

BORDEAUX

10th journées nationales sur les dispositifs médicaux

EURO PHARMA

14, 15 & 16 octobre 2008



Ingénierie tissulaire

Contexte

G Grimandi
Pharmacie Centrale
CHU Nantes

BORDEAUX

10^{es} journées nationales sur les dispositifs médicaux

EURO PHARMA

14, 15 & 16 octobre 2008



Historique

- Au commencement ? Il y avait le Médicament et l'AMM.
- Les produits sanguins furent dangereux et donc leurs mises sur le marché réglementées mais un peu tard !
- Ensuite vint le dispositif médical et la marque CE
- Le pharmacien devint heureux et le corps médical un peu moins. Il n'y avait plus de place pour le «bricolage », les patients seraient bien soignés et tout irait mieux dans le meilleur des mondes
 - Vraiment ?

BORDEAUX

10^{es} journées nationales sur les dispositifs médicaux

EURO PHARMA

14, 15 & 16 octobre 2008



Historique

- Non, car l'ingénierie tissulaire est ici, à nos portes, elle nous guette, et ne demande qu'à nous envahir !
- Alors mes frères, mes sœurs devons-nous résister ? Pourrions-nous résister ? Quel sera notre rôle et quelles seront nos armes ?

Quels sont nos besoins ?

- La réparation de tissus lésés ne peut être obtenue par l'action des médicaments.
- Les biomatériaux ont montré leur intérêt dans les réparations tissulaires mais ils ont des limites.
 - Ce sont des hôtes étrangers le plus souvent juste tolérés par l'organisme quand ils ne sont pas détruits.
 - Les situations qui conduisent à une totale intégration ou un remplacement par un tissu natif sont exceptionnelles.



BORDEAUX

10th journées nationales sur les dispositifs médicaux

EURO PHARMA

14, 15 & 16 octobre 2008



Quels sont nos besoins ?

- Quelle que soit l'imagination des chimistes, les biomatériaux semblent au maximum de leurs possibilités.
- Exceptions : les nanostructures bioactives ?
 - Stupp et al ont testés des nanostructures bioactives conçues pour réagir avec des récepteurs cellulaires et entraîner la régénération de la moelle épinière.
 - Beaucoup d'espoirs mais également beaucoup de questions quant à leur sécurité pendant leur fabrication et leur utilisation

Quelles sont les solutions ?

Propositions d'association Médicaments – Dispositifs Médicaux

- Optimise l'action ou la biocompatibilité des dispositifs médicaux
- Ne change pas les limites des biomatériaux
- Probablement une étape vers la solution



BORDEAUX

10^{es} journées nationales sur les dispositifs médicaux

EURO PHARMA

14, 15 & 16 octobre 2008



Quelles sont les solutions ?

- **Thérapie cellulaire**
 - Utilisation de cellules souches possédant un haut potentiel de prolifération et de différenciation, directement transplantées pour provoquer la régénération cellulaire

Quelles sont les solutions ?

- Thérapie cellulaire : Limites
(Tabata. Y, Kirrkpatrick.CJ, Kaplan.D, Thermis Porto 2008)
 - Manque d'oxygénation des cellules et apport de nutriments insuffisants.
 - Nécessité de créer un environnement local favorable.
 - Addition de facteurs de croissance ou de gènes qui favorisent l'angiogénèse ou la prolifération des cellules souches
 - ⇒ Développement de l'Ingénierie tissulaire



Ingénierie tissulaire

- Augers (2005)
 - Concept dont l'objectif est la reproduction, de façon simplifiée de l'architecture tissulaire et qui conduit à une intégration immédiate et interactive de ces tissus dans le corps humain.
- Mooney.D (2008)
 - Elle permet la formation in situ d'un nouveau tissu qui remplace le tissu original et peut être intégré dans le tissu hôte.
 - Elle offre des matériaux qui jouent dans un premier temps le rôle d'un transporteur ou attracteur de cellules de l'hôte. Dans un second temps, ces matériaux permettent la programmation des cellules et leurs dispersions dans les tissus hôtes environnants et participent à leur destruction ou réparation.





Ingénierie tissulaire

- Concept novateur et encore imprécis dans son champ d'action.
- Il fait appel à des tissus et cellules d'origine humaine ou animale même si la modélisation est effectuée sur des modèles animaux.

Comment se fera l'évaluation ?

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007
 - Concerne les médicaments de thérapie innovante et modifie la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement n°726/2004 CE
 - Considérants :
 - (1) Des progrès scientifiques récents en biotechnologie cellulaire et moléculaire ont conduit à la thérapie génique, la thérapie cellulaire ou l'ingénierie tissulaire. Cette discipline naissante, la biomédecine offre de nouvelles possibilités de traitement des maladies et des dysfonctionnements du corps humain
 - (2) Dans la mesure où les produits de thérapie innovantes sont présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ..., **ils constituent des médicaments biologiques au sens de l'annexe 1 de la directive 2001/83/CE**

La messe est dite !

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Considérants**
 - (3) Il n'y a pas encore de définition juridique des produits de l'ingénierie tissulaire
 - (3) Les produits composés de matériaux non viables ne peuvent être des médicaments de thérapie innovante
 - (4) Le règlement a pour objet les médicaments de thérapie innovante **préparés industriellement** ou fabriqués selon une méthode faisant intervenir un **procédé industriel**.
 - (4) Il convient d'exclure les médicaments, préparés de façon ponctuelle, ..., dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin... pour un produit ... patient déterminé.

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Considérants**
 - (14) La directive 2004/23/CEétablit des normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des cellules et tissus humains.
 - (14) Le présent règlement ne déroge pas aux principes fondamentaux... mais devrait les compléter. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou des tissus humains la directive 2004/23/CE ne s'applique qu'en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle, les autres aspects étant couverts par le présent règlement.

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Considérants**
 - (17) Il importe que la fabrication de médicaments de thérapeutique innovante soit conforme aux principes de bonnes pratiques de fabrication ... définis par la directive 2003/94/CE.
 - (18) Les médicaments de thérapie innovante peuvent inclure des DM ou DMI. Ils doivent répondre aux exigences essentielles énoncées... directives 93/42/CEE et 90/385/CEE. Les résultats de l'évaluation des DM ou DMI par un organisme notifié devraient être reconnus par l'EMMEA.

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Définitions**
 - « Produit issu de l'ingénierie tissulaire » est un produit :
 - Qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire ou en est constitué
 - Qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré dans ce but
 - Il peut contenir des cellules ou tissus d'origine humaine ou animale ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques des supports ou des matrices.

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Définitions**
 - 1. Sont considérés comme « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » les cellules ou tissus qui répondent à **au moins l'une des conditions suivantes**
 - Les cellules ou tissus qui ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions biologiques, ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation, ou au remplacement recherchés
 - **Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) chez le receveur et chez le donneur.**

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Définitions**
 - 2. Quand un produit contient des cellules ou tissus viables, l'action pharmacologique, immunologique, ou métabolique de ces cellules ou tissus doit être considérée comme le mode d'action principal du produit.
 - 3. Les médicaments .. contenant à la fois des cellules ou tissus autologues et des cellules et des tissus allogéniques sont considérés comme des tissus allogéniques

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Exigences en matières d'autorisation de mise sur le marché**
 - Don obtention contrôle : directive 2004/23/CE
 - Essais cliniques : directive 2001/20/CE
 - BPF : la commission formule des lignes directrices avoir consulté l'EMEA
 - DM : Exigences essentielles directive 93/42/CEE ou 90/385 CEE

Réglementation

- Réglementation du Parlement Européen et du conseil n°1394/2007 : **Procédures d'autorisation de mise sur le marché**
 - Le comité des médicaments à usage humain consulte le comité des thérapies innovantes (créé pour l'occasion!)
 - Tâches du comité des thérapies innovantes
 - Formuler un avis sur la qualité et la sécurité d'un médicament de thérapeutique innovante soumis à l'approbation finale du comité des médicaments humains

Conclusions

- Mise en application du Règlement 30/12/2008
- L'ingénierie tissulaire nous guette
 - Son utilisation fait l'objet d'un règlement
 - La mise sur le marché d'un produit industriel dépend de l'EMEA
 - La mise sur le marché de produits industriels sera probablement difficile et longue
- Quel rôle pour le pharmacien hospitalier dans ce contexte ?
 - Favoriser l'avènement de cette technologie en utilisant ses compétences en pharmacotechnie
 - Utiliser l'option: un médecin, une prescription, un patient un produit

Conclusions

- Quel rôle pour le pharmacien hospitalier dans ce contexte ?
 - Poser les bonnes questions
 - Etablir le rationnel de la demande par une analyse de la littérature
 - Analyser chaque substance et mettre en œuvre une analyse de risque
 - Le biomatériau associé est-il un DM ou un excipient?
 - Le biomatériau a-t-il lui-même été évalué?
 - Quel mode d'obtention des cellules ou tissus et conformité à la réglementation
 - Anticiper l'arrivée de la demande
 - Cibler les équipes dans l'établissement qui sont susceptibles d'émettre des prescriptions
 - Disposer des structures permettant de mettre en œuvre des BPF

Conclusions

- Alors devons nous résister ?
 - Non je ne le pense pas.
 - Il faut accompagner le mouvement car l'ingénierie tissulaire est une piste intéressante dans le traitement de pathologies dégénératives
 - Cet accompagnement doit tenir compte des outils de fabrication à notre disposition.
 - Les présentations suivantes devraient vous en convaincre