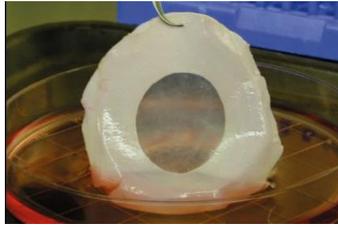


# Pour donner pour les salles GMP pour le génie tissulaire personnalisé :

Fondation du CHU de Québec

(<https://www.jedonneenligne.org/fondationchudequebec/LOEX/>)

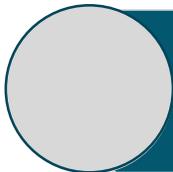


## CONSTRUCTION D'UN LABORATOIRE GMP POUR LE GÉNIE TISSULAIRE PERSONNALISÉ : PRODUIRE DES TISSUS RECONSTRUITS POUR TRAITER LES PLAIES DES PATIENTS

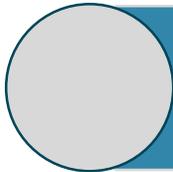
Véronique MOULIN - Lucie GERMAIN, LOEX/CHU de Québec-Université Laval, Canada

[veronique.moulin@fmed.ulaval.ca](mailto:veronique.moulin@fmed.ulaval.ca); [lucie.germain@fmed.ulaval.ca](mailto:lucie.germain@fmed.ulaval.ca)

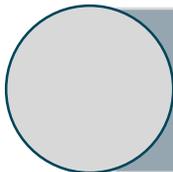
### RÉSUMÉ



Victime de brûlures graves sur 80 % de sa surface corporelle, le patient a besoin de greffes de peau faite avec ses propres cellules pour recouvrir ses plaies.



Des patients qui ne voient pas bien en raison de déficiences en cellules souches limbiques ont besoin qu'on leur greffe un épithélium cornéen pour retrouver la vue.



D'autres malades ont des tissus endommagés (tissus adipeux, vessie, nerfs, etc.) qui doivent être remplacés afin qu'ils retrouvent la santé.

Le LOEX/CHU de Québec-Université Laval a développé des méthodes permettant de **reconstruire ces tissus par génie tissulaire en laboratoire**. Cependant, les normes de sécurité de Santé Canada demandent que les tissus, destinés à soigner les patients, soient préparés dans des laboratoires spécialisés et sécuritaires qui suivent des normes dites GMP (Good Manufacturing Practices). Ainsi, pour poursuivre le développement innovant du génie tissulaire personnalisé et évaluer la percée potentielle de notre technologie dominante, l'auto-assemblage, **l'objectif de ce projet est de créer des laboratoires spécialisés GMP afin de continuer la recherche clinique et de concrétiser la translation des découvertes au bénéfice des patients et contribuer à sauver la vie de certains d'entre eux.**

Vidéo de témoignage de patients brûlés  
(2020 TILL & MCCULLOCH MEETINGS PATIENT PRESENTATION)  
<https://www.youtube.com/watch?v=D-HQHqAOTF8>

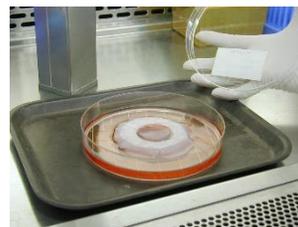
« La culture de cellules souches pour restaurer la vue » :  
<https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1440580/cellules-souches-cornee-cecicte-oeil-ophtalmologie-chu-quebec-medecine>

Depuis plus de 30 ans, les chercheurs du LOEX/CHU de Québec-Université Laval (**CHU-UL**) travaillent à **reconstruire des tissus en laboratoire** dans le but de les greffer chez des patients qui ont un déficit. Les premiers tissus à être remplacés ont été les épidermes qui ont permis aux grands brûlés de guérir plus rapidement. Avec le temps, d'autres tissus ont été mis au point et sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques.

Expertise  
Unique

**Le CHU-UL est le seul endroit au Canada à produire des tissus autologues reconstruits *in vitro* par génie tissulaire qui sont transplantés chez l'humain.** Les traitements développés permettent un remplacement des tissus défaillants ou inexistantes par un nouveau tissu cultivé en laboratoire dont les propriétés sont similaires au tissu natif. Cette expertise unique permet de transplanter des tissus où les cellules sont déjà

organisées en trois dimensions, ce qui favorise la rétention des cellules souches et donc le maintien et le renouvellement à long terme des tissus chez les patients. De plus, puisque les cellules utilisées sont celles du patient, les tissus ne sont pas rejetés par celui-ci et demeurent présents à long terme. **Les traitements sont donc personnalisés et définitifs.**



Situation  
Actuelle

Les tissus sont actuellement produits dans des salles blanches qui possèdent les infrastructures (ventilation élevée, stérilité) de haut niveau et qui sont utilisées selon des spécifications de fonctionnement [modes opératoires normalisés (MON)] très élevées, mais ces salles n'ont pas été validées, en raison d'un manque de financement lors de la construction. Ces salles ont supporté la recherche clinique de phase I/II, mais un plus haut standard est exigé par Santé Canada pour des essais cliniques de phase III ou lorsque les essais cliniques sont terminés. À ce niveau, les tissus doivent être produits dans des salles validées selon les normes **GMP**.

Garantir l'innocuité et l'efficacité des produits thérapeutiques destinés à l'usage humain passe par le respect de normes de qualité. Ces mesures pour assurer la qualité doivent couvrir tous les aspects et les étapes de la production pour assurer une conception, une surveillance et un contrôle approprié des processus et des installations de fabrication. Le règlement GMP est la référence internationale pour la gestion de la qualité. Le respect de ces réglementations exige que les procédures appropriées aient été systématiquement suivies à chaque étape du processus de fabrication.

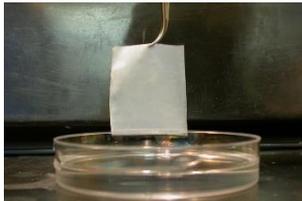


## Projet d'Infra- structure

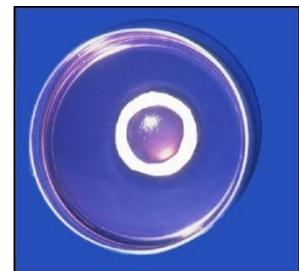
Ce projet d'infrastructure comprend **trois salles GMP** ainsi que les équipements nécessaires à la production, à l'assurance qualité et aux contrôles de qualité des tissus humains reconstruits en laboratoire. Les équipements et la validation des salles sont déjà subventionnés par la Fondation Canadienne pour l'Innovation et ses partenaires pour un montant de 11,775 M\$. **En collaboration avec la Fondation du CHU, nous sommes à la recherche de 20 % du coût de construction des salles GMP qui seront localisés près du LOEX qui est situé sur le site de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus. Le coût total de la construction est de 20 M\$. Les conditions de la subvention exigent que 20 % du coût de la construction (4 M\$) soit assuré par un ou des partenaire(s).**

### À QUOI VONT SERVIR CES SALLES?

Dans les années passées, plusieurs **patients brûlés** sur plus de 50 % de leur corps ont été soignés au Canada grâce à la technologie développée dans nos laboratoires. La surface importante des brûlures implique que les méthodes classiques de traitement, l'autogreffe, ne peuvent suffire pour guérir ces patients. Les chercheurs du LOEX interviennent alors en produisant de la peau reconstruite en laboratoire à partir des cellules cultivées à partir d'une petite biopsie de peau du patient. Il est actuellement possible de produire cette peau reconstruite et traiter des patients car un essai clinique de phase I/II pour évaluer son efficacité est en cours. Les résultats préliminaires obtenus montrent que le traitement est efficace et permet la fermeture des plaies brûlées sans générer de douleurs (les autogreffes sont très douloureuses au niveau des sites où elles ont été prélevées), ni de cicatrices pathologiques (entraînant souvent des opérations correctrices). Cet essai clinique pancanadien arrive cependant bientôt à son terme et, suite à la présentation des résultats obtenus à Santé Canada, les chercheurs devront effectuer un essai clinique de phase III. La production des tissus devra alors être faite dans des salles de niveau GMP.

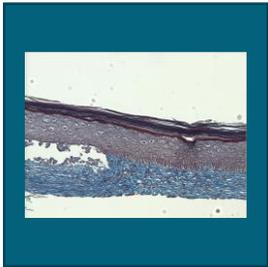


L'oeil est recouvert par la cornée qui est transparente. Des cellules souches sont nécessaires à sa régénération. En cas de perte de cellules souches (brûlure, maladie), la plaie de l'épithélium guérit mal et la cornée perd sa transparence, ce qui compromet la vision et cause de la douleur aux patients. Cette condition rare (1/1 000) s'appelle la **déficience en cellules souches limbiques**. Les chercheurs ont développé un greffon de culture d'épithélium cornéen autologue (CECA) qui, après greffe, permet de rétablir les cellules souches chez ces patients et d'améliorer l'épithélium, et éventuellement de retrouver la vue. Cette première au Canada est en cours d'évaluation lors d'un essai clinique de phase I/II. Environ 25 patients ont déjà bénéficié de ce traitement novateur et



d'autres sont en cours de traitement dans le cadre d'un essai clinique dont les patients sont recrutés à Québec mais également à Montréal et à Toronto. Dans un proche avenir, nous prévoyons obtenir l'autorisation de Santé Canada d'évaluer l'efficacité de la CECA sur un plus grand nombre de patients lors d'un essai clinique de phase III qui nécessitera la production des tissus dans des salles de niveau GMP.

**L'épidermolyse bulleuse dystrophique** est une maladie génétique rare où une mutation dans une protéine empêche l'adhésion adéquate entre le derme et l'épiderme. La peau devient fragile et décolle facilement suite à un frottement. Les enfants atteints par ce syndrome sont nommés les enfants papillon, leur peau étant fragile comme les ailes d'un papillon. Ils souffrent de plaies en permanence et il n'existe pas de traitement pour cette maladie. Notre stratégie vise à utiliser la thérapie génique pour corriger les cellules cutanées du patient. Ces cellules corrigées seront utilisées afin de reconstruire des peaux modifiées génétiquement qui seront ensuite greffées chez les patients afin de leur procurer un recouvrement permanent. Les travaux de recherche sont très prometteurs et les chercheurs du LOEX sont prêts à débiter les essais cliniques de phase I/II. Une des salles GMP qui sont demandées dans le présent projet d'infrastructure servira à la thérapie génique.



D'autres projets sont en cours d'évaluation afin de mieux traiter les patients (ulcères, descente de vessie, remplacement de vessie, urètres, tissus pour combler les déficits dus aux résections de cancer, réparation de lésions de nerfs périphériques ...). Ces projets sont encore au niveau préclinique, mais les essais cliniques de phase I/II pourraient commencer dans les années à venir.

En conclusion, le LOEX au CHU-UL est un pionnier de la production des tissus en laboratoire. Il développe des traitements novateurs par génie tissulaire personnalisé. Ces salles GMP sont essentielles pour poursuivre ces applications cliniques à Québec. En raison des exigences de Santé Canada, sans ces salles GMP, nous devons arrêter la production des tissus qui sont greffés dans les unités de brûlés du Canada pour refermer les plaies des patients gravement brûlés.

**Aidez-nous à guérir les grands brûlés, les personnes souffrant de problème qui affecte leur vision ou de maladie génétique de la peau :**

<https://www.jedonneenligne.org/fondationchudequebec/LOEX/>