous ceux qui m'ont apporté leur aide dans le cadre de ce document.

Je voudrais aussi remercier le Docteur Anthony de Buys Roessingh pour avoir accepté d'être expert de ce travail de Master.

PRELABLE A LA REALISATION DE CE TRAVAIL

Dans un contexte où les réglementations applicables au monde médical deviennent de plus en plus complexes, encadrent de plus en plus les bonnes pratiques, définissent toujours plus précisément le légal versus l'illégal, il nous est apparu pertinent de faire le point sur la réglementation applicable aux techniques de thérapies régénératives.

RESUME

L'objectif de ce travail de masters est de fournir un document de référence concis dans le domaine des thérapies cellulaires afin qu'elles puissent être implémentées au sein des hôpitaux, cliniques et cabinets privés en pleine conformité. Il a aussi pour objectif de préciser lesquelles de ces techniques sont utilisables dans chaque structure de soin (hôpitaux, cliniques et cabinets privés).

Du point de vue de sa structure, ce document est divisé en deux parties :

- I. Partie réglementaire;
- II. Partie applications courantes.

La première partie présente les différents règlements émis par les autorités sanitaires Suisse et Européennes applicables aux traitements de médecine régénérative les plus courantes, notamment le lipofilling, la régénération du cartilage et la régénération de la peau.

La deuxième partie présente pour les applications les plus courantes, application par application, du moins réglementé au plus réglementé, les textes applicables ainsi que les acteurs sanitaires qui ont le droit de le mettre en œuvre.

INTRODUCTION

La médecine régénérative consiste à remplacer ou régénérer des cellules, des tissus ou des organes dans le corps humain, afin de rétablir ou d'établir une fonction normale. Elle comprend la thérapie cellulaire, la thérapie génique, l'ingénierie tissulaire, les techniques de génie biomédical et des traitements qui font intervenir des produits biologiques. La médecine régénérative a un énorme potentiel curatif et mais aussi préventif. On imagine facilement son intérêt pour des pathologies courantes comme des lésions arthrosiques ou le traitement des cicatrices. A défaut d'être curative, elle peut aussi améliorer la qualité de la vie des patients. Les traitements susceptibles de découler de la médecine régénérative peuvent potentiellement s'adresser à l'ensemble des systèmes et des tissus du corps humain. Cette forme de médecine est en constante amélioration depuis plusieurs décennies.

Les résultats issus des thérapies cellulaires ont progressivement fait un bond en avant, en particulier pour les thérapies concernant les patients brûlés. Par exemple, après avoir réalisé des séries de greffes où il s'agissait de prélever un tissu pour le greffer de manière autologue ou homologue sans traitement supplémentaire, il s'est avéré que l'adjonction de cellules améliore le résultat clinique. De ce fait, des manipulations supplémentaires ont été intégrées aux procédures de prise en charge des patients. Pour répondre au risque induit par ces nouvelles manipulations, des réglementations ont vu le jour. Cette complexification réglementaire tient aussi à l'accroissement du nombre de traitement possible. Il y a deux décennies, il était possible d'enregistrer des spécialités contenant des cellules comme des dispositifs médicaux dès lors que les cellules ou les produits cellulaires étaient intégrées à un dispositif tel qu'une matrice, une cage ou autre. Aujourd'hui, depuis l'entrée en vigueur de la loi Suisse sur les transplantations qui est le pendant de la réglementation européenne sur les Advanced Therapy Medicinal Product, ce type d'enregistrement n'est plus possible.

Ce travail de masters constitue un état des lieux des exigences et des méthodes de laboratoire pour la mise en œuvre d'une pratique de médecine régénérative en contexte hospitalier, clinique privée ou cabinet privé. La première partie du présent document « la réglementation » vise à présenter les acteurs réglementaires, les textes applicables à la médecine régénérative et les notions clés de ces textes. Pour réaliser cet état des lieux des règlements, nous avons sollicité l'ensemble des intervenants (Swissmedic, médecin cantonal...) pour avoir la liste exhaustive des règlements applicables. Les deux principaux textes sont la loi Suisse sur les transplantations et la directive européenne sur les ATMP. Ces documents et l'ensemble des textes qui en découlent ou qui y font référence ayant un rapport avec notre sujet sont présentés en annexe.

La deuxième partie « les applications » présente les applications de médecine régénérative actuellement disponibles et les contraintes réglementaires qui les encadrent que ce soit en contexte hospitalier, clinique privée ou cabinet privé. Les produits les moins réglementés seront présentés en premier lieu avant d'introduire les produits qui doivent faire l'objet d'un enregistrement. Enfin, nous finirons cette partie sur les produits pour lesquels la réglementation est en cours d'évolution.

METHODOLOGIE

Pour réaliser ce travail, j'ai sollicité Swissmedic, le médecin cantonal, le Professeur Lee Applegate et la Doctoresse Nathalie Burri Hirt afin d'avoir la liste exhaustive des règlements applicables et passé en revue ces documents.

PARTIE I – LA REGLEMENTATION

LES STRUCTURES EN CHARGE DE LA SANTÉ EN SUISSE ET EN EUROPE

En Suisse, Swissmedic ou Institut Suisse des Produits Thérapeutiques est chargé de surveiller le marché des produits thérapeutiques. Il a été fondé en 2002 à l'issue de la fusion de l'Office Intercantonal de Contrôle des Médicaments (OICM) et de l'Unité des Agents Thérapeutiques de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Dès sa création en 2002, Swissmedic a eu pour responsabilité de mettre en application la loi sur les thérapeutiques.

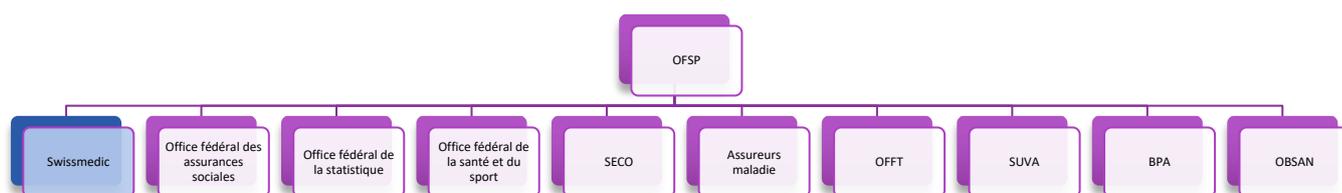
En Europe, en plus des agences nationales qui sont capables d'autoriser la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique sur leur territoire, il existe une agence centrale ; l'agence européenne du médicament (EMA). Cette agence est une structure faitière qui permet des enregistrements pan européen. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'agence européenne du médicament permet de commercialiser cette spécialité dans tous les pays européens.

LES AGENCES REGLEMENTAIRES	
Structure faitière européenne	Structure faitière suisse
Agence européenne du médicament (EMA)	Swissmedic

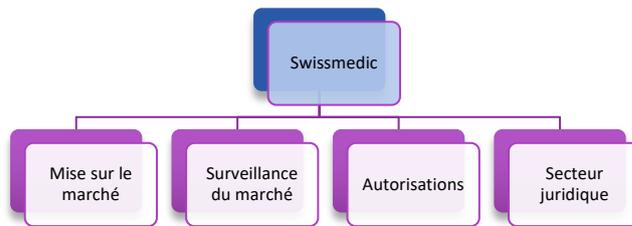
LES STRUCTURES EN CHARGE DE LA SANTÉ EN SUISSE

La Suisse étant une confédération de cantons, les textes applicables en matière de santé sont le fruit du travail de plusieurs acteurs ; administrations fédérales et cantonales.

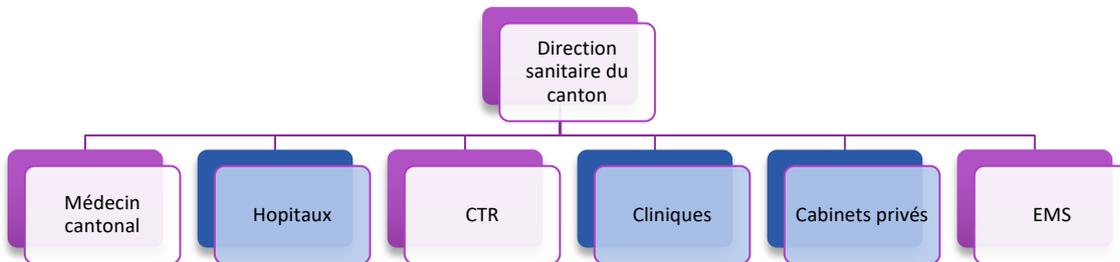
Au niveau fédéral, la figure ci-dessous présente l'ensemble des départements sous la houlette de l'Office Fédéral de la Santé :



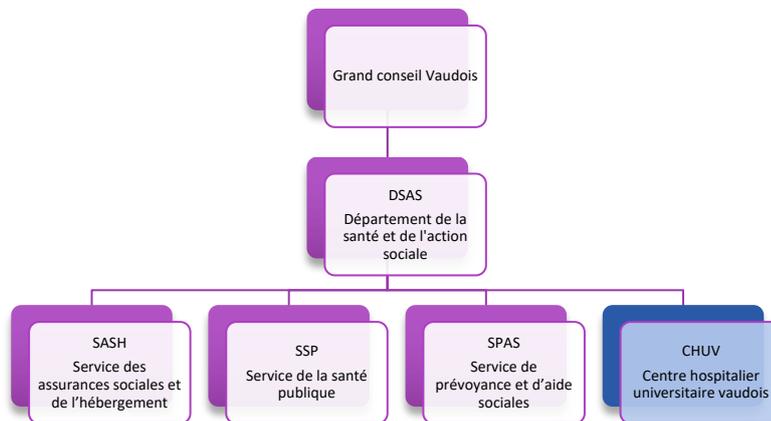
Au niveau de Swissmedic, on trouve des départements purement administratif (Ressources humaines, Finance, IT...) ainsi que 4 départements spécialisés sur les métiers du régulateur. Ces 4 départements sont les départements de mise sur le marché, le département de surveillance du marché, le département des autorisations et le département juridique¹.



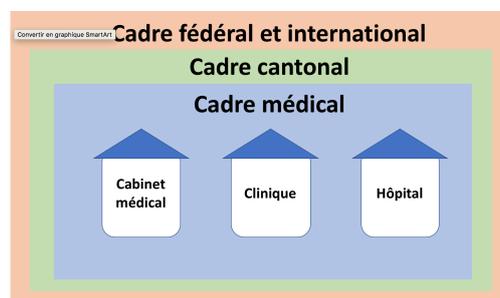
Au niveau cantonal, on trouve une direction sanitaire qui dirige les structures suivantes :



Le Grand Conseil, formés de 150 députés, est une autorité administrative qui supervise le conseil d'état à qui répond la Direction de la Santé et de l'Action Sociale – DSAS. La DSAS supervise le CHUV - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois ainsi que d'autres départements en lien avec la santé.



Le DSAS est aussi important au niveau des cabinets privés. En effet, le DSAS délivre les autorisations d'exploiter un établissement sanitaire ainsi que les autorisations de pratiquer en qualité de professionnel de la santé. Ce département veille aussi au respect des normes relatives aux équipements et aux agents thérapeutiques.



Enfin au niveau hospitalier, on trouve un certain nombre de textes qui règlementent les pratiques hospitalières.

De manière similaire, les sociétés de médecine de chaque spécialité éditent des textes qui règlementent les pratiques en cabinets privés.

A chaque niveau de l'administration de la santé, de la confédération jusqu'aux cabinets privés, en passant par les hôpitaux, il existe des textes qui règlementent les pratiques.

LOIS ET ORDONNANCES FÉDÉRALES

Il existe une loi pour la transplantation, des ordonnances spécifiques, des règlements pour les professions médicales, pour les essais cliniques, pour les laboratoires, pour les analyses génétiques, pour les médicaments et pour les émoluments. Toutefois, le texte le plus pertinent qui nous concerne, pour la médecine régénérative, est la loi sur les transplantations (810.21 Loi fédérale du 8 octobre 2004 sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (Loi sur la transplantation).

Il est à noter que la Suisse a légiféré cette matière au travers d'une loi ce qui implique des sanctions pénales en cas de condamnation.

HISTORIQUE DE LA LOI SUR LES TRANSPLANTATIONS EN SUISSE

Avant 2007, les dons d'organes et les transplantations, ainsi que les traitements à base de cellules, étaient réglementés au niveau cantonal. Les dispositions fédérales étaient morcelées et n'envisageaient pas tous les types de produits et d'intervention. La mise en œuvre de traitements qui entrent aujourd'hui dans la catégorie de la loi sur les transplantations étaient laissée à l'appréciation du médecin cantonal et des autorités cantonales. De ce fait, un certain nombre d'hôpitaux, de cliniques privées et de cabinets privés ont pu proposer ce type de traitement en toute conformité réglementaire. Toujours jusqu'en 2007, ces traitements ne bénéficiaient d'aucune autorisation de mise sur le marché. Ils étaient tolérés.

Le cas des greffes de peau de culture utilisées pour soigner les brûlés est une illustration parfaite de cette souplesse. Jusqu'en 2007, pour procéder à un enregistrement auprès de l'OFSP (Office Fédéral de la Santé Publique), il suffisait de déclarer la méthode à l'OFSP et de joindre une copie de l'enregistrement au pharmacien cantonal et au chimiste cantonal pour être en conformité.

Depuis 2007 et la loi fédérale sur les transplantations, tout transfert d'organes, de tissus et de cellules y compris de cellules du patient vers lui-même (autogreffe) tombe sous le coup de la loi sur les transplantations. Cela comprend aussi les techniques qui n'ont pas recours à de la manipulation substantielle. Cette loi sert de cadre faitier à l'ensemble des dispositions cantonales.

L'introduction de cette loi impose un processus d'enregistrement sensiblement plus complexe ce qui entraîne des coûts significatifs pour les hôpitaux, cliniques ou cabinets privés qui souhaitent continuer à mettre en œuvre ces techniques. Certaines techniques ont dû être abandonnées notamment toutes les thérapies cellulaires dérivées des travaux de Paul Niehans dans les années 1930².

En mars 2013, le Conseil fédéral a transmis au Parlement une révision partielle de la loi sur la transplantation. L'objectif de cette modification était d'améliorer la clarté et la sécurité pour les personnes concernées, leurs proches et le personnel médical. La révision porte également sur la protection financière des donneurs vivants. D'une manière générale, ces législations relatives aux transplants sont apparues de manière quasi concomitante aussi bien en Europe, qu'en Suisse, aux États-Unis et en Asie. En effet, un cadre législatif plus spécifique que celui des médicaments issus de la chimie traditionnelle se devait de voir le jour pour répondre au risque de transfert de matériel génétique vers l'homme. L'augmentation des contraintes réglementaire est une réponse au risque sanitaire potentiel dont l'accident qui s'est produit au XCell-Center en Allemagne en 2010 est une illustration typique. Ce cas s'est soldé par le décès d'un enfant de dix huit mois qui avait reçu des cellules souches injectées directement dans le cerveau pour traiter une maladie du système nerveux central³.

DOCUMENTS ET FORMULAIRES RELATIFS AUX ESSAIS CLINIQUES

Les documents relatifs à une demande d'essai clinique ont pour but d'accompagner le mandant au cours de sa demande. Ils structurent la démarche. La liste exhaustive de ces documents est fournie dans les références en fin de document.

INSTRUCTIONS ET DEMANDE D'AUTORISATION D'EXPLOITATION

Les documents intitulés « instructions et demande d'autorisation d'exploitation » ont pour but de fournir des conseils pour remplir la documentation demandée par Swissmédic.

DOCUMENTS RELATIFS À LA BIOVIGILANCE DE TRANSPLANTS STANDARDISÉS / THÉRAPIE GÉNÉRIQUE / DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

Les documents relatifs à la biovigilance de transplants standardisés / thérapie génique / des organismes génétiquement modifiés sont spécifiques à ce type de spécialités. Un soin particulier est apporté à cette classe de médicament du fait dans le but de protéger toute atteinte du génome humain.

DOCUMENTS COMPLÉMENTAIRES SPÉCIFIQUES AU ORGANES, TISSUS ET CELLULES

En complément des documents relatifs à la biovigilance de transplants standardisés / thérapie génique / des organismes génétiquement modifiés, les textes ci-dessous constituent le socle de la réglementation spécifique à la médecine régénérative. Dans l'ensemble de la suite de ce document, nous allons particulièrement nous intéresser à :

- Réglementation relative aux organes, tissus et cellules
- Réglementation relative aux transplants standardisés :
 - Nouvelle définition des « transplants standardisés » depuis le 1er mai 2016 (01.05.2016)
 - Principes légaux régissant l'utilisation des tissus et cellules d'origine humaine en médecine esthétique

TEXTES JURIDIQUES ÉDICTÉS PAR LES CANTONS

Nous présentons ici l'exemple du canton de Vaud.

- Loi sur la santé publique.
- Règlement sur les établissements sanitaires.
- Règlement sur l'exercice des professions de la santé.

TEXTES RÉGLEMENTAIRE ÉDICTÉS PAR LES HÔPITAUX, CLINIQUES PRIVÉES ET CABINETS PRIVÉS

Au niveau des établissements hospitaliers, qu'il s'agisse du CHUV, de cliniques privées ou de cabinets privés, la réglementation applicable est définie au niveau cantonal dans le règlement sur les établissements sanitaires. En plus de cette réglementation, les sociétés savantes de médecine et les centres hospitaliers édictent leurs propres règles.

LES STRUCTURES EN CHARGE DE LA SANTÉ POUR L'EUROPE

En Europe, chaque pays dispose de sa propre agence nationale au-dessus de laquelle ainsi de l'agence européenne du médicament qui exerce une autorité transversale.

L'Agence européenne des médicaments est l'agence de la communauté européenne. Elle a été créée en 1995. Elle est actuellement établie à Londres. À la suite du retrait du Royaume-Uni de l'union européenne prévu en 2019, l'agence devrait déménager à Amsterdam.

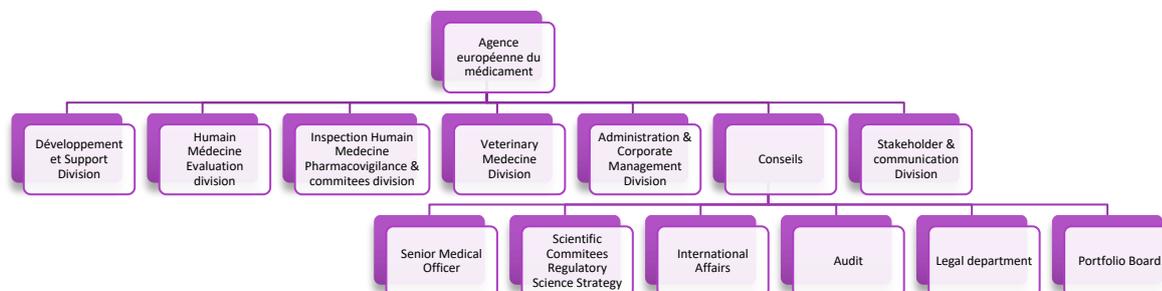
L'agence européenne du médicament évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne. Son autorité s'exerce à travers les Agences nationales.

Son organisation est inspirée de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. L'agence européenne

dispose d'un périmètre d'action plus restreint. En effet, la FDA monitore aussi la sécurité alimentaire, chose que l'EMA n'a pas en charge.

Afin d'éviter les conflits d'intérêt ou d'éventuelles pressions de lobbys industriels, l'Agence se doit d'être indépendante. Les décisions stratégiques sont prises par le directeur exécutif de l'agence. Le directeur exécutif de l'agence répond à une commission indépendante chargée de contrôler la bonne application du règlement adoptées par la Commission européenne. Le directeur exécutif est nommé par le conseil d'administration de l'agence, composé de représentants des États membres et de la Commission.

Sans pour autant avoir un ministre de la santé européen, l'agence du médicament répond à une commission qui est nommée par les représentants des différents états membres.



LE COMITÉ POUR LES « MÉDICAMENTS NOVATEURS » (ADVANCED THERAPIES) DE L'AGENCE EUROPÉENNE

Le comité pour les « médicaments novateurs » de l'agence européenne du médicament offre des conseils au travers de réunions informelles d'information pour discuter du processus et la documentation pertinente à soumettre. Ce premier contact est gratuit.

Les entretiens ultérieurs sont tarifés. Ces expertises se concluent par une évaluation formelle du programme de développement présenté. Dr Hans-Georg Eichler, Directeur médical de l'EMA, a suggéré que cette ressource a été sous-utilisée bien que les frais pour les PME soient considérablement réduits.

Ce comité de l'Agence Européenne du Médicament pour les « médicaments novateurs » joue un rôle central dans l'évaluation scientifique de ces approches thérapeutiques. Il fournit l'expertise nécessaire à l'évaluation des dossiers d'enregistrement. De plus, les experts qui constituent ce comité sont aussi ceux qui évaluent les dossiers une fois soumis. L'avis du comité permet de corriger rapidement les lacunes des projets en cours de développement sans avoir à affronter un refus une fois que la demande officielle d'enregistrement est déposée.

Dr Hans-Georg Eichler, Directeur médical de l'EMA, a reconnu que « le travail dans le domaine de la médecine régénérative est souvent l'œuvre de très petites entreprises ou des groupes universitaires qui n'ont pas d'expérience dans le domaine et sont dépassés par l'ensemble du système de réglementation complexe »⁴. Par ailleurs, les conseils obtenus auprès de consultant sont particulièrement élevés ce qui rend leur accessibilité difficile. Enfin, il a également souligné une pénurie en matière d'expertise réglementaire dans ce domaine.

Afin de bénéficier du support de ce comité, de plus amples informations sont disponibles dans la réglementation (EC) No 1394/2007 et la directive 2001/83/EC.

TEXTES JURIDIQUES ÉDICTÉS PAR LA COMMISSION EUROPÉENNE

Les textes de référence européens relatifs aux médicaments sont rassemblés dans une série de volumes appelés EudraLex. L'EudraLex précise l'ensemble des règles et les règlements régissant les produits médicinaux dans l'Union européenne. Pour les produits à usage humain, L'Eudralex est composé des 10 volumes⁵ :

- Volume 1 - Législation pharmaceutique.
- Volume 2 - Avis aux demandeurs.
 - Le volume 2A traite des procédures d'autorisation de mise sur le marché.
 - Le volume 2B traite de la présentation et du contenu du dossier de candidature.
 - Le volume 2C traite des lignes directrices.
- Volume 3 - Lignes directrices
- Volume 4 - Bonnes pratiques de fabrication.
- Volume 9 - Pharmacovigilance.
- Volume 10 - Essais cliniques.
- Volume supplémentaire : Directives sur les bonnes pratiques de distribution de médicaments à usage humain (94/C63/03).

En sus de ces textes de l'Eudralex, la directive 2005/28 / CE définit les bonnes pratiques cliniques pour la conception et la conduite des essais cliniques⁶.

LOI SUR LES TRANSPLANTATIONS EN SUISSE

En Suisse, la loi sur les transplantations fixe les conditions dans lesquelles des organes, des tissus ou des cellules peuvent être utilisés à des fins de transplantation.

Elle a pour but de prévenir toute utilisation abusive d'organes, de tissus ou de cellules, notamment le commerce d'organes, lors de l'application à l'être humain de la médecine de transplantation et d'assurer la protection de la dignité humaine, de la personnalité et de la santé⁷.

Champ d'application de la loi sur les transplantations

La loi sur les transplantations s'applique à toute utilisation d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale ainsi que de produits issus de ceux-ci (transplants standardisés) destinés à être transplantés sur l'être humain.

Elle ne s'applique pas à l'utilisation :

- a. d'organes, de tissus et de cellules artificiels ou dévitalisés ;
- b. du sang, à l'exception des cellules souches ;
- c. des produits sanguins ;
- d. de gamètes, d'ovules imprégnés et d'embryons dans le cadre de la procréation médicalement assistée des êtres humains.

L'utilisation d'organes, de tissus ou de cellules destinés à des transplantations autogènes est régie par la loi sur les transplantations⁸. Il en va de même pour les transplants standardisés destinés à des transplantations autogènes⁹.

La vérification de la **sécurité et de l'efficacité** des médicaments soumis à la loi sur les transplantations)810.21 Loi fédérale du 8 octobre 2004 sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (Loi sur la transplantation) est du ressort de Swissmedic.

Concernant **les conseils et le support** apporté aux entreprises, Swissmedic offre un faible support scientifique aux entreprises contrairement à l'agence Européenne. Cette différence a un impact quant à l'incitation des entreprises qui souhaitent avancer dans ce domaine.

La loi sur les transplantations introduit un concept nouveau : **la manipulation substantielle**.

TRANSPLANTS STANDARDISÉS

La notion de transplant standardisée est apparue avec la loi sur les transplantations (article 3, lettre d - Loi sur la transplantation du 8 octobre 2004 (RS 810.21)). En ce moment de l'histoire, un transplant standardisé est défini par : « **Transplants standardisés : produits fabriqués à partir d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale, qui peuvent être standardisés ou dont le processus de fabrication peut être standardisé** ».

Entre 2004 et 2016, la définition de transplants standardisés évoquée dans la loi sur les transplantations s'est avérée peu applicable dans la pratique. A compter du 1^{er} mai 2016, la définition¹ Suisse de « transplant

standardisé » est devenue conforme au sens du Règlement européen (CE) n°1394/2007. Cela a facilité l'utilisation de la notion de transplants standardisés pour les autorités sanitaires comme pour les entreprises pharmaceutiques et les médecins.

Depuis le 1^{er} mai 2016, en Suisse, on entend par transplants standardisés l'ensemble des préparations pharmaceutiques qui sont :

- Des produits composés d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine, ou qui en contiennent, lorsque ces organes, tissus ou cellules :
 - Ont été soumis à une manipulation substantielle

ou

- Ne sont pas destinés à assurer la même fonction chez le receveur que chez le donneur,
- Les produits composés d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale, ou qui en contiennent.

En complément, le chapitre intitulé « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire » de la pharmacopée Européenne 5.2.8 indique :

- Les fabricants, lorsqu'ils ont le choix, donneront la préférence à l'utilisation de matières provenant d'« **espèces animales non concernées par les EST** » ou d'origine non animale.
- L'utilisation de matières dérivées d'« espèces animales concernées par les EST » plutôt que de matières provenant d'« espèces non concernées par les EST » ou d'origine non animale devra être justifiée.
- Si des matières issues d'« espèces animales concernées par les EST » doivent être utilisées, il y a lieu de tenir compte de **toutes les mesures nécessaires à la réduction du risque de transmission des EST**.

Ainsi, tous les produits issus de cultures cellulaires doivent être considérés comme des transplants standardisés conformément à cette définition de mai 2016. Cette fiche de OFSP réitère le message qu'avant d'être appliqués sur des patients, les transplants standardisés doivent être homologués par Swissmedic. De ce fait, la chaîne de soin qui va de la production jusqu'à l'utilisation de transplants doivent satisfaire :

- Les exigences en matière d'enregistrement de transplants standardisés.
- Les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication.
- Les exigences en matière de bonnes pratiques de distribution & de stockage.
- Les exigences en matière de bonnes pratiques de laboratoire.

A cette liste d'exigence s'ajoute les exigences cantonales ainsi que les exigences édictées par les sociétés de médecine.

MANIPULATION SUBSTANTIELLE SELON LA LOI SUISSE SUR LES TRANSPLANTATIONS

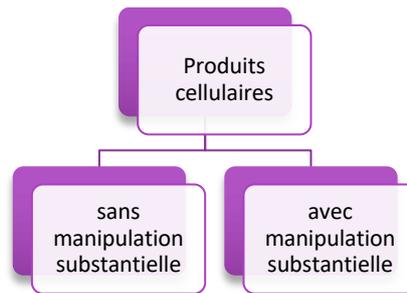
La notion de manipulation substantielle permet de faire une distinction sensible entre les préparations. Ainsi, toute manipulation importante de cellules, de tissus ou d'organes est qualifiée de manipulation substantielle. Depuis le 1^{er} mai 2016, est considérée comme manipulation substantielle au sens de l'art. 2, al. 1, let. d, de l'ordonnance sur la transplantation¹⁰:

- La multiplication des cellules par culture cellulaire,
- La modification génétique des cellules,
- La différenciation ou l'activation des cellules.

Depuis le 1^{er} mai 2016, la définition Suisse de la manipulation substantielle est conforme au sens du Règlement Européen (CE) n°1394/2007.

D'après le règlement 1394/2007, le fait de couper, broyer, structurer, centrifuger, plonger dans une solution antibiotique ou antimicrobienne, stériliser, filtrer, lyophiliser, congeler, conserver par le froid, vitrifier, irradier ou d'effectuer des séparations cellulaires, concentrer ou purifier ne s'apparente pas à une manipulation substantielle. Ainsi, le lipofilling est bien un transplant mais ce transplant n'a pas subi de manipulation substantielle. Sa procédure de mise en œuvre reste soumise à la loi sur les transplantations mais les contraintes que cette procédure devra remplir pour être approuvées sont sensiblement moins contraignantes. La culture cellulaire est en revanche considérée comme une manipulation substantielle parce qu'on introduit

un risque de différenciation cellulaire non contrôlée.



Cette notion de manipulation substantielle est propre à la réglementation Suisse. L'EMA a, pour sa part, prévu d'autres types d'exception facilitant l'usage de produits cellulaires sans avoir à se soumettre à l'ATMP (advanced therapy medicinal products).

NOTION D'USAGE NON HOMOLOGUE OU HOMOLOGUE

La réglementation donne les définitions suivantes de l'usage homologue et non homologue :

- Usage homologue : le tissu greffé remplit la même fonction que le tissu prélevé (greffe de peau par exemple)
- Usage non homologue : le tissu greffé remplit une fonction différente (greffe de tissus adipeux prélevé au niveau de l'abdomen pour améliorer une cicatrice au niveau du visage par exemple).

Les contraintes réglementaires applicables aux préparations destinées à un usage non homologue sont sensiblement plus élevée que celle applicable aux préparations destinées à un usage homologue.

Les produits multi-substances sont enregistrables dès lors que la préparation est injectée dans un tissu homologue. Enregistrer un transplant multi-substances pour un usage non homologue nécessite des études cliniques extensives donc des coûts majorés.

CAS DES NOUVELLES TECHNIQUES AUTOLOGUES SANS MANIPULATION SUBSTANTIELLE

Lors du développement d'une nouvelle technique opératoire autologue sans manipulation substantielle, il est nécessaire d'obtenir la validation du médecin cantonal puis d'effectuer la démarche auprès des assurances. Lorsque le médecin cantonal et les assureurs ont donné leur accord, un nouveau numéro de technique est attribué à cet acte pour sa facturation.

ÉQUIVALENT EUROPÉEN DE LA LOI SUISSE SUR LES TRANSPLANTATIONS

En Europe (Suisse exceptée), les médicaments issus de la médecine régénératives appartiennent à la catégorie des « médicaments innovants ». De ce fait, ils tombent sous la réglementation applicable aux thérapies avancées (Advanced Therapy Medicines).

Les thérapies avancées, selon l'agence Européenne du médicament, font référence à de nouveaux produits médicaux qui utilisent la thérapie génique, la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire. Dans le détail, cette réglementation ATMP couvre 4 types d'approches thérapeutiques :

- **Les thérapies qui font appel à des modifications génétiques** : Dans ce cas, il s'agit de gènes qui induisent un effet thérapeutique, prophylactique ou qui servent à fournir un diagnostic. Ces thérapies consistent à introduire un gène "recombinant" dans les cellules dans le but de traiter un large ensemble de pathologies allant de l'anomalie génétique en passant par le cancer ou les maladies chroniques. Ici, le gène "recombinant" consiste en une séquence d'ADN qui a été créé en laboratoire. Il peut s'agir de d'une séquence construite à partir de plusieurs séquence source.

- **Les thérapies qui font appel à des cellules somatiques** : Il s'agit ici de cellules ou tissus qui ont été substantiellement manipulés (cette notion est importante pour la suite) pour modifier leurs caractéristiques biologiques dans le but de ne pas être utilisés pour les mêmes fonctions chez le patient. Qu'il s'agisse de traitement, de prévention ou d'outil de diagnostic, toutes ces exploitations des cellules somatiques tombent sous le coup de l'ATMP.
- **Les thérapies faisant appel à des tissus artificiellement recréés** : Il s'agit ici de thérapies qui utilisent des cellules ou des tissus qui ont été modifiés dans le but de servir pour réparer, régénérer ou remplacer des tissus du patient.
- **Les thérapies combinées qui reposent sur l'ATMP** : il s'agit enfin de thérapies qui reposent sur un ou plusieurs dispositifs médicaux imprégnés de cellules cultivées ou de composants issus d'une culture cellulaire. Un exemple serait le produit InducOs de Medtronic Biopharma aux Etats Unis qui contient une cage intervertébrale et une poudre de BMP-2. Les matrices dégradables sont aussi concernées.

Les textes applicables pour un enregistrement pour ces thérapies innovantes sont connus sous les références:

- 2004/23/EC ¹¹
- 2006/17/EC ¹²
- 2006/86/EC ¹³

Les thérapies innovantes doivent être enregistrées au travers de l'agence européenne du médicament et ne peuvent suivre ce processus au travers des agences nationales. En effet, l'expertise réglementaire est concentrée au sein de l'European Medicine Agency – EMA. Ce traitement central permet de ne passer qu'au travers d'une seule évaluation et procédure d'autorisation de mise sur le marché.

La vérification de la sécurité et de l'efficacité des médicaments novateurs (Advanced Therapy Medicines) soumis à la réglementation sur les transplantations revient à l'Agence Européenne du Médicament. L'agence européenne reste en charge ces deux aspects après l'approbation et la mise sur le marché des spécialités.

Concernant les conseils et le support apporté aux entreprises, l'EMA est l'une des rares agences à fournir un support scientifique aux entreprises. Elle peut aussi bien les conseiller dans leurs démarches d'enregistrement que pour les aider à mettre en place un système de pharmacovigilance et de risk management afin de suivre la sécurité de ces médicaments. Cette volonté de soutenir les entreprises témoigne de l'intérêt économique que représentent cette nouvelle classe de médicaments et de traitement pour l'Europe.

LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un ensemble de règles de qualité à appliquer dans le cadre de la production et de la distribution de produits pharmaceutiques.

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont utilisées en Europe et en Suisse. Ces textes possèdent un contenu similaire ou très proche des Good Manufacturing Practices (GMP) aux Etats-Unis.

Les BPF (et les GMP) sont des recommandations strictes alors que les current Good Manufacturing Practices (cGMPs) sont quant à elles des textes de loi à part entière.

Les BPF définissent des objectifs à atteindre en termes de production, d'essais et d'assurance de la qualité afin de garantir que les produits pharmaceutiques soient exempts de danger pour la consommation. La réglementation utilise les notions de « pur, sûr et efficace ».

Les BPF édictent des règles dans le but que les principes de base suivants soient garantis. Toutes ces règles sont détaillées dans les références en fin de document.

LISTE DES LABORATOIRES SUISSE DISPOSANT D'UNE LICENCE BPF POUR LA PRODUCTION DE

Le centre de production cellulaire du CHUV et le Swiss Stem Cell Fondation de Zurich disposent d'une licence pour réaliser de la culture cellulaire.

VERS L'HARMONISATION DES RÉGLEMENTATIONS

La médecine régénératrice est un marché mondial et, pour attirer les investissements et assurer le développement rapide du terrain, il est nécessaire d'harmoniser les normes et les exigences réglementaires à travers le monde. Par exemple, la classification réglementaire des cellules varie entre les Etats-Unis et l'Europe. Aux Etats-Unis, les cellules sont vues comme des dispositifs médicaux ce qui implique des processus d'enregistrement simplifiés.

Il existe déjà des initiatives visant à harmoniser les exigences réglementaires via la Conférence Internationale sur Harmonisation (ICH) qui a rassemblé l'Agence européenne du médicament et la Food and Drug Administration (EMA-FDA).

Cette conférence a fait apparaître des divergences réglementaires pour les modèles non cliniques et les exigences de qualité (contrôle des matières premières, acceptabilité des lignées cellulaires, interprétation des exigences GMP, tests de stérilité, surveillance environnementale et la notion de personne qualifiée).

PARTIE II – LES APPLICATIONS

LES TRAITEMENTS ISSUS DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

LES TRAITEMENTS ISSUS DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE SANS MANIPULATION SUBSTANTIELLE - CAS DES GREFFES AUTOLOGUES SANS MANIPULATION SUBSTANTIELLE

GREFFE DE PEAU AUTOLOGUE SANS MANIPULATION SUBSTANTIELLE

La greffe de peau autologue sans manipulation substantielle consiste à prélever un fragment cutané (le greffon cutané) pour le ré implanter sur une zone receveuse. Comme toutes les autogreffes, il n'y a pas de risque de rejet.

Cette procédure est réalisée quand une partie de la peau est manquante notamment après l'exérèse d'une lésion. Il est possible d'y avoir recours quand le revêtement cutané doit être exisé pour traiter une cicatrice disgracieuse ou éliminer un tatouage ou encore recouvrir un doigt qui aurait été dégantée. Il est aussi possible d'y avoir recours lorsque la peau ; de mauvaise qualité ; doit être remplacée.

Le succès d'une greffe de peau fine dépend de la capacité de la zone receveuse à revasculariser le greffon, c'est-à-dire à perfuser le greffon par petits vaisseaux sanguin. Chez certains patients chez lesquels le réseau vasculaire est de mauvaise qualité, il peut s'avérer nécessaire de faire des pansements pendant plusieurs jours afin de préparer la zone receveuse avant de réaliser la greffe. Cette préparation permet d'améliorer l'angiogenèse essentielle à la survie du greffon.

Procédure opératoire : Le geste doit être réalisé sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale en fonction de la surface concernée et de l'état du patient. Cela dépend aussi de la localisation de la zone à greffer et de la zone à prélever.

La technique opératoire varie ensuite selon qu'il s'agisse d'une greffe de peau mince (épiderme seul), semi épaisse (épiderme et derme) ou totale (épiderme, derme et hypoderme). Pour les prélèvements de peau mince ou semi épaisse, le chirurgien a recours à un rasoir à dermatome dont le réglage permet de déterminer l'épaisseur prélevé. Les cuisses, le dos, les jambes ou encore le cuir chevelu sont les zones les plus souvent utilisées pour les prélèvements.

Pour les prélèvements de peau totale (épiderme, derme et hypoderme ce qui inclue les glandes sébacées et sudoripares), le prélèvement se fait au bistouri. Pour des prélèvements de peau totale, on privilégie l'aîne, le cou, la face interne du bras et derrière le pavillon de l'oreille.



FIGURE 1 - SOURCE : [HTTP://WWW.MAXILLOSAINTLOUIS.FR/PAGES/RECONSTRUCTRICE/PAGE_RECO_GREFFE_PEAU.PHP](http://www.maxillosaintlouis.fr/pages/reconstructrice/page_reco_grefe_peau.php)

Le greffon peut être cousu, agrafé ou collé avec des colles chirurgicales acryliques à base de fibrine. A l'issu de

la procédure opératoire, deux types de pansements sont à prévoir :

- **Le pansement de la plaie greffée** : le premier pansement est effectué à J5.
- **Le pansement du site de prélèvement du lambeau de peau (prise de greffe)** : le premier pansement est réalisé à J5 post opératoire.

Règlementation applicable : L'ensemble de cette procédure autologue ne fait pas intervenir de manipulation substantielle ce qui de fait lui permet d'échapper à la loi sur les transplantations.

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique peut aussi bien être mise en œuvre à l'hôpital qu'en cliniques.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Non	Oui	Oui	Oui
Soumis à la loi sur les transplantations	Non	Non	Non	Non
Fabrication	Non	Oui	Oui	Oui

GREFFE AUTOLOGUE DE TISSU ADIPEUX SANS MANIPULATION SUBSTANTIELLE

Les greffes autologues de tissu adipeux sans manipulation substantielle sont utilisées pour augmenter un tissu sous cutané. Cette procédure consiste à faire un prélèvement de tissu adipeux (liposuction) et à le réinjecter au patient. Comme toutes les autogreffes, il n'y a pas de rejet.

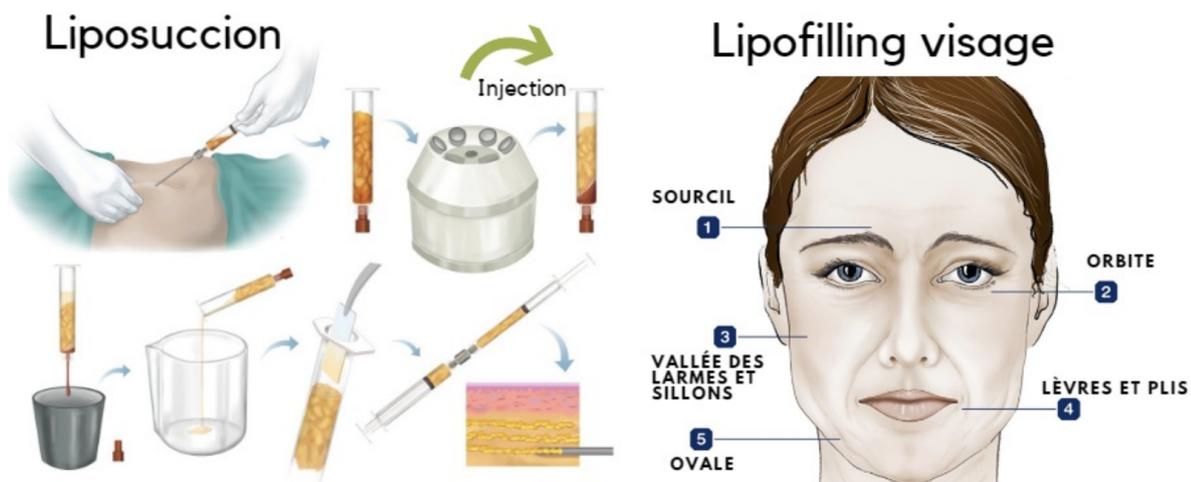


FIGURE 1 - SOURCE : WWW.PARASKEVAS-CHIRURGIE-ESTHETIQUE.COM

Dans ce cas, les traitements enzymatiques et l'enrichissement par des cellules souches sont exclus sans quoi il s'agirait dès lors d'une manipulation substantielle. La procédure tomberait alors sous le coup de la loi sur les transplantations et impliquerait un enregistrement.

Principe de la procédure opératoire : Une anesthésie locale ou générale est réalisée en fonction du volume de tissu adipeux à travailler. La collecte du tissu adipeux du patient est réalisée sur des zones où il abonde (cuisse, hanche, abdomen, fesse...). Pour les volumes restreints, cette démarche utilise des micro canules de très petit calibre. La graisse prélevée est parfois centrifugée puis débarrassée des tissus conjonctifs de sorte que seuls des adipocytes puissent être réinjectés.

L'injection des adipocytes est réalisée via une micro canule pour bien doser le volume introduit. Afin d'éviter toute irrégularité, l'injection se fait dans toutes les directions qui entourent le point d'injection.



FIGURE 2- SOURCE : [HTTPS://WWW.LACHIRURGIEESTHETIQUE.ORG/CHIRURGIE-ESTHETIQUE/VISAGE/LIPOFILLING](https://www.lachirurgieesthetique.org/chirurgie-esthetique/visage/liPOfilling)

La procédure opératoire est simple et les risques sont minimes. A la suite de l'intervention, le patient présente des œdèmes et des ecchymoses qui disparaissent rapidement. De rares infections peuvent survenir ce qui impose un suivi.

Règlementation applicable : L'ensemble de cette procédure autologue ne fait pas intervenir de manipulation substantielle ce qui de fait lui permet d'échapper à la loi sur les transplantations.

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique peut aussi bien être mise en œuvre à l'hôpital, dans les cliniques ou au cabinet.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Oui	Oui	Oui	Oui
Soumis à la loi sur les transplantations	Non	Non	Non	Non
Fabrication	NA	NA	NA	NA

NA :Non Applicable

GREFFE DE CARTILAGE AUTOLOGUE SANS MANIPULATION SUBSTANTIELLE

Le cartilage est un tissu qui n'est pas vascularisé. Il ne peut donc pas se générer facilement. Avec le temps, les lésions s'agrandissent et l'arthrose gagne l'articulation. Par chance, il est possible de réparer le cartilage avant que l'arthrose ne condamne l'articulation. A ce stade, il est possible de proposer une autogreffe ostéochondrale aussi appelée plastie en mosaïque.

Procédure opératoire : Cette technique consiste à faire un prélèvement en mosaïque dans une zone peu sollicitée de l'articulation avant de ré implanter le greffon sur la zone symptomatique.

Règlementation applicable : L'ensemble de cette procédure autologue ne fait pas intervenir de manipulation substantielle ce qui de fait lui permet d'échapper à la loi sur les transplantations.

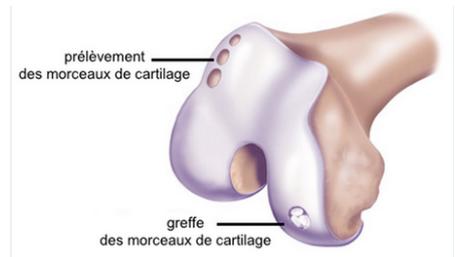


FIGURE 4 : SOURCE : WWW.COSMAGAP.FR

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique peut aussi bien être mise en œuvre à l'hôpital, qu'en clinique ou au cabinet.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Oui	Oui	Oui	Oui
Soumis à la loi sur les transplantations	Non	Non	Non	Non
Fabrication	NA	NA	NA	NA

NA :Non Applicable

GREFFE OSSEUSE AUTOLOGUE SANS MANIPULATION SUBSTANTIELLE

La greffe osseuse autologue sans manipulation substantielle est souvent utilisée pour placer un implant dentaire dans une zone trop étroite.

Procédure opératoire : Le prélèvement est réalisé sous anesthésie générale.

La quantité et le type osseux disponibles sont différents selon le site de prélèvement. Les principaux sites donneurs sont le crâne, la mandibule, l'iliaque et le tibia.

Une fois le prélèvement réalisé, la corticale est remise en place afin d'éviter la survenue d'une encoche inesthétique à ce niveau.

Un drain est mis en place à la fin de l'intervention avant la suture. Un pansement compressif est ensuite posé.

Des troubles de sensibilité peuvent apparaître à l'issue de cette procédure. Dans de rares cas, des infections ou la perte du greffon ont été rapportés.

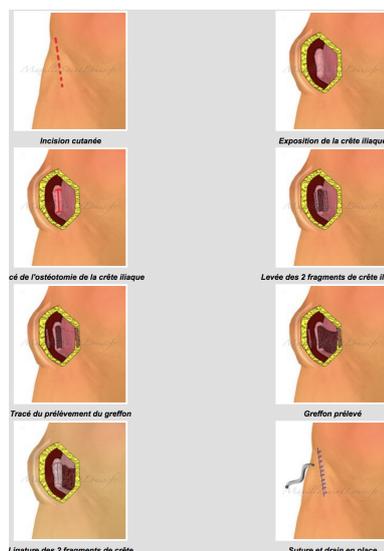


FIGURE 5 - SOURCE :

[HTTP://WWW.MAXILLOSAINTLOUIS.FR/PAGES/RECONSTRUCTRICE/PAGE_RECO_PRELEV_M_GREFFE_ILIAQUE.PHP](http://www.maxillosaintlouis.fr/pages/reconstructrice/page_reco_prelevm_grefe_iliaque.php)

Règlementation applicable : L'ensemble de cette procédure autologue ne fait pas intervenir de manipulation substantielle ce qui de fait lui permet d'échapper à la loi sur les transplantations.

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique peut aussi bien être mise en œuvre à l'hôpital, qu'en clinique ou au cabinet.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Oui*	Oui	Oui	Oui
Soumis à la loi sur les transplantations	Non	Non	Non	Non
Fabrication	NA	NA	NA	NA

NA :Non Applicable

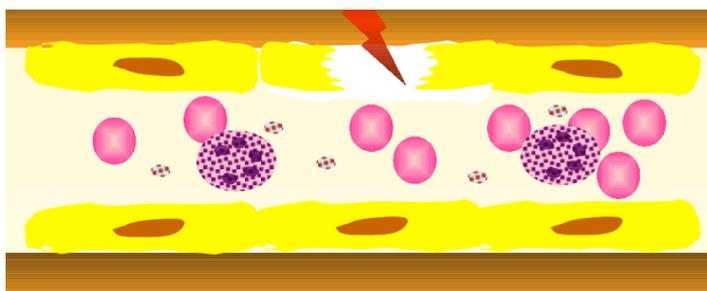
*Pour autant qu'il y aie l'infrastructure adéquate

CAS PARTICULIER DU PLASMA RICHE EN PLAQUETTES - PRP

Les plaquettes réalisent plusieurs fonctions :

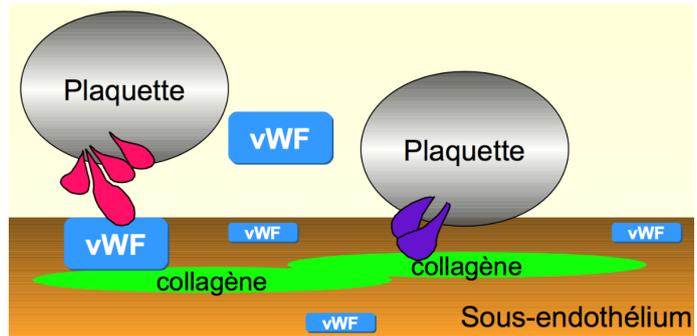
- Agrégation lors de l'hémostase primaire,
- Libération de médiateurs de l'inflammation,
- Stimulation de la guérison tissulaire.

In vivo, les plaquettes s'activent à la moindre lésion de l'endothélium. En réaction à une lésion, les plaquettes libèrent des chémokines, des facteurs de croissance, des stimulateurs et des inhibiteurs de l'angiogenèse, des protéines bactéricides / fongicides / virucides, des médiateurs immunitaires, des coagulants, des anticoagulants et des protéines fibrinolytiques.



Elles expriment alors des facteurs d'adhésions pour adhérer à l'endothélium lésé.

Dans le cadre de la médecine régénérative, ceux sont les facteurs de croissance des plaquettes qui nous intéressent particulièrement. Les plaquettes synthétisent notamment de l'Epidermal Growth Factor, de l'Hepatocyte Growth Factor, de l'Insuline Like Growth Factor, du Transforming Growth Factor. Ces facteurs de croissance favorisent la prolifération et la migration cellulaire, la synthèse de collagène.



Par ailleurs, les plaquettes contiennent du Vascular Endothelium Growth Factor, du Fibroblast Growth Factor, du Patelet derived Growth Factor, de l'Engiostatin et de l'Andostatin ce qui participe à améliorer la perfusion du tissu lésé et donc contribue à sa régénération rapide. Ces facteurs angiogéniques permettent le développement de la micro-circulation sanguine et l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Les deux types de facteurs, facteurs de croissance et angiogéniques, sont contenus dans les granules des plaquettes. La méthode d'extraction de ces agents actifs consiste à centrifuger le sang du patient pour séparer le plasma des cellules ainsi qu'à permettre la libération de du PDGF, FGF, EGF, VEGF qui sont stockés dans les granules α et qui seront responsables de la revitalisation des tissus.



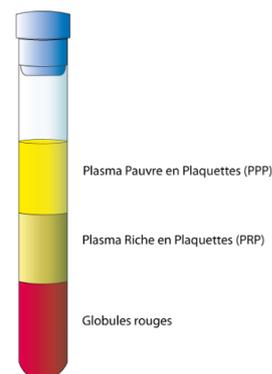
Le prélèvement sanguin est effectué par accès veineux. 2 à 4 tubes sont nécessaires en fonction de l'indication. Les tubes à essai sont alors centrifugés

A l'issue d'une première centrifugation de 15 minutes à 1100 tours/minutes, on récupère un mélange qui contient un surnageant de sang pauvre en plasma, le PRP au niveau intermédiaire et des globules rouges au fond du tube à essai.

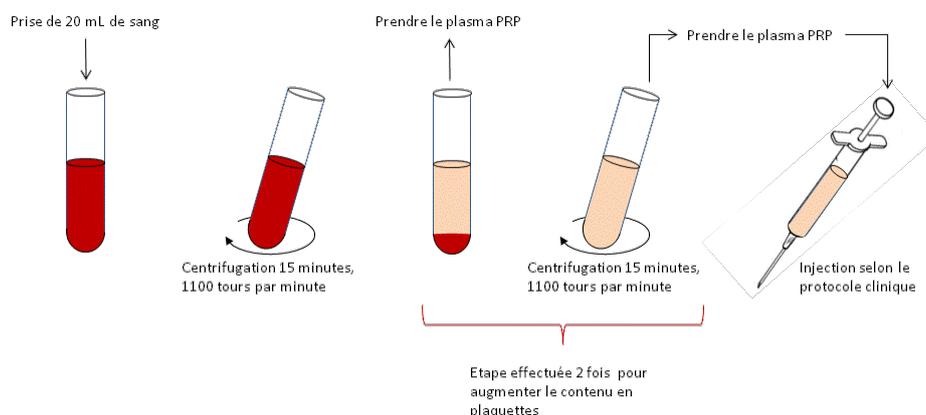
Afin d'augmenter la quantité de PRP obtenu, il est possible de répéter la centrifugation pendant 15 minutes à 1100 tours/minutes. Dans ce cas, on aura au préalable prélevé la première production de PRP.

La concentration en plaquette varie d'un facteur 2 à 4 en fonction des paramètres de centrifugation.

Echantillon de sang après centrifugation



Source : <http://www.centres-medecine-esthetique.com/prp-plasma-riche-en-plaquettes/>



Les injections de Plasma Riche en Plaquettes (PRP) est l'illustration d'un transplant acellulaire autologue. La production et l'utilisation de Plasma Riche en Plaquettes (PRP) ne doit pas faire l'objet d'un enregistrement. Le laboratoire qui souhaite le produire doit satisfaire les exigences des bonnes pratiques de fabrication des médicaments en petites quantités. La principale charge réside dans la capacité de montrer que les locaux et le personnel du laboratoire répondent aux exigences BPF, que l'entreprise dispose d'un système d'assurance qualité, que les réglages de la centrifugeuse demeurent inchangés afin que les spécifications du produit le soient aussi ...

Les officines publiques, les pharmacies hospitalières et les pharmacies d'établissement titulaire d'une autorisation de fabriquer qui auront été mandatées par une telle pharmacie peuvent produire dès lors qu'ils répondent aux BPF.

L'injection de PRP, en cabinet privé, en clinique privée ou en milieu hospitalier, n'est pas soumise à autorisation sous respect des conditions suivantes :

- Le PRP doit être fabriqué dans des officines publiques ou dans des pharmacies hospitalières ou encore dans un établissement titulaire d'une autorisation de fabriquer mandaté par une pharmacie (Licence GMP obligatoire).
- Le médecin prescripteur du traitement doit être celui qui l'administre.
- Le médecin doit être lié à la clinique où le traitement est effectué.
- La préparation du produit doit être effectuée dans un local dédié au sein de la clinique où le prélèvement et l'administration ont lieu.
- La préparation est effectuée par du personnel formé appartenant à l'institution.
- Le produit est administré au patient dès qu'il a été préparé, ce qui exclut tout stockage.

Une autorisation est nécessaire dans les cas suivants :

1. Si le médecin prescripteur n'est pas celui qui effectue le prélèvement ou celui qui administre le PRP.
2. Si le produit est traité ou préparé ailleurs que dans l'établissement (soit par un tiers).
3. Si le produit est stocké plusieurs heures après sa préparation.
4. Si le produit préparé est remis à un tiers (autre médecin ou au patient).

Les autorités de surveillance compétentes de Swissmedic sont en droit de demander à l'utilisateur c'est-à-dire au médecin et/ou au fabricant de leur remettre des données et preuves concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité de la préparation concernée. De plus, les autorités compétentes peuvent le cas échéant interdire la fabrication de ces préparations et les injections de PRP si ces conditions ne sont pas remplies.

Dans la région Lausannoise, le laboratoire du centre de culture cellulaire du CHUV dispose de l'agrément permettant de produire ce PRP. Il est possible ; pour les médecins qui le souhaitent ; de commander du PRP

auprès de ce laboratoire.

Pour les cliniques privées ou cabinets privés souhaitant produire leur propre PRP, il est possible d'acquérir des équipements qui ont été validés pour cet usage. Cependant, il est interdit de produire du PRP en paramétrant soi-même une centrifugeuse qui n'a pas été qualifiée à cet effet ou de produire sans en informer préalablement Swissmedic.

En cas d'achat d'une centrifugeuse, le kit de préparation doit :

- Être simple à utiliser avec le moins de manipulations possible
- Être "fermé", c'est à dire que l'échantillon n'est jamais à l'air libre afin d'éviter toute contamination du PRP qui va être injecté au patient.
- Être stérile et posséder le marquage CE médical, garantie de sécurité.
-

La déclaration relative aux transplants autologues en vertu de l'article 15d de l'ordonnance sur les transplantations (RS 810.211) est disponible sur le site de Swissmedic¹⁴.

Les indications du PRP : Le PRP peut être utilisé pour des actes de chirurgie plastique, de chirurgie de la main, les états septiques et la médecine du sport. Plus rarement, il est utilisé en anesthésiologie et en radiologie. Les indications du PRP sont l'épicondylite, les tendinopathies patellaires, les tendinopathies du tendon d'Achille, les brûlures, les blessures, les greffes, les cicatrices, la chute des cheveux...

Chez 62% des patients, une seule injection sera utilisée. Chez 28% des patients, deux injections seront nécessaires.

Règlementation application : Dans le cas d'utilisation de PRP, il est nécessaire que le laboratoire qui produise le PRP dispose d'une licence. Les laboratoires qui disposent de ce type de licences sont listés sur le site de Swissmedic.

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique peut aussi bien être mise en œuvre à l'hôpital, qu'en clinique ou au cabinet. La production de PRP doit nécessairement avoir lieu dans un laboratoire GMP ayant reçu une licence pour cette indication.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Oui	Oui	Oui	Oui
Soumis à la loi sur les transplantations	Non	Non	Non	Non
Fabrication	Oui*	Oui*	Oui*	Au cas par cas*

*Demande un enregistrement auprès du pharmacien cantonal

CAS DES THÉRAPIES CELLULAIRES AVEC MANIPULATION SUBSTANTIELLE

Dans le cas des greffes ayant recours à de la manipulation substantielle, il convient de distinguer les applications pour lesquels le pronostic vital est engagé des autres applications.

CAS PARTICULIER DES GRANDS BRULÉS

Il existe trois groupes de produits issus de la médecine régénérative pour traiter les troubles de la cicatrisation : 1) des facteurs de croissance ; 2) des greffes allogéniques ou autologues qui sont implantées dans la plaie pour produire différents facteurs de croissance ; 3) des cellules de culture cellulaire autologues ou allogéniques. C'est ici ce dernier groupe qui nous intéresse.

Historiquement, la culture de kératinocytes a été développée en 1975 par Rheinwald and Green¹⁵. La première utilisation clinique a eu lieu en 1981¹⁶. Depuis 1985, le CHUV utilise ce type de greffe de cellules de culture. En 2015, le CHUV s'est doté du Centre de Production Cellulaire dans le but de produire ce type de culture.

Dans le cas des grands brûlés, Swissmedic fait montre de tolérance pour maximiser les chances de survie des patients. Ainsi, le Centre de Production Cellulaire du CHUV dispose d'une dérogation pour préparer des

pansements cellulaires pour les grands brûlés sans enregistrement. Ces pansements contiennent des cellules issues de culture cellulaire (manipulation substantielle). Le type de pansement cellulaire produit dépend de la profondeur des lésions et du temps à disposition.

- o Les greffes de culture épidermiques : 3 à 4 semaines pour produire un feuillet de keratinocytes.
- o Les greffes de culture dermo-épidermique : 6 à 8 semaines pour produire un feuillet combinant des fibroblastes et des keratinocytes.
- o Les pansements biologiques constitués de cellules de peau progénitrices fœtales (cellules allogéniques) ensemencées sur une matrice de collagène. Les cellules progénitrices proviennent d'une banque cellulaire clinique, ils sont disponibles en 24 heures.



FIGURE 6 - PANSEMENT BIOLOGIQUE - DÉPÔT DE CELLULES PROGÉNITRICES SUR UNE MATRICE BIODÉGRADABLE

Les cellules fœtales permettent de revitaliser la peau. Elles synthétisent un ensemble de facteurs de croissance qui induit la cicatrisation de la peau du patient et qui permet de restaurer sa pigmentation quel que soit sa couleur de peau. Un suivi à long terme montre que les patients traités avec cette technique ne sont plus porteurs des cellules fœtales. Ces dernières n'auront alors servi qu'à dynamiser la régénération des tissus grâce à leurs sécrétions.

Avantages des cellules fœtales : Un des intérêts des cellules fœtales réside dans le fait qu'elles ne sont pas immunogéniques ce qui élimine tout risque pour le receveur. Ainsi, comme les cellules du patient donneur, les greffes de cellules fœtales ne déclenchent pas de rejet.

Réglementation applicable : En cours de développement.

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique ne peut être mise en œuvre qu'à l'hôpital. Afin d'utiliser ce type de pansement en clinique ou en cabinet, il faudrait effectuer un enregistrement.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Serait possible avec un enregistrement	Serait possible avec un enregistrement	Oui	Serait possible avec un enregistrement
Soumis à la loi sur les transplantations	Oui	Oui	Toléré	Oui
Fabrication	Non	Non	Oui	Oui*

*si salle blanche

LES USAGES SPÉCIAUX DANS LE DOMAINE HOSPITALIER AILLEURS EN EUROPE

La réglementation européenne sur les ATMPs prévoit aussi une clause d'exception favorables aux hôpitaux et aux patients spéciaux lorsqu'il s'agit de préparations magistrales (production au cas par cas) et utilisés dans le même État membre conformément à une prescription médicale pour un patient individuel (« l'exemption de l'hôpital »), ou pour la fourniture ATMPs comme médicaments sans autorisation (« spéciaux ») pour répondre aux besoins cliniques spécifiques d'un patient sous la responsabilité directe du clinicien où un produit sous licence équivalent n'est pas disponible¹⁷.

Par définition, une préparation magistrale est dédiée à un unique patient. Dès lors qu'on en produit pour plusieurs patients, il ne s'agit plus d'une préparation magistrale mais cela peut être fait sous le régime du « compassionate use ». En effet, la réglementation européenne prévoit aussi qu'un patient ou un groupe de patient puisse bénéficier alors d'une autorisation spéciale pour un groupe de patient ; le « compassionate use »¹⁸. On parle d'usage compassionnel dès lors qu'une préparation pharmaceutique non autorisée est utilisée en dehors d'une étude clinique chez des patients sous supervision stricte. Cette démarche permet de rendre accessibles des produits en cours développement à des patients en situation critique.

CAS DES TRAITEMENTS AVEC MANIPULATION SUBSTANTIELLE HORS DE TOUTE MENACE DU PRONOSTIC VITAL

RÈGLEMENTATION APPLICABLE POUR LES TRAITEMENTS AYANT SUBIT UNE MANIPULATION SUBSTANTIELLE DESTINÉS À DES PATIENTS DONT LE PRONOSTIC VITAL N'EST PAS ENGAGÉ

Lorsque le pronostic vital n'est pas engagé, le recours à des spécialités issues des trois groupes de produits issus de la médecine régénérative présentés plus haut (1 –facteurs de croissance ; 2 –greffes ; 3 – pansements constitués par culture cellulaire), implique de se soumettre aux exigences de la loi sur les transplantations (SR 810.21 Federal Act on the Transplantation of Organs, Tissues and Cells) sont applicables. Ces exigences impliquent un enregistrement qui inclue une étude clinique.

Les principales indications envisageables pour des pansements de cellules fœtales humaines ou animales sont le traitement des plaies chroniques, du pied diabétique, des ulcères veineux, des effets de l'âge (rajeunissement).

GREFFES DE CELLULES ADIPEUSES APRÈS MANIPULATIONS SUBSTANTIELLES

Le lipofilling constitue une autre illustration d'une technique utilisée en routine pendant des années. Cette technique consiste à prélever des adipocytes à un endroit du corps et à les réimplanter dans un autre endroit. Toutefois, sans adjonction de cellules souches supplémentaire, on sait aujourd'hui que 80 à 90% des adipocytes greffés disparaîtront dans les années qui suivent la greffe¹⁹.

Pour éviter ce phénomène, les cellules souches doivent être recherchées, les plus vitales doivent être sélectionnées et cultivées puis réinjectées avec les adipocytes pour garantir un résultat durable.

Comme évoqué plus haut, le lipofilling permet principalement de combler les rides, redonner du volume, voir de modifier la forme d'une structure telle que le nez ou du menton. Cette technique permet aussi de bomber la peau ou corriger des séquelles de l'acné.



FIGURE 7 - SOURCE : [HTTP://DR-MOURAD-ZINELABIDINE-BLOG.COM/2016/09/05/LIPOFILLING-ATOUTS-ET-LIMITES-DES-INJECTIONS-DE-GRAISSE/](http://DR-MOURAD-ZINELABIDINE-BLOG.COM/2016/09/05/LIPOFILLING-ATOUTS-ET-LIMITES-DES-INJECTIONS-DE-GRAISSE/)

Réglementation applicable : Quel que soit l'indication recherchée (comblement des rides, traitement d'une cicatrice, acné, ...), la manipulation substantielle implique la satisfaction aux exigences de la loi sur les transplantations (SR 810.21 Federal Act on the Transplantation of Organs, Tissues and Cells).

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique doit faire l'objet d'un enregistrement comprenant une étude clinique. Pour le moment, même si la technique est maîtrisée et utilisée ailleurs dans le monde, elle ne peut être mise en œuvre en Suisse.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Serait possible avec un enregistrement	Serait possible avec un enregistrement	Serait possible avec un	Serait possible avec un enregistrement

			enregistrement	
Soumis à la loi sur les transplantations	Oui	Oui	Oui	Oui
Fabrication	Non	Non	Non	Non

GREFFE DE CARTILAGE AVEC MANIPULATION SUBSTANTIELLE

Comme évoqué plus haut, il est possible de réparer le cartilage avant que l'arthrose ne condamne l'articulation. A ce stade, il est possible de proposer une autogreffe ostéocondrale aussi appelée plastie en mosaïque. Cette technique consiste à faire un prélèvement dans une zone moins importante de l'articulation avant de le mettre en culture afin de le greffer sur la zone symptomatique. Le recours à de la culture de cellules concerne les patients ayant des lésions de 1 à 2 centimètres.

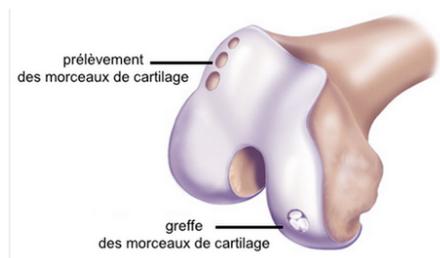


FIGURE 8 SOURCE : WWW.COSMAGAP.FR

Actuellement, Swissmedic autorise les médecins compétents à faire un prélèvement de cartilage en Suisse, de l'envoyer en Allemagne où les cellules seront mises en culture. Après multiplication, ces cellules seront réexpédiées en Suisse comme produit final près à être réimplantées. Le résultat de ce processus est intégralement sous la responsabilité du médecin traitant établi en Suisse y compris les mauvaises manipulations potentielles en Allemagne.

En Suisse, nous disposons des compétences et des infrastructures capables de mener à bien la culture de cellules. Bien que le traitement de ces cellules en Suisse permettrait d'éviter l'ensemble des risques liés au transport et aux conditions de stockage de ces tissus vivants, les réglementations obligent le laboratoire qui souhaite réaliser cette procédure à soumettre un dossier d'enregistrement. De ce fait, cela suppose l'engagement d'une trentaine de patients pour lesquels l'ensemble des coûts seront pris en charge par le mandant de l'étude clinique. On estime à 30'000 francs le coût de la prise en charge d'un patient pour ce type d'étude. Au total, cela représente un coût non négligeable d'un million de francs par étude clinique.

L'on peut être surpris de telle exigence lorsque l'on sait que des milliers de patients ont déjà pu bénéficier de ce type de procédure dans le monde. Les démarches d'enregistrement apparaissent alors ici comme de véritable entrave à la mise en œuvre de procédures bien rodées.

Dans le détail, il convient de valider tous les protocoles 3 à 4 fois uniquement pour valider la culture cellulaire. Tous les appareils utilisés doivent faire l'objet d'une inspection. Le projet d'étude clinique doit faire l'objet d'une soumission à une commission d'éthique. Après validation, le projet doit être soumis à Swissmedic.

Chaque nouvelle clinique ou institution qui veut pratiquer cette technique, qui est par ailleurs utilisée une matrice qui est déjà brevetée au niveau mondial, doit faire une soumission pour chaque type de matrice qu'elle souhaite utiliser. Chaque autorisation de mise sur le marché n'est valable que pour une procédure de production donc un seul type de matrice. Pour toute nouvelle matrice, il faut à nouveau mener une étude clinique c'est-à-dire engager une trentaine de patients soit un coût d'environ 1 million.

Dans le cas où une clinique souhaiterait enregistrer un nouveau protocole sur une matrice qu'elle aurait développée ou qui n'aurait pas été brevetée, les exigences seraient alors sensiblement plus élevées car la matrice elle-même devrait aussi faire l'objet d'une validation.

La loi Suisse actuellement en vigueur impose que les coûts de prise en charge des patients qui font l'objet d'une étude clinique sur un produit soumis à la loi sur les transplantations ne pourront pas être supportés par les caisses maladies. Il convient dès lors de rechercher des financements pour mener à bien ces

enregistrements.

Après la réalisation de l'essai clinique et sous réserve qu'il démontre de bons résultats par rapport au gold standard, une nouvelle soumission à Swissmedic doit être réalisée comme s'il s'agissait d'enregistrer un nouveau médicament.

Une fois l'ensemble du dossier déposé avec son étude clinique, la réponse de Swissmedic nécessite en général 12 à 18 mois.

Contexte de mise en œuvre de cette technique : Cette technique doit faire l'objet d'un enregistrement comprenant une étude clinique. Pour le moment, même si la technique est maîtrisée et utilisée ailleurs dans le monde, elle ne peut être mise en œuvre en Suisse. Des centres d'expertise, dont le Centre de Production cellulaire, se regroupent pour obtenir des subventions de la confédération afin de pouvoir monter un dossier complet d'enregistrement.

Il faut préciser ici que certains actes médicaux impliquant des manipulations substantielles sont autorisés en Suisse sous réserve que la modification substantielle ait lieu à l'étranger. Ainsi, la réglementation Suisse n'interdit pas le prélèvement de cartilage sur un patient. Dès lors, il suffit d'expédier ce tissu en Allemagne où les chondrocytes pourront, en toute légalité, être sélectionnés et multipliés. Les cellules ainsi amplifiées peuvent en toute légalité être renvoyés vers la Suisse en vue de leur implantation. Cette pratique est autorisée sous la responsabilité du médecin.

En Suisse, la sélection de chondrocytes dynamique et leur multiplication n'est pas encore autorisée bien qu'elle le soit partout en Europe.

Réglementation applicable : Comme dans les autres cas ayant eu recours à de la manipulation substantielle, les exigences de la loi sur les transplantations (SR 810.21 Federal Act on the Transplantation of Organs, Tissues and Cells) doivent être remplies.

	Cabinet privé	Clinique	CHUV	Autres hopitaux
Utilisation	Non, sauf si la manipulation substantielle a lieu à l'étranger.	Non, sauf si la manipulation substantielle a lieu à l'étranger.	Oui*	Non, sauf si la manipulation substantielle a lieu à l'étranger.
Soumis à la loi sur les transplantations	Oui	Oui	Oui	Oui
Fabrication	Non	Non	Non	Non

*Autorisation de Swissmedic pour un essai clinique

TRAITEMENTS DISPONIBLES POUR LESQUELS SUBSISTENT DES DOUTES QUANT À LA RÉGLEMENTATION APPLICABLE

Dans le domaine de la greffe de tissu adipeux (lipofilling), il existe un certain nombre de pré traitement des cellules possibles. Certains pré traitements du prélèvement visent uniquement à éliminer les restes de tissu conjonctif, les éléments figurés du sang, les vaisseaux. D'autres pré traitements existent tels que des traitements enzymatiques. Ces derniers entrent clairement dans les manipulations substantielles.

Enfin, il existe des pré traitements tel que le Lipogem dont l'indication enregistrée auprès des autorités sanitaires tel que Lipogem peut aussi service à sélectionner les cellules souches par simple effet de la gravitation.

Lipogem est un kit de traitement de la graisse avant réinjection. Cette technique de purification par gravitation permet d'éliminer les vaisseaux et le sang.

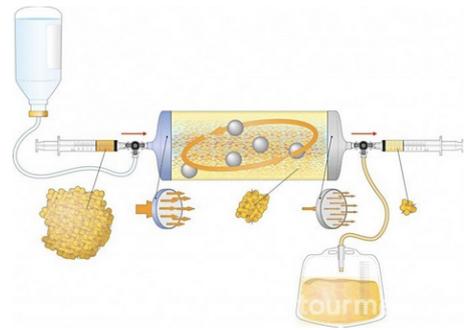


FIGURE 3 - SOURCE: [HTTP://WWW.TOURMEDICA.CO.UK/BLOG/STEM-CELL-THERAPY-LIPOGEMS/](http://www.tourmedica.co.uk/blog/stem-cell-therapy-liPOGEMS/)

Processus opératoire : Le médecin effectue une liposuction et place la graisse obtenue à l'intérieur d'une chambre qui contient de petites billes d'acier. Le médecin agite ensuite l'appareil. Ce mouvement de shaker permet aux billes d'acier de broyer la graisse alors qu'une solution saline la nettoie. Ce processus casse les tissus adipeux pour permettre aux cellules souches qui ont une densité moindre de flotter à la surface de substrat obtenu. Le médecin peut alors extraire de minuscules morceaux de graisse qui peuvent être aspirés dans une seringue et injectés. Ce substrat est supposé être utilisé pour le soutien structurel tel que le comblement des rides ou le renforcement de la peau même si ce dispositif a eu une autorisation de mise sur le marché pour traiter les blessures musculo-squelettiques (comme l'arthrite du genou) par injection. Ce type de méthode est en train d'être réglementée. Actuellement, cela constitue une zone grise.

Dès qu'on veut utiliser une technique enregistrée mais dans un tissu non homologué, on tombe aussi dans une zone grise. Ce type d'intervention devra certainement faire l'objet d'un enregistrement à l'avenir. Exemple d'utilisation non homologué qui entre dans une zone grise :

- Culture de fibroblastes issus de la peau pour être réinjecté dans des rides.
- Culture de cellules souches d'adipocytes pour être réinjectées dans les articulations.

D'autres exemple de traitements moins fréquents issus de la médecine régénérative actuellement disponibles en Suisse sont présentés dans les annexes.

QUELLES CONSÉQUENCES D'ÊTRE RÉGLEMENTÉ PAR UNE LOI PLUTÔT QUE PAR UNE DIRECTIVE ?

En Suisse, les transplants sont réglementés par une loi et non pas par une directive. De ce fait, en cas de litige, la justice pénale sera sollicitée pour trancher le cas. De ce fait, Swissmedic fait porter au maximum, la responsabilité sur le dos des acteurs impliqués dans la production et l'utilisation des transplants.

De ce fait, il serait utile que cette loi disparaisse au profit de directives. Cela pourrait avoir l'avantage de faciliter les procédures d'enregistrement de procédures qui sont déjà autorisées ailleurs dans le monde sans avoir à déboursé 1 million par procédure.

L'AVENIR DES MÉTHODES CELLULAIRES EN SUISSE

Devant les contraintes financières inhérentes à l'enregistrement d'un médicament, l'avenir pourrait paraître sombre. A cela s'ajoute le fait que les hôpitaux Suisses tel que le CHUV n'octroient pas de fonds pour le financement des autorisations de mise sur le marché de ces méthodes. Toutefois, une éclaircie se fait jour depuis que la confédération a décidé d'entrer en matière. Il est dorénavant possible de pouvoir bénéficier de

fonds pour effectuer un enregistrement, une étude clinique, une validation d'équipements... La confédération est disposée à attribuer des subsides à des regroupements de centres de compétence.

La « Swiss Stem Cell Fondation » s'est spécialisée dans les cellules adipeuses. Il est reconnu auprès de la confédération pour cette sous spécialité. C'est elle qui cultive les cellules souches adipeuses pour les essais cliniques. Aujourd'hui, elle répond aux exigences fédérales pour recevoir de tels fonds et devrait pouvoir se lancer dans l'enregistrement de méthodes de lipofilling avec manipulation substantielle.

Le laboratoire de culture cellulaire du CHUV est reconnu comme compétent par les autorités fédérales pour les greffes de cartilage après manipulation substantielle. En association avec d'autres centres de compétence du cartilage, le laboratoire de culture cellulaire du CHUV pourrait, à l'avenir, percevoir des subsides de la confédération en vue de procéder à l'enregistrement de ces méthodes.

DISCUSSION OUVERTE

Comme évoqué dans ce document, à l'exception des produits bénéficiant de la tolérance de Swissmedic, l'ensemble des procédures ayant recours à de la culture de cellules souches doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché conforme à la loi sur les transplantations.

Des applications « pour le plus grand nombre » sont à portée de main. Ainsi, l'adjonction de cellules souches cultivées adipocytaires améliore sensiblement la durabilité des greffes autologues d'adipocytes. De très bons résultats sont aussi obtenus avec les chondrocytes²⁰. De ce fait, il devient pertinent que des investissements soient réalisés dans ce sens.

Au-delà de l'utilité et de la rentabilité de cette démarche, respectivement pour les patients et pour les investisseurs, l'on peut se poser la question de la pertinence d'évaluer ces applications au travers d'études clinique. Parce qu'il s'agit d'une médecine fortement personnalisée, il ne s'agit pas ici de choisir un médicament standard à donner à un patient. Dans ce cas, le patient est en parti le médicament ! La question qui vient alors spontanément à l'esprit tient de la pertinence d'une étude clinique dès lors que l'on compare des réponses personnelles très individuelles. De plus, quel serait le gold standard puisque rien d'équivalent n'existe ?

Comment ferait-on chez ces patients chez qui les cellules souches ne poussent ? Sera t-on en mesure d'identifier un problème de matrice, un problème lors de la sélection des cellules souches, un problème de méthodologie, une anergie cellulaire chez un patient qui aurait trop fumé ou qui serait polymorbide, qui aurait eu beaucoup d'infections... ? In fine, est-il pertinent d'évaluer la performance de ces applications au travers d'études cliniques lorsque le patient est le médicament ?

Ce type de médicament sur mesure ne peut être standardisé à la manière d'un médicament chimique ou biologique. La composante personnelle du patient joue un rôle prépondérant. Dans ce contexte, ne serait-il pas souhaitable que Swissmedic ouvre une discussion pour voir ce que l'on peut standardiser et redéfinir ce qui est un transplant standardisé. En y regardant de plus près, dans le cadre de l'application de cellules cultivées, la notion de transplant standardisé perd de son sens. Toutefois, il est tout à fait pertinent de rechercher à mettre en place une procédure standardisée de sélection cellulaire, une procédure standardisée de culture et une procédure standardisée de greffe mais dès lors que le patient varie, il ne pourra jamais être vraiment possible de parler de transplant standardisé.

REFERENCES

- ¹ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/organisation.html> - disponible le 25.06.18.
- ² https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Niehans - disponible le 25.06.18.
- ³ Edinburgh BioQuarter, GE Healthcare, OSCI, Pfizer.
- ⁴ <https://publications.parliament.uk/pa/ld201314/ldselect/ldsctech/23/2307.htm#n137> – disponible le 25.06.18.
- ⁵ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en - disponible le 25.06.18.
- ⁶ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32005L0028> – disponible le 25.06.18.
- ⁷ <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20010918/index.html> - disponible le 25.06.18.
- ⁸ art. 36 et 50 à 71 de la loi sur les transplantations - <https://www.admin.ch/opc/fr/federal-gazette/2004/5115.pdf> - disponible le 25.06.18.
- ⁹ art. 4, 7, al. 2, let. b, 49 et 63 à 65 de la loi sur les transplantations - <https://www.admin.ch/opc/fr/federal-gazette/2004/5115.pdf> - disponible le 25.06.18.
- ¹⁰ Nouvelle définition des « transplants standardisés » depuis le 1er mai 2016 - <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplants-standardises/definitions.html> - disponible le 25.06.18.
- ¹¹ <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF> – disponible le 25.06.18.
- ¹² <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:0052:EN:PDF> – disponible le 25.06.18.
- ¹³ <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:294:0032:0050:EN:PDF> – disponible le 25.06.18.
- ¹⁴ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplants-standardises.html> - disponible le 25.06.18
- ¹⁵ Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 6:331–343
- ¹⁶ Bell et al., Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science* Vol. 211, Issue 4486, pp. 1052-1054.
- ¹⁷ Règlement (CE) n° 1394/2007: Règlement ATMP - [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Reglement-europeen-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Reglement-europeen-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/(offset)/1) - disponible le 25.06.18.
- ¹⁸ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac05809f843c – disponible le 25.06.18.

- ¹⁹ Kølle SF, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB, Elberg JJ, Oliveri RS, Glovinski PV, Kastrup J, Kirchhoff M, Rasmussen BS, Talman ML, Thomsen C, Dickmeiss E, Drzewiecki KT. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Sep 28;382(9898):1113-20. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61410-5. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075051> - disponible le 25.06.18.
- ²⁰ Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):889-95. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8078550> - disponible le 25.06.18.

REFERENCES - LOIS ET ORDONNANCES FÉDÉRALES

- Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (Loi sur la transplantation) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20010918/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules, d'origine humaine (Ordonnance sur la transplantation) du 16 mars 2007 (Etat le 1er mai 2016) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20051806/index.html> disponible le 24.06.18
- Loi fédérale sur les professions médicales - <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/berufem-gesundheitswesen/medizinalberufe/teilrevision-des-bundesgesetzes-ueber-die-universitaeren-medizinalberufe-neu.html> disponible le 24.06.18
- Loi fédérale sur l'analyse génétique - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011087/index.html> disponible le 24.06.18
- Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT; RS 812.21) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20002716/index.html> disponible le 24.06.18.
- Ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011780/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance du 1 octobre 2010 sur les médicaments (OMéd) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011787/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011693/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMéd) - <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20051634/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin; RS 810.305) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20121176/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance du 18 mai 2005 sur les Bonnes pratiques de laboratoire (OBPL) - <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20031589/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance du 2 décembre 2011 sur les émoluments de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Ordonnance sur les émoluments des produits thérapeutiques, OEPT) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20103094/index.html> disponible le 24.06.18
- Ordonnance du 17 octobre 2001 sur la publicité pour les médicaments (OPMéd) - <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011778/index.html> disponible le 24.06.18.
- Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products European Community - legal framework for advanced therapy medicinal products (gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered products - <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF> disponible le 24.06.18.

DOCUMENTS ET FORMULAIRES RELATIFS AUX ESSAIS CLINIQUES

- I-313.AA.01-A06f Liste de contrôle Contrôle formel - https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-313/i-313_aa_01-a06dchecklisteformalekontrolletppgtgvo.docx.download.docx/i-313_aa_01-a06flistedecontrolecontroleformeltrsttggom.docx disponible le 24.06.18.

- I-313.AA.01-A10f TrSt/TG/OGM Demande d'autorisation/de modification -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-313/i-313_aa_01-a10dtppgtgvogesuchzulassunganderung.docx.download.docx/i-313_aa_01-a10ftrsttggomdemandedautorisationdemodification.docx disponible le 24.06.18.
- I-313.AA.01-A13f TrSt/TG/OGM Déclaration complète -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-313/i-313_aa_01-a13dtppgtgvolldeklaration.docx.download.docx/i-313_aa_01-a13ftrsttggomdeclarationcomplete.docx disponible le 24.06.18.
- I-313.AA.01-A12f TrSt/TG/OGM Produits d'origine animale ou humaine -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-313/i-313_aa_01-a12dtppgtgstoffetierischenundhumanenursprungs.docx.download.docx/i-313_aa_01-a12ftrsttggomproduitsdorigineanimaleouhumaine.docx - disponible le 24.06.18
- I-313.AA.01-A11f TrSt/TG/OGM Renseignements concernant les fabricants -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-313/i-313_aa_01-a11dtppgtgvoherstellerangaben.docx.download.docx/i-313_aa_01-a11ftrsttggomrenseignementsconcernantlesfabricants.docx - disponible le 24.06.18.
- ZL102_00_002f_FO Demande de reconnaissance de statut médicament orphelin -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/zulassung/zl/zl100_00_001d_mberlaeuterungenzuorphandrugs.pdf.download.pdf/ZL100_00_001f_WL%20Guide%20compl%C3%A9mentaire%20M%C3%A9dicament%20orphelin.pdf – disponible le 24.06.18
- I-312.AA.01-A07f Demande d'autorisation d'exploitation TrSt/TG/OGM Formulaire de base -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-312/i-312_aa_01-a07dbetriebsbewilligungsgesuchtppgtgvobasisformular.docx.download.docx/i-312_aa_01-a07fdemandedautorisationdexploitationtrsttggomformul.docx - disponible le 24.06.18.
- I-312.AA.01-A08f Demande d'autorisation d'exploitation TrSt/TG/OGM Feuille supplémentaire A -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-312/i-312_aa_01-a08dbetriebsbewilligungsgesuchtppgtgvozusatzblatta.docx.download.docx/i-312_aa_01-a08fdemandedautorisationdexploitationtrsttggomfeuill.docx - disponible le 24.06.18.
- I-312.AA.01-A09f Demande d'autorisation d'exploitation TrSt/TG/OGM Feuille supplémentaire B -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-312/i-312_aa_01-a09dbetriebsbewilligungsgesuchtppgtgvozusatzblattb.docx.download.docx/i-312_aa_01-a09fdemandedautorisationdexploitationtrsttggomfeuill.docx - disponible le 24.06.18.
- I-312.AA.01-A10f Demande d'autorisation d'exploitation TrSt/TG/OGM Feuille supplémentaire C -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-312/i-312_aa_01-a10dbetriebsbewilligungsgesuchtppgtgvozusatzblattc.docx.download.docx/i-312_aa_01-a10fdemandedautorisationdexploitationtrsttggomfeuill.docx - disponible le 24.06.18.
- I-312.AA.01-A11f Demande d'autorisation d'exploitation TrSt/GT/OGM Feuille supplémentaire D -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-312/i-312_aa_01-a11dbetriebsbewilligungsgesuchtppgtgvozusatzblattd.docx.download.docx/i-312_aa_01-a11fdemandedautorisationdexploitationtrsttggomfeuill.docx - disponible le 24.06.18.
- I-312.AA.01-A12f Demande d'autorisation d'exploitation TrSt/TG/OGM Feuille supplémentaire E -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-312/i-312_aa_01-a12dbetriebsbewilligungsgesuchtppgtgvozusatzblatte.docx.download.docx/i-312_aa_01-a12fdemandedautorisationdexploitationtrsttggomfeuill.docx - disponible le 24.06.18.
- GMP- und GDP-Zertifikate - https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/bewilligungen_zertifikate/betriebsbewilligungen/certificats.html - disponible le 24.06.18
- I-303.AA.01-A15f Formulaire de commande de certificats BPF/BPD -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-303/i-303_aa_01-a15dantragsformularfuergmpgdpzertifikate.docx.download.docx/i-303_aa_01-

- a15ffformulairedecommandedecertificatsbpfbpd.docx - disponible le 24.06.18.
- BW107_00_001f_FO Autorisation spéciale no SBH -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/bw/bw107_00_001d_fosonderbewilligungnrsbh.docx.download.docx/bw107_00_001f_foautorisationspecialenosbh.docx -
 disponible le 25.06.18.
 - BW107_00_001f_WL complémentaire Autorisation spéciale -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/bw/bw107_00_001d_wlsonderbewilligung.docx.download.docx/bw107_00_001f_wlcomplementaireautorisationspecial.docx -
 disponible le 25.06.18.
 - BW101_10_001e_FO Application Form for clinical trials on medicinal products / transplant products / gene therapy / GMO - <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/documents-et-formulaires/essais-cliniques.html> - disponible le 25.06.18.
 - I-313.AA.01-A12f TrSt/TG/OGM Produits d'origine animale ou humaine -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/bewilligungen/i-313/i-313_aa_01-a12dtppgtgvestoffetierischenundhumanenursprungs.docx.download.docx/i-313_aa_01-a12ftrsttggomproduitsdorigineanimaleouhumaine.docx - disponible le 25.06.18.
 - I-314.AA.01-A03f Formulaire Annonce d'effets indésirables TrSt/TG/OGM -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-314/i-314_aa_01-a03dformularmeldungunerwuenschtearzneimittelwirkungt.docx.download.docx/i-314_aa_01-a03fformulaireannoncedeffetsindesirablestrsttggom.docx - disponible le 25.06.18.
 - I-314.AA.01-A10f Aide-mémoire Obligations d'annonce d'effets indésirables liés à des TrSt/TG/OGM -
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/vigilance-system.html> - disponible le 25.06.18.
 - I-315.AA.01-A02f Aide-mémoire Exigences relatives aux documents à fournir lors d'essais cliniques avec des transplants standardisés (TrSt), des médicaments de thérapie génique (TG) ou des organismes génétiquement modifiés (OGM) -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-315/i-315_aa_01-a12dchecklisteunterlagenfuerklinischeversuchetppgtgv.docx.download.docx/i-315_aa_01-a12fchecklistedocumentspouressaiscliniquetherapie.docx - disponible le 25.06.18.
 - I-315.AA.01-A11f Guide complémentaire Thérapie génique/OGM données environnementales -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-315/i-315_aa_01-a11dwegleitunggentherapiegvoumweltdaten.pdf.download.pdf/i-315_aa_01-a11fguidecomplementairetherapiegeniqueogmdonneesenvi.pdf - disponible le 25.06.18.
 - I-315.AA.01-A12f Checkliste Documents pour essais cliniques Thérapie génique / OGM -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-315/i-315_aa_01-a12dchecklisteunterlagenfuerklinischeversuchetppgtgv.docx.download.docx/i-315_aa_01-a12fchecklistedocumentspouressaiscliniquetherapie.docx - disponible le 25.06.18.
 - I-315.AA.03-A04f Aide-mémoire: Obligation d'annoncer les effets indésirables lors d'essais cliniques avec des TrSt / TG / OGM -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-315/i-315_aa_03-a04dmerkblattmeldepflichtenfuerunerwuenschteereignis.pdf.download.pdf/i-315_aa_03-a04faide-memoireobligationdannoncerleseffetsindesira.pdf - disponible le 25.06.18.
 - I-315.AA.03-A06f Formulaire Annonce d'effets indésirables TrSt / TG / OGM -
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-315/i-315_aa_03-a06dformularmeldungunerwuenschteereignissetppgtgvo.docx.download.docx/i-315_aa_03-a06fformulaireannoncedeffetsindesirablestrsttggom.docx - disponible le 25.06.18.

INSTRUCTIONS ET DEMANDE D'AUTORISATION D'EXPLOITATION

- Instructions et aide-mémoire : I-313.AA.01-A15f Exigences relatives aux documents d'autorisation pour les TrSt/TG/OGM - https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/i-313/i-313_aa_01-a15danforderungenandiezulassungsunterlagenfuertppgtg.pdf.download.pdf/i-313_aa_01-a15fexigencesrelativesauxdocumentsdautorisationpouurl.pdf - disponible le 25.06.18.
- Titulaire de l'autorisation d'exploitation : BW107_00_001f_WL complémentaire Autorisation spéciale - https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/bewilligungen/bw/bw107_00_001d_wlsonderbewilligung.docx.download.docx/bw107_00_001f_wlcomplimentaireautorisationspeciale.docx - disponible le 25.06.18.

DOCUMENTS COMPLÉMENTAIRES SPÉCIFIQUES AU ORGANES, TISSUS ET CELLULES

- Réglementation relative aux organes, tissus et cellules - <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplants-standardises/reglementation-relative-aux-organes--tissus-et-cellules.html> - disponible le 25.06.18.
- Réglementation relative aux transplants standardisés :
 - Nouvelle définition des « transplants standardisés » depuis le 1er mai 2016 - <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplants-standardises/definitions.html> - disponible le 25.06.18.
 - Principes légaux régissant l'utilisation des tissus et cellules d'origine humaine en médecine esthétique - <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplants-standardises/principes-legaux-regissant-lutilisation-des-tissus-et-cellules-d.html> - disponible le 25.06.18.

LES DOCUMENTS RELATIFS ET PRÉALABLES À TOUT ESSAI CLINIQUE

- Directive relative au dossier de demande d'autorisation d'un essai clinique - https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/essais-cliniques/essais-cliniques-de-medicaments/demandes-d_autorisation-dessais-cliniques.html - disponible le 25.06.18.
- BW101_10_004e_AA Guideline Clinical Trial Application Dossier - https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/bewilligungen/klv/bw101_10_004e_aa guidelineclinicaltrialapplicationdossier.pdf.download.pdf/bw101_10_004e_aaguidelineclinicaltrialapplicationdossier.pdf - disponible le 25.06.18.
- Directive relative au dossier de qualité pharmaceutique BW101_10_006e_AA Guidance Pharmaceutical Quality Dossier - https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/medizinprodukte/bw101_10_006e_BW101_20_002e_mbsafetyrelatingtoclinicatrials-compulsorynotification.pdf.download.pdf/bw101_10_006e_aaguidancepharmaceuticalqualitydossier.pdf - disponible le 25.06.18.
- Liste des pays dont le système de contrôle des bonnes pratiques de fabrication (GMP) est considéré comme équivalent par la Suisse BW105_00_002f_VZ Liste des pays dont le système de contrôle des BPF est reconnu -

http://www.swissmedic.ch/BW105_00_002f_VZ - disponible le 24.06.18.

- Aide à l'interprétation: Obligations concernant la représentation de promoteurs étrangers Aide à l'interprétation: Obligations concernant la représentation de promoteurs étrangers - https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/medizinprodukte/infos/interpretations_hilfepflichtendervertretungauslaendischersponsore.pdf/download.pdf/aide_a_l_interpretationobligationsconcernantlarepresentationdepr.pdf - disponible le 25.06.18.