



ISSCR 

International Society for Stem Cell Research

Lignes directrices pour l'application en clinique des cellules souches

Le 3 décembre 2008

Traduction fournie par le Réseau de cellules souches. Le Réseau de cellules souches n'est en aucun cas responsable des omissions ou erreurs de traductions dans ce document.

Réseau de cellules souches
501, chemin Smyth, pièce CCW-6189
Ottawa (Ontario) K1H 8L6 Canada
www.stemcellnetwork.ca/



www.isscr.org

© 2008, International Society for Stem Cell Research

Droit d'auteur

International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2008- Tous droits réservés.

Le contenu de ces directives de l'ISSCR a été publié à des fins personnelles et éducatives seulement. Son utilisation à des fins commerciales n'est pas autorisée. Aucune partie de ces directives ne doit être traduite ou reproduite sous aucune forme sans autorisation écrite délivrée par l'ISSCR. Cette autorisation peut être obtenue après production d'une demande écrite auprès de l'ISSCR, 111 Deer Lake Road, Suite 100, Deerfield, IL 60015 USA; téléc. +1-847-480-9282; courriel, isscr@isscr.org.

Traduction

La traduction de ces documents de l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR) en une langue autre que l'anglais est faite seulement pour faciliter la lecture au public qui ne lit pas l'anglais. Nous avons tenté de fournir une traduction précise du document écrit à l'origine en anglais, mais compte tenu de problèmes inhérents à toute traduction, de légères différences peuvent être constatées. Des références identifiant le document d'origine en anglais sont disponibles dans la plupart des documents non anglais. Il est possible que certains textes ne soient pas traduits; ces textes comprennent certaines pages du Web (URL), des applications, des tableaux et des documents PDF connexes.

Ni l'ISSCR ni aucune agence, aucun cadre ou employé de l'ISSCR ne garantit l'exactitude, la fiabilité ou la pertinence des informations traduites par ces parties et ne sera responsable des pertes découlant de l'exactitude, de la fiabilité ou de la pertinence de ces informations. Toute personne ou entité qui fait confiance à la traduction de ces informations le fait à ses risques et périls.

Les documents traduits demeurent des documents protégés par les lois sur les droits d'auteur et ne doivent pas être réimprimés sans la permission de l'ISSCR.

Préface

Les Lignes directrices pour l'application clinique des cellules souches (ci-après nommées les Lignes directrices) portent sur les questions scientifiques, cliniques, réglementaires, éthiques et sociales qui doivent être examinées pour que la recherche sur les cellules souches puisse être utilisée de manière responsable dans des applications cliniques appropriées pour traiter les patients. Les Lignes directrices offrent des recommandations qui reposent sur les principes généraux de la science, des applications cliniques et de l'éthique qui devraient être respectés par tous les chercheurs translationnels, cliniciens-scientifiques et responsables de la réglementation de la communauté internationale des cellules souches.

Les Lignes directrices se rapportent à la recherche sur l'application clinique de produits provenant de cellules souches embryonnaires humaines ou d'autres cellules souches pluripotentes, aux nouvelles applications de cellules souches fœtales ou somatiques (adultes), ainsi qu'aux cellules souches hématopoïétiques ou autres, qui sont utilisées dans des applications non régies par les normes de soin établies. Les Lignes directrices couvrent trois principaux secteurs de la recherche translationnelle sur les cellules souches : (a) la transformation et la fabrication de cellules; (b) les études précliniques; (c) la recherche clinique. Les Lignes directrices couvrent également les questions de justice sociale liées à la recherche translationnelle sur les cellules souches et à l'accès à cette recherche et aux thérapies à base de cellules souches cliniquement établies. Les appendices du présent document comprennent des renseignements techniques détaillés et des liens vers des sources d'information pour les scientifiques, responsables de la réglementation, décideurs et patients.

Les Lignes directrices ont été élaborées par le Groupe de travail sur l'application clinique des cellules souches, un groupe multidisciplinaire de chercheurs, cliniciens, éthiciens et responsables de la réglementation du domaine des cellules souches provenant de 13 pays.

Table des matières	Page
1) Introduction	5
2) Position sur les interventions commerciales à base de cellules souches non éprouvées	5
3) Déontologie	6
4) Transformation et fabrication de cellules	7
5) Études précliniques	10
6) Recherche clinique	14
7) Innovation médicale à base de cellules souches	18
8) Questions liées à la justice sociale	20
9) Évaluation continue des Lignes directrices	21
10) Remerciements	21
11) Appendices	22

1. Introduction

La recherche sur les cellules souches offre un immense potentiel pour le développement de nouvelles thérapies applicables à des maladies et lésions graves. Alors que certains traitements à base de cellules souches sont maintenant des traitements cliniques standards pour certains troubles de santé, comme les greffes de cellules souches hématopoïétiques pour la leucémie et les traitements à base de cellules souches épithéliales pour les brûlures et les troubles de la cornée, l'utilisation des thérapies à base de cellules souches a pris de l'ampleur au cours des dernières années grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la recherche sur les cellules souches.

Toutefois, l'attention accordée dans les médias aux premières recherches réalisées sur les cellules souches a suscité de grands espoirs chez de nombreux patients atteints de maladies incurables et d'affections incapacitantes. Ceux qui participent aux essais effectués sur les nouvelles interventions à base de cellules souches devraient savoir que les patients peuvent souvent avoir des attentes irréalistes lorsqu'ils prennent part à des essais cliniques sur des thérapies expérimentales.

Le public devrait aussi savoir que dans tous les domaines de la médecine, l'aboutissement d'une intervention expérimentale de premier stade en pratique médicale standard acceptée est un processus long et complexe qui nécessite habituellement de nombreuses années d'essais précliniques et cliniques rigoureux et qui est ponctué de nombreux reculs et échecs. Ce n'est qu'avec le temps que la plupart des nouveaux traitements cliniques deviennent des traitements acceptés par les professionnels de la santé.

Toute tentative visant à faire d'une intervention à base de cellules souches une pratique médicale standard acceptée constitue un processus particulièrement difficile pour les raisons mentionnées ci-dessous.

- Les cellules souches et leurs dérivés directs correspondent, dans la plupart des cas, à des produits entièrement nouveaux, ce qui fait en sorte que des chercheurs doivent participer à la conception et au développement du processus de fabrication et aux essais qui assurent la sûreté, la pureté, la stabilité et l'efficacité du produit final.
- L'auto-renouvellement et la différenciation des cellules souches sont difficilement contrôlables, ce qui exige la tenue de longues expériences dont

les résultats produisent de façon inévitable une certaine hétérogénéité.

- Les modèles animaux de nombreuses maladies ne reflètent pas avec exactitude les maladies humaines, et les études de toxicologie chez les animaux sont parfois peu efficaces pour prédire la toxicité chez les êtres humains.
- Les études sur les greffes de cellules humaines à des animaux ne peuvent pas servir à prédire les réactions immunitaires et autres réactions biologiques lorsque des greffes de cellules humaines sont effectuées sur des patients humains.
- Les cellules souches et leurs dérivés peuvent cibler plusieurs parties du corps et engendrer des effets bénéfiques et indésirables, par exemple, des risques de formation de tissus ectopiques et de tumeurs. Par conséquent, il est de la plus grande importance d'établir des preuves précliniques de la sûreté du traitement.
- Les greffes de cellules peuvent demeurer pendant de nombreuses années dans le corps des patients, ou alors les réactions qu'elles provoquent peuvent être irréversibles, ce qui nécessite une surveillance attentive et un suivi prolongé des patients.
- Les cellules souches peuvent être extraites de donneurs d'âges, de sexes et d'ethnicités variés qui ont des signatures moléculaires différentes. La normalisation des mécanismes de don et l'établissement d'un contrôle rigoureux de la qualité pour les cellules souches somatiques (adultes) extraites sont des processus qui en sont à leurs débuts.

Tous ces facteurs font ressortir la nécessité que des examens réalisés par des experts indépendants soient effectués avant le début de la recherche clinique afin d'assurer l'intégrité de la recherche et le consentement éclairé.

2. Position sur les interventions commerciales à base de cellules souches non éprouvées

L'ISSCR reconnaît l'urgence de régler le problème des interventions à base de cellules souches non éprouvées qui sont vendues directement aux patients. De nombreuses cliniques dans le monde exploitent l'espoir

des patients en prétendant offrir de nouvelles thérapies efficaces à base de cellules souches pour les patients gravement malades, habituellement en échange de grandes sommes d'argent et sans justification scientifique crédible, sans transparence, sans supervision et sans protection pour les patients. L'ISSCR se préoccupe grandement des dangers physiques, psychologiques et financiers auxquels s'exposent les patients qui suivent des « thérapies » à base de cellules souches non éprouvées et du manque de transparence scientifique et de responsabilité professionnelle de ceux qui se lancent dans de telles activités.

La commercialisation d'interventions à base de cellules souches non éprouvées est particulièrement inquiétante lorsque des patients souffrant de maladies ou de lésions graves se rendent dans des pays étrangers pour suivre des soi-disant traitements ou thérapies à base de cellules souches qui ne font pas partie du domaine de la pratique médicale standard. Les patients qui obtiennent des services médicaux à l'étranger sont particulièrement vulnérables puisque la réglementation et la supervision locale de ces cliniques peuvent être insuffisantes. De plus, certains pays peuvent n'avoir aucun système de réclamation pour négligence médicale et la responsabilité de suivi des patients étrangers peut être moins grande. Afin de répondre à certaines de ces préoccupations, l'ISSCR offre un guide à l'intention des patients à l'Appendice 1. Ce guide aidera les patients et leurs médecins à faire des choix éclairés lorsqu'ils étudient la possibilité d'avoir recours à une intervention à base de cellules souches au niveau local ou à l'étranger.

L'ISSCR reconnaît la différence qui existe entre la commercialisation d'interventions à base de cellules souches non éprouvées et les tentatives légitimes d'innovation médicale réalisées dans des contextes autres que des essais cliniques formels. Certains cliniciens-scientifiques responsables peuvent vouloir fournir des soins médicaux innovateurs à quelques patients à l'aide des cellules souches ou de leurs dérivés avant que des essais cliniques formels soient effectués. Dans de telles circonstances, l'ISSCR recommande fortement que les cliniciens-scientifiques respectent la politique décrite ci-dessous à la section 7 et intitulée *Innovation médicale à base de cellules souches*.

Dans toutes les autres circonstances, l'ISSCR condamne l'utilisation des cellules souches ou de leurs dérivés directs sur un grand nombre de patients dans des contextes autres que ceux d'essais cliniques, en particulier lorsque les patients en question doivent

payer pour obtenir ces services. Les scientifiques et cliniciens ne devraient pas participer à de telles activités pour une question d'éthique professionnelle. Les établissements de soins de santé et les institutions de recherche ne devraient pas non plus participer à de telles activités. Les responsables de la réglementation dans des pays où de telles thérapies illégitimes sont offertes ont l'obligation d'empêcher l'exploitation des patients et, au besoin, de faire cesser les activités de ces cliniques frauduleuses et de prendre les mesures disciplinaires requises contre les cliniciens qui y participent.

L'ISSCR reconnaît qu'il est important que chaque pays établisse des règles en ce qui concerne les innovations médicales qui utilisent des cellules souches ou leurs dérivés directs, et elle recommande fortement la création de telles règles à la suite de consultations avec des experts scientifiques, des cliniciens et des éthiciens. Les cliniciens-scientifiques et leurs établissements ont l'obligation de respecter les règles ou lois locales, lorsque de telles règles ou lois ont été adoptées.

3. Déontologie

Étant donné la grande diversité des interventions à base de cellules souches qui peuvent être conçues, les Lignes directrices ne peuvent pas couvrir en détail chacune des propositions de recherche potentielle. Les chercheurs, les responsables de la réglementation et les membres des organismes institutionnels qui examinent les propositions de recherche translationnelle sur les cellules souches doivent donc utiliser leur meilleur jugement professionnel pour déterminer comment les Lignes directrices doivent être appliquées à chacun des protocoles. Vous trouverez ci-dessous les principes de base définis par le Groupe de travail sur l'application clinique des cellules souches de l'ISSCR; ces principes sont présentés sous forme de recommandations.

Recommandation 1 : Les établissements qui réalisent de la recherche préclinique ou clinique à l'aide de cellules souches ou de leurs dérivés directs devraient faire en sorte que les chercheurs prennent connaissance de ces Lignes directrices et d'autres politiques et règles pertinentes pour qu'ils les mettent ensuite en pratique.

Même si tous les types de recherches cliniques doivent être supervisés de manière méticuleuse, les recherches cliniques qui utilisent des produits à base de cellules souches soulèvent des préoccupations

uniques qui requièrent une expertise scientifique et un examen scientifique et éthique rigoureux. Une expertise supplémentaire sur les questions scientifiques et éthiques relatives aux cellules souches peut, par exemple, être obtenue par la consultation avec les comités de surveillance de la recherche sur les cellules souches.

Recommandation 2 : Les comités d'examen de la recherche réalisée avec des sujets humains doivent examiner la recherche clinique réalisée à l'aide (a) de produits provenant de cellules souches embryonnaires humaines ou d'autres cellules souches pluripotentes; (b) de nouvelles applications relatives aux cellules souches fœtales ou somatiques (adultes); et (c) de cellules souches hématopoïétiques ou autres utilisées dans des applications autres que celles reposant sur les normes de soins standards. L'examen des sujets humains des protocoles cliniques de la recherche à base de cellules souches nécessite une expertise scientifique et éthique spécialisée dans le domaine des cellules souches. L'ISSCR ne prévoit pas que les comités de surveillance de la recherche sur les cellules souches devront réaliser un examen distinct, même si des membres des comités de surveillance de la recherche sur les cellules souches peuvent agir en tant qu'experts-conseils dans le processus d'examen des sujets humains.

Étant donné la nouveauté et l'imprévisibilité des premières recherches cliniques à base de cellules souches, il est de la plus grande importance que le processus d'examen par les pairs soit réalisé avec la plus grande rigueur et la plus grande intégrité possibles. Les comités d'éthique médicale sont, en bout de ligne, responsables de l'examen des essais cliniques réalisés avec des produits à base de cellules souches, et donc d'assurer que l'examen soit fait avec le plus haut niveau possible de rigueur scientifique, d'assurer la participation d'experts au processus d'examen et, au besoin, de travailler de concert avec les comités de surveillance de la recherche sur les cellules souches (ou avec leurs équivalents indépendants), les comités d'examen des soins et de l'utilisation des animaux, les conseils de la biosécurité et tout autre organisme de réglementation pertinent afin d'effectuer un examen coordonné de tous les aspects de la recherche proposée. Dans les secteurs où aucune expertise sur les cellules souches n'existe, l'ISSCR contribuera à l'identification d'experts appropriés dans le domaine qui pourront participer au processus d'examen des sujets humains.

Sans tenir compte des recommandations présentées dans le présent document, les scientifiques et cliniciens devraient se conformer aux politiques locales et aux Lignes directrices locales, nationales et internationales en matière de recherche. Les scientifiques et cliniciens doivent également suivre les principes stipulés dans les documents qui font maintenant partie du patrimoine international de l'éthique de recherche (Appendice 2.1).

4. Transformation et fabrication des cellules

La majorité des cellules souches et de leurs dérivés constituent de nouveaux produits pour lesquels les scientifiques et les cliniciens ont peu d'expérience sur des patients humains. La transformation et la fabrication des produits à base de cellules souches posent de nouveaux défis, ainsi que des défis qui peuvent être encore inconnus. Étant donné la diversité des produits potentiels à base de cellules souches, ces Lignes directrices soulignent que la transformation et la fabrication de cellules pour tout produit doivent être effectuées dans le cadre d'une surveillance et d'un examen scrupuleux qui sont réalisés par des experts indépendants afin d'assurer le plus haut niveau possible de qualité et de sûreté en ce qui concerne les cellules. Les mécanismes d'exploitation standards potentiels n'ont pas tous été définis en ce qui concerne la transformation des cellules. De plus, certains principes définis s'appliquent selon l'étendue de la manipulation des cellules avant l'utilisation sur les patients. Habituellement, les produits dont la manipulation est minimale (qui correspondent habituellement aux cellules maintenues en culture dans des conditions de non-prolifération pendant de courtes périodes, soit moins de 48 heures) nécessitent une caractérisation et un contrôle moins imposants que les produits à base de cellules sujets à des manipulations importantes *ex vivo*. De plus, des principes distincts s'appliquent selon la source des cellules (autogreffe ou allogreffe), leur potentiel de différenciation (cellule unipotente ou multipotente), l'utilisation prévue (à des fins homologues ou non homologues), leur longévité chez le patient et l'intégration des cellules aux tissus ou organes (contrairement, par exemple, à l'encapsulation).

De nombreux pays ont établi des règles qui régissent le transfert des cellules aux patients (Appendice 2.2). Étant donné la nature de prolifération et de régénération unique des cellules souches, de leur descendance et des incertitudes inhérentes à l'utilisation de cette modalité thérapeutique, les thérapies à base de cellules souches posent des défis uniques aux organismes de réglementation, des défis dont les cadres et règlements existants peuvent ne pas tenir compte. Les

recommandations suivantes tiennent compte de facteurs généraux qui doivent être pris en considération pour la transformation et la fabrication de cellules souches. L'Appendice 3 présente des renseignements techniques détaillés sur les sources d'approvisionnement, la fabrication, la normalisation, l'entreposage et le suivi des cellules.

4.1 Établissement de la source du matériel

Les scientifiques et cliniciens qui réalisent de la recherche sur les cellules souches humaines doivent veiller à ce que le matériel biologique humain soit produit en conformité avec les principes acceptés de l'éthique de recherche. Les cellules utilisées dans les thérapies devraient être obtenues conformément aux Lignes directrices qui régissent l'approvisionnement en sang, en tissus et en organes humains, sous réserve des conditions additionnelles s'appliquant de manière distincte à la production de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) (Appendice 2.3). S'appliquent en particulier les conditions indiquées dans la recommandation suivante.

Recommandation 3 : Dans le cas d'un don à des fins d'utilisation allogénique, le donneur devrait fournir un consentement éclairé couvrant, lorsqu'il y a lieu, les points suivants :

(a) les cellules ou lignées de cellules sont sujettes à l'entreposage. Si cela est possible, la durée de l'entreposage doit être précisée;

(b) le donneur peut être (ou ne pas être) contacté à une date ultérieure pour qu'il consente à de nouveaux usages ou pour qu'il fournisse du matériel additionnel (échantillons de sang ou autres échantillons cliniques) ou de l'information;

(c) on vérifiera si le donneur est atteint d'infections ou de maladies génétiques;

(d) les cellules données peuvent faire l'objet de modifications génétiques apportées par le chercheur;

(e) sauf dans le cas d'un don altruiste dirigé, le don est fait sans restriction quant au choix du receveur des cellules greffées;

(f) la présentation d'informations sur les renseignements médicaux et d'autres

renseignements pertinents qui seront conservés, et les étapes précises qui seront suivies pour protéger la vie privée du donneur et la confidentialité des renseignements conservés, y compris la date à laquelle les renseignements sur le donneur seront détruits, s'il y a lieu;

(g) des explications sur les types d'analyses génomiques (s'il y a lieu) qui seront effectués et sur la manière dont l'information génomique sera traitée;

(h) la présentation d'informations sur le fait que les cellules, lignées de cellules ou autres produits dérivés de cellules souches peuvent avoir un potentiel commercial et que l'établissement réalisant la recherche conservera les droits commerciaux et de propriété intellectuelle.

L'approvisionnement initial de tissus provenant d'un donneur humain peut ne pas nécessiter la certification de bonne pratique de fabrication (BPF), selon le pays (Appendice 2.4), mais il devrait toujours être réalisé à l'aide de techniques stériles et de précautions universelles pour minimiser les risques de contamination, d'infection et de transmission pathogène.

Recommandation 4 : On doit vérifier si les donneurs ont des maladies infectieuses, comme on le fait pour les dons de sang et d'organes solides, et s'ils ont des maladies génétiques, au besoin.

4.1.1 Diversité des sources. Contrairement aux produits chimiques et aux produits de protéine recombinante qui peuvent être fabriqués selon des niveaux élevés d'homogénéité, les cellules fabriquées ou celles recueillies et transformées à partir d'emplacements anatomiques différents ou de donneurs n'ayant aucun lien de parenté posent des défis importants en raison de leur diversité biologique. Dans le cas des thérapies allogéniques, l'établissement d'une source de cellule maîtresse unique peut atténuer cette diversité. Dans le cas des thérapies autologues, l'approvisionnement en cellules peut être limité, ce qui empêche la réalisation de vérifications approfondies sur la qualité des produits. Étant donné l'expérience limitée des chercheurs en ce qui concerne la fabrication, la culture et l'utilisation des cellules souches et de leurs dérivés, les définitions de l'identité

et de la puissance devront être déterminées dans le cadre de recherches futures. Ces aspects uniques de la fabrication de cellules sont à la base de la prochaine recommandation.

Recommandation 5 : Dans le processus de développement de produits à base de cellules souches, il est essentiel de valider les marqueurs substituts de l'identité et de la puissance des produits cellulaires.

4.1.2 Production. L'inclusion de matériel animal dans le processus de fabrication de cellules n'empêche pas l'utilisation de ces cellules chez les sujets humains, comme le stipulent les Lignes directrices en matière de produits médicaux (Appendice 2.2), mais cette pratique soulève des préoccupations uniques qui doivent être éliminées par la réalisation de vérifications additionnelles afin de minimiser les risques de transmission d'agents zoonotiques et de réaction aux protéines animales. Il est donc essentiel de maintenir de la documentation détaillée pour assurer le suivi de tout le matériel utilisé dans la production de cellules.

Recommandation 6 : Lorsque cela est possible, les composants d'origine animale utilisés dans la culture ou la préservation des cellules devraient être remplacés par des composants humaines ou des composants chimiquement définies pour réduire les risques de transfert accidentel aux patients de matériel chimique ou biologique indésirable ou de pathogènes.

4.2 Fabrication

La diversité des types de cellules, des sources de tissus et des modes de fabrication et d'utilisation nécessite l'adoption d'approches individualisées pour la transformation et la fabrication des cellules. (Pour obtenir de plus amples renseignements sur le processus de fabrication, veuillez consulter l'Appendice 3.) La conservation des cellules en culture pendant toute période de temps exerce des pressions sélectives sur les cellules différentes de celles qui existent en milieu *in vivo*. Les cellules en culture vieillissent et peuvent accumuler des changements génétiques et épigénétiques, ainsi que des changements de comportement. Malheureusement, la compréhension scientifique de la stabilité génomique pendant la culture de cellules est pour le moins primitive et les essais sur l'état génétique et épigénétique des cellules cultivées sont toujours en évolution.

Recommandation 7 : En reconnaissant les limites des essais courants, les scientifiques et les responsables de la réglementation doivent collaborer et élaborer des normes de référence communes sur les changements qui demeurent acceptables pendant la culture des cellules, et ce, afin d'assurer la qualité et la sûreté la thérapie cellulaire et de permettre les comparaisons entre études.

Recommandation 8 : Le niveau de réglementation et de surveillance devrait être proportionnel au niveau de risque posé par un produit cellulaire en particulier et à l'utilisation prévue (usage autologue ou allogénique, produits cellulaires à manipulation minimale ou grandement manipulés, fonctions homologues ou non homologues).

Lorsque du matériel cellulaire adéquat est disponible, les essais qui peuvent être requis comprennent l'expression et l'activité des ARN messagers, des micro-ARN et des protéines, les taux de prolifération, les modèles généraux de méthylation et de modification de la chromatine, et dans l'extrême logique, le séquençage complet du génome, tel que déterminé après un examen rigoureux effectué par un groupe d'experts indépendants. L'établissement d'un contrôle de la qualité optimal pour les produits cellulaires cultivés demeure un objectif principal de la recherche en cours sur les cellules souches.

Recommandation 9 : Pour faciliter la collaboration internationale et l'accès universel aux traitements à base de cellules souches (pendant les essais cliniques et une fois qu'ils sont devenus des soins cliniques standards), on doit concevoir des systèmes appropriés de gestion de la qualité pour le don, l'approvisionnement, la vérification, le codage, la transformation, la préservation des cellules et pour la puissance, l'entreposage et la distribution des cellules. Dans le cas des cellules souches qui nécessitent une manipulation importante (à des fins autologues ou allogéniques) et qui sont destinées à une application clinique, l'ISSCR recommande le respect des procédures de BPF, qui comprennent la limitation des risques que posent les produits cellulaires indésirables pour les patients.

Recommandation 10 : Les thérapies cellulaires qui comprennent la réparation de gènes ou la modification génétique doivent se conformer aux lignes directrices réglementaires pour la thérapie génique et la thérapie cellulaire.

Ces recommandations n'ont pas préséance sur les normes de pratique courantes qui s'appliquent à l'usage thérapeutique des cellules (par exemple, pour les cellules souches de la moelle osseuse). Toutefois, conformément aux normes de réglementation qui ne cessent d'évoluer, les produits futurs de la thérapie cellulaire peuvent être régis en vertu de lignes directrices plus rigoureuses que celles qui sont actuellement appliquées.

4.2.1 Banques de cellules. Certains produits à base de cellules souches ne nécessitent qu'une manipulation minimale et permettent une utilisation immédiate, tandis que d'autres produits ne seront utilisés qu'à une date ultérieure et nécessitent d'être entreposés, parfois à long terme. Deux types de banques de cellules souches ont déjà été créés : (a) les banques privées en vertu desquelles les cellules sont extraites d'une personne pour être entreposées et utilisées à une date ultérieure par cette même personne ou des membres de la famille désignés; et (b) les banques publiques qui fournissent, transforment, entreposent et livrent des cellules à des receveurs compatibles qui font partie d'une liste de receveurs prioritaires, selon un modèle similaire aux banques de sang. La création de banques pourrait être bénéfique pour le public une fois qu'on aura démontré que les traitements à base de cellules souches sont efficaces et qu'ils seront devenus la norme en matière de soins. Ces banques doivent être composées de cellules offrant une diversité génétique adéquate afin que le plus de personnes possible y aient accès.

4.2.2 Uniformité des normes. Étant donné que des normes universelles ont été établies en ce qui concerne les transfusions de sang et les thérapies de greffes hématopoïétiques, des normes uniformes devraient également être établies en ce qui concerne l'identification des donneurs, le consentement et l'approvisionnement, les règles de fabrication, la méthode de prestation et la sélection des receveurs des nouvelles thérapies à base de cellules souches. Plusieurs organisations sans but lucratif ont ouvert la voie et offrent des services d'accréditation pour les thérapies cellulaires. Par exemple, l'AHCTA (Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation), un regroupement d'organisations professionnelles (voir l'Appendice 4), prépare une série de normes pour la collecte et l'utilisation des cellules hématopoïétiques et des cellules précurseurs, y compris le sang de cordon. Ces normes requièrent que des vérifications minimales soient effectuées sur le donneur, qu'un numéro d'identification soit attribué aux donneurs et que le processus d'obtention des tissus soit défini. Elles imposent également des exigences de suivi et de

traçage, ainsi que des exigences liées à la nomenclature d'étiquetage des produits, y compris de l'information sur le nombre de divisions et la date d'expiration clinique. D'autres efforts sont menés dans ce domaine, dont les initiatives de l'ISCF (International Stem Cell Forum), qui tente d'établir des recommandations pour l'entreposage, le dépôt et l'analyse des CSEh, ainsi que les propositions présentées en vue de la collecte d'une quantité minimale d'informations sur les embryons humains utilisés pour produire les lignées de CSEh. Des modèles devraient être mis en place pour l'obtention d'informations appropriées sur les différentes CSEh disponibles et d'autres lignées de cellules pluripotentes, et des registres Web devraient également être créés dans ce domaine. L'ISSCR s'est engagée à contribuer à l'organisation du secteur des thérapies à base de cellules pour assurer la plus grande uniformité possible pour la pratique préclinique et clinique.

5. Études précliniques

Le but des études précliniques est (a) de démontrer la sûreté d'un produit et (b) d'établir la démonstration de principe pour l'effet thérapeutique désiré. Avant d'entreprendre des études cliniques sur les cellules souches avec des sujets humains, on doit obtenir des preuves convaincantes avec un modèle *in vitro* ou animal approprié que ces études cliniques peuvent produire des résultats positifs pertinents. Un des principes fondamentaux déterminants est que les études précliniques doivent être précédées d'un examen rigoureux et indépendant réalisé par des pairs et d'une surveillance réglementaire, lesquels démontrent la valeur scientifique et médicale de ces études cliniques.

Recommandation 11 : Des études précliniques suffisantes sur des modèles animaux pertinents – lorsque cela est possible selon les troubles cliniques et la physiologie des tissus étudiés – sont essentielles pour que la recherche clinique à base de cellules souches proposée respecte l'éthique, sauf si des études approuvées, contrôlées et concluantes avec des sujets humains sont déjà disponibles pour la même source de cellules. Les chercheurs devraient établir des protocoles de thérapie cellulaire préclinique sur de petits modèles animaux, ainsi que sur de grands modèles animaux, lorsque cela est jugé nécessaire par l'examen indépendant par les pairs ou l'examen réglementaire.

Les essais précliniques avec des modèles animaux, lorsque de tels essais peuvent être réalisés, sont particulièrement importants pour les approches à base de cellules souches puisque les cellules souches peuvent agir par de multiples mécanismes et parce que le comportement chez l'animal est difficilement prévisible si seulement des cultures cellulaires sont étudiées. L'intégration physiologique et la reconstitution de tissus de longue durée sont la marque de la thérapeutique à base de cellules souches pour de nombreuses applications liées aux maladies. Les modèles animaux servent à évaluer les effets indésirables potentiels des produits cellulaires greffés. Il est particulièrement important d'utiliser des modèles animaux lorsqu'une grande manipulation *ex vivo* des cellules est effectuée ou lorsque les cellules sont dérivées de cellules souches pluripotentes.

Toutefois, on doit reconnaître que les essais précliniques qui comprennent des études avec des modèles animaux peuvent fournir de l'information limitée sur le comportement des cellules humaines greffées chez des receveurs humains, puisque ce comportement dépend du contexte et de la réaction immunitaire du receveur. Ces incertitudes doivent être prises en considération pendant l'examen indépendant des données cliniques qui est réalisé par les pairs. Ce n'est que lorsque des données précliniques probantes sont disponibles que des essais prudents et par étape sont justifiés, et ces essais sont toujours assujettis à une surveillance scientifique et éthique rigoureuse et indépendante.

Recommandation 12 : Puisque de nouvelles préoccupations et des questions de sûreté non prévues peuvent être soulevées lors de l'application clinique, une interaction fréquente entre les chercheurs précliniques et cliniques est fortement encouragée.

5.1 Efficacité

Étant donné les buts visés par la thérapie à base de cellules souches en ce qui concerne la réparation des tissus et l'éradication des maladies, les études précliniques devraient démontrer le principe de l'effet thérapeutique désiré chez un modèle animal pertinent chaque fois que cela est possible selon le trouble clinique et la physiologie des tissus qui doivent être étudiés. Il est préférable de réaliser des études mécanistiques qui utilisent des cellules isolées ou cultivées à partir de modèles animaux ou de tissus humains malades pour définir la biologie

sous-jacente de la thérapie cellulaire. Les Lignes directrices reconnaissent qu'il n'est pas nécessaire de posséder une compréhension complète des mécanismes biologiques à l'œuvre après une greffe de cellules souches chez un modèle préclinique pour entreprendre une expérience clinique sur un sujet humain, surtout dans le cas de maladies graves ou non traitables pour lesquelles l'efficacité et la sûreté ont été démontrées chez des modèles animaux pertinents ou lors d'études approuvées et concluantes sur des sujets humains avec la même source de cellules.

Recommandation 13 : De petits modèles animaux devraient être utilisés pour tester la greffe de cellules souches de type sauvage ou de cellules souches malades ou génétiquement corrigées afin d'évaluer la récupération morphologique et fonctionnelle causée par la thérapie cellulaire et afin d'étudier les mécanismes biologiques de la restauration ou de la réparation des tissus. Les études sur les petits animaux devraient également évaluer le dosage et la méthode d'administration des thérapies cellulaires potentielles, l'âge optimal et l'étape de la maladie requis pour assurer l'efficacité de la thérapie, ainsi que la distribution cellulaire, la survie des cellules et leurs intégration dans les tissus.

Les rongeurs ayant une déficience immunitaire peuvent être particulièrement utiles pour évaluer les résultats des greffes de cellules humaines, la prise de greffe *in vivo*, la stabilité des cellules différenciées et les risques de cancer. De nombreux petits modèles animaux de maladie (par exemple les rongeurs) peuvent reproduire avec fiabilité les aspects des maladies humaines, malgré l'existence de limites considérables. Les grands modèles animaux peuvent fournir plus d'informations que les petits modèles animaux en ce qui a trait à plusieurs facteurs, notamment la complexité de la maladie, le dosage cellulaire efficace, la réaction, la survie des cellules après la greffe, ainsi que les barrières inflammatoires et immunologiques à la prise de greffe à long terme des cellules qui sont liées aux tissus. De plus, pour de nombreuses applications thérapeutiques, les grands modèles animaux peuvent être essentiels pour évaluer les questions de mise à niveau, de physiologie (comme la physiologie cardiaque), de migration et de faisabilité.

Recommandation 14 : De grands modèles animaux devraient être utilisés pour la recherche sur les cellules souches portant sur les maladies qui ne peuvent pas être suffisamment étudiées à l'aide de petits modèles animaux ou lorsque des tissus

structuraux comme des os, du cartilage ou des tendons doivent être testés sur des modèles qui portent une certaine charge. Le grand modèle animal choisi doit offrir un contexte approprié pour l'étude de la maladie ou des troubles de santé humains qui représentent un intérêt particulier.

Toutefois, on devrait reconnaître que les petits modèles animaux génétiquement immunodéficients peuvent être utilisés pour les essais et que les grands animaux requièrent des médicaments immunosuppresseurs auxiliaires pour accepter les greffes de cellules humaines. Les effets secondaires de ces médicaments peuvent nuire à l'évaluation à long terme de la réussite de l'expérience.

Recommandation 15 : La nécessité de réaliser des études sur des primates non humains devrait être évaluée sur une base individuelle. De plus, de telles études devraient être réalisées seulement si on croit qu'elles fourniront de l'information nécessaire qu'il serait impossible d'obtenir par d'autres moyens à propos de l'application thérapeutique expérimentale des cellules souches ou de leur descendance chez des patients. Toutes les études dans le cadre desquelles on utilise des primates non humains doivent être réalisées sous l'étroite surveillance de personnel vétérinaire qualifié possédant des compétences spécialisées dans le domaine des soins prodigués à ces animaux et de leurs besoins environnementaux uniques.

Les codes internationaux en matière d'éthique de recherche, comme la Déclaration d'Helsinki et le Code Nuremberg, recommandent fortement la réalisation d'études précliniques sur des animaux avant la réalisation d'essais cliniques sur des sujets humains. Tous les efforts possibles devraient être menés pour souligner que les animaux malades ne sont pas destinés spécialement à cet usage, mais qu'ils sont choisis pour mettre à l'essai une nouvelle thérapie expérimentale à base de cellules souches qui pourrait, à long terme, être bénéfiques à de nombreux patients ayant des troubles de santé ou des lésions semblables. La recherche responsable sur les animaux se conforme aux principes des trois R : **r**éduire le nombre, **r**endre les protocoles plus précis et **r**emplacer les animaux par des plateformes expérimentales *in vitro* ou non animales lorsque cela est possible. Les chercheurs qui planifient réaliser des études sur des animaux en utilisant des cellules souches humaines et leurs dérivés

directs devraient revoir les dispositions applicables en matière d'éthique décrites par le Comité d'éthique et de politique publique de l'ISSCR (Appendice 3) et les Lignes directrices pour la réalisation de recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines de l'ISSCR.

5.2 Toxicité

Les cellules humaines doivent être produites conformément aux conditions stipulées à la Section 4, Transformation et fabrication des cellules. Une attention particulière doit être accordée à la caractérisation de la population cellulaire, y compris la contamination potentielle par des types de cellules non pertinentes et, au besoin, les mesures de précaution appropriées pour assurer le contrôle de la prolifération sans restriction et de la différenciation aberrante des produits cellulaires et de leur descendance.

Recommandation 16 : Les cellules qui sont utilisées dans les essais cliniques doivent d'abord être rigoureusement caractérisées pour évaluer les toxicités potentielles par des études *in vitro* et des études sur des animaux (lorsque la condition clinique et la physiologie des tissus à examiner le permettent).

À l'exception des systèmes hématopoïétiques et d'épithélium stratifié, peu d'expériences cliniques ont été réalisées sur les toxicités associées à l'infusion ou à la greffe de cellules souches ou de leurs dérivés. Outre les risques potentiels connus et prévus, dont la toxicité infusio-nnelle, les réactions immunitaires délétères, le comportement non prévu du produit cellulaire et la tumorigenèse, il existera probablement des toxicités non prévues qui ne seront découvertes qu'avec l'expérience. Les modèles animaux peuvent ne pas reproduire la gamme complète des toxicités humaines; par conséquent, on doit exercer une vigilance particulière dans l'analyse préclinique des toxicités des interventions à base de cellules. Cette section définira les toxicités qui seront probablement uniques aux cellules souches et à leur descendance.

Les cellules qui croissent en culture, particulièrement pendant de longues périodes ou dans des conditions difficiles, peuvent devenir aneuploïdes, avoir des suppressions ou des réarrangements d'ADN, ou alors d'autres anomalies génétiques ou épigénétiques qui pourraient les prédisposer à entraîner de graves pathologies comme le cancer.

Recommandation 17 : Les critères d’approbation pour le transfert de cellules aux patients doivent permettre la minimisation des risques d’anormalités acquises en culture.

Étant donné la nature des cellules pluripotentes et leur capacité innée à former des tératomes, il existe certaines préoccupations quant à la tumorigénicité potentielle des CSEh et des CSPi ou de leurs dérivés différenciés.

Recommandation 18 : Les risques de tumorigénicité doivent être évalués pour tous les produits à base de cellules souches, surtout lorsque ces produits sont grandement manipulés en culture ou lorsqu’ils sont génétiquement modifiés. Un plan précis d’évaluation de la tumorigénicité doit être mis en place pour tous les produits cellulaires sous la direction d’un organisme d’examen indépendant avant que l’utilisation clinique sur des sujets humains soit approuvée.

Les préparations cellulaires qui démontrent une incidence ou un risque élevé de formation de tissus anormaux ou de tumorigénèse nécessitent une « stratégie de suicide » prévoyant la modification génétique des cellules pour les rendre susceptibles d’être éliminées à l’aide d’un médicament exogène (par exemple, l’incorporation du gène thymidine kinase dans les cellules, ce qui les rend sensibles au gancyclovir). Toutefois, il est important de noter que lorsque la thérapie cellulaire a fait l’objet d’une modification génétique, l’utilisation de cellules génétiquement modifiées sera considérée une intervention de transfert de gène qui pourra nécessiter une surveillance réglementaire additionnelle et liée à la recherche sur les transferts de gènes. Les risques et avantages relatifs de tels mécanismes devraient être étudiés par un organisme d’examen indépendant pendant le processus de supervision réglementaire.

La voie de l’administration de cellules – qu’elle soit locale ou systémique – peut entraîner divers effets indésirables. L’injection locale, intramusculaire ou sous-cutanée de cellules ne produira probablement pas d’effets indésirables systémiques graves (sauf dans le cas de greffes de cellules présentant des antigènes), mais elle peut entraîner la destruction locale des cellules du donneur. De même, l’application locale de greffes de peau génétiquement modifiées peut entraîner la destruction de la greffe, puis la détérioration et l’inflammation des tissus, mais elle ne suscitera probablement pas d’effets indésirables systémiques.

Cependant, même une greffe locale dans des organes comme le cœur ou le cerveau peut entraîner des effets indésirables constituant un danger de mort associés à la greffe même ou aux dommages que les cellules greffées peuvent causer aux structures vitales. Une grande prudence doit être exercée lorsqu’on évalue la possibilité de toxicités locales et systémiques, surtout lorsque les préparations cellulaires sont introduites à des emplacements anatomiques distincts des tissus d’origine (par exemple, pour une utilisation non homologue).

Étant donné que les cellules peuvent persister ou s’accroître dans l’organisme, l’apport systémique en cellules soulève d’autres questions de toxicité. On ne connaît toujours pas les conséquences à long terme de la fusion entre les cellules injectées et les cellules hôtes. Étant donné les différences existant entre la physiologie animale et la physiologie humaine, les modèles précliniques peuvent ne pas prévoir avec exactitude tous les effets nuisibles potentiels. En particulier, les modèles animaux ne sont pas adéquats pour évaluer la douleur et son exacerbation qui découlent des thérapies cellulaires, et de nombreuses maladies ciblées prévues sont associées à la douleur.

Même si les rongeurs ou d’autres petits modèles animaux constituent une étape nécessaire dans le développement de thérapies à base de cellules souches, ceux-ci ne révéleront probablement que les principaux effets toxiques. Les similitudes existant entre de nombreuses fonctions physiologiques cruciales des grands mammifères et des êtres humains peuvent justifier la réalisation d’essais sur la toxicité d’une nouvelle thérapie cellulaire du moins chez un grand modèle animal. De plus, on devrait effectuer la surveillance à long terme des animaux en tant que source d’information sur les effets à long terme des thérapies cellulaires.

Recommandation 19 : Des cultures cellulaires et des modèles animaux devraient être utilisés pour tester l’interaction des cellules avec les médicaments auxquels les receveurs seront exposés. Ces médicaments comprennent les immunosuppresseurs prévus pour les receveurs, ainsi que d’autres médicaments qui peuvent être utilisés pour traiter leur processus de maladie sous-jacente.

6. Recherche clinique

Comme dans le cas de toutes les recherches cliniques, les essais cliniques sur les interventions à base de cellules souches doivent respecter les principes internationalement reconnus qui régissent l'éthique de la recherche clinique et la protection des sujets humains. Les exigences clés de ces principes comprennent la supervision réglementaire, l'examen par un groupe de confrères qui sont des experts en la matière et qui sont indépendants des chercheurs et des commanditaires de la recherche, la sélection adéquate de sujets, le consentement éclairé et le suivi des patients. Toutefois, il existe un certain nombre de questions importantes liées aux cellules souches qui requièrent une attention spéciale.

Recommandation 20 : Les chercheurs sur les applications cliniques des cellules souches devraient :

- (a) coopérer avec les experts scientifiques et échanger de l'information avec ces experts afin d'aider les autres chercheurs et les comités d'éthique de la recherche sur des sujets humains à évaluer :
 - i. les caractéristiques biologiques des cellules qui doivent être utilisées dans les essais cliniques;
 - ii. si ces cellules ont été développées selon les normes de fabrication appropriées;
 - iii. les données précliniques sur l'utilisation des cellules sur des animaux ou d'autres modèles afin d'évaluer leur sûreté et leur efficacité;
 - iv. toutes les données cliniques antérieures, s'il y a lieu, qui portent sur les questions de sûreté à court et à moyen terme, ainsi que sur l'observation continue des effets à long terme;
- (b) étudier les risques des interventions à base de cellules souches, y compris, par exemple, la prolifération des cellules ou le développement de tumeurs, l'exposition à du matériel de source animale, les risques associés aux vecteurs viraux et les risques qui demeurent inconnus;

(c) faire preuve de la plus grande clarté possible en ce qui concerne les bénéfices potentiels de la participation aux essais avec les cellules souches, puisque les patients peuvent avoir recours à d'autres options thérapeutiques raisonnables; le processus de consentement éclairé doit mettre l'accent sur les aspects expérimentaux et nouveaux des interventions à base de cellules. Il est important de réduire au minimum les fausses attentes que peuvent avoir les patients sur le potentiel d'efficacité thérapeutique de ces interventions;

(d) divulguer tout conflit d'intérêt financier ou non financier entre les chercheurs, les commanditaires et les institutions dans lesquelles la recherche sur les cellules souches est réalisée;

(e) assurer le suivi des effets à long terme sur la santé des sujets de la recherche et la protection de la nature confidentielle des renseignements sur la santé de ces sujets;

(f) établir un plan précis et efficace pour le signalement rapide des effets indésirables;

(g) établir un plan clinique de traitement de la toxicité, y compris le traitement des tumeurs qui peuvent se développer. Ce plan peut comprendre l'indemnisation pour les lésions associées à la recherche;

(h) veiller à ce qu'une couverture d'assurance ou d'autres ressources financières ou médicales appropriées soient fournies aux patients pour couvrir les complications potentielles découlant de leur participation à la recherche.

6.1 Surveillance réglementaire

L'examen et la surveillance réglementaires doivent faire en sorte que les essais cliniques à base de cellules souches soient sécuritaires, aient du mérite scientifique et soient conçus et réalisés de manière à produire des données crédibles qui seront utiles au milieu de la recherche biomédicale.

Recommandation 21 : Toutes les études portant sur des applications cliniques de cellules souches, qu'elles soient subventionnées par le secteur public ou le secteur privé, doivent être assujetties à l'examen, à l'approbation

et à la surveillance continue et indépendants d'organismes de surveillance de la recherche sur des sujets humains. D'autres experts appropriés doivent également évaluer les aspects uniques de la recherche sur les cellules souches et de son application dans diverses disciplines cliniques. Ce processus d'examen et de surveillance doit être effectué de manière indépendante par rapport aux chercheurs, peu importe s'il est effectué au niveau institutionnel, régional ou national et peu importe si les chercheurs utilisent les services d'une organisation de recherche contractuelle.

L'examen indépendant et le consentement éclairé sont requis pour les essais cliniques à base de cellules souches afin de minimiser la possibilité de conflit d'intérêts pouvant causer des préjudices à la conception de la recherche par les chercheurs, de maximiser la concordance des buts de la recherche avec les intérêts des sujets et de maximiser le respect de participation volontaire des sujets.

Une évaluation indépendante des projets de recherche sur les cellules souches est effectuée par des groupes multiples, y compris des organismes subventionnaires, des comités locaux d'examen par les pairs et comités de surveillance des données et de la sûreté. Il est essentiel que les chercheurs suivent et respectent les processus d'approbation réglementaire locaux et nationaux lorsqu'ils entreprennent des essais cliniques à base de cellules souches.

Recommandation 22 : Dans les pays où il n'y a aucun organisme national de réglementation officiel, l'ISSCR encourage fortement les gouvernements à faire appel à des compétences en réglementation au niveau national, régional ou local pour assurer la surveillance des interventions cliniques utilisant des produits à base de cellules souches. L'ISSCR s'efforcera de donner des conseils professionnels aux organismes dirigeants qui veulent renforcer leurs propres capacités de surveillance réglementaire.

Dans de nombreux pays, le processus d'approbation réglementaire requiert que le chercheur fournisse une déclaration dans laquelle il indique les buts définis de l'essai clinique, les protocoles de recherche détaillés, les lignes directrices en matière de fabrication et l'information de toxicologie.

6.2 Normes d'examen par les pairs

6.2.1 Éléments du processus de révision par les pairs. L'évaluation des protocoles cliniques pour les interventions à base de cellules souches, surtout celles qui utilisent de nouvelles préparations de cellules souches, requiert une compétence unique.

Recommandation 23 : Le processus d'examen par les pairs relativement aux essais cliniques à base de cellules souches devrait être effectué par des personnes ayant les compétences appropriées pour évaluer (a) les études précliniques *in vitro* et *in vivo* sur lesquelles reposent la décision de réaliser l'essai clinique et (b) les éléments sous-jacents scientifiques du protocole d'essai, la nature adéquate des éléments cibles prévus de l'analyse, les facteurs statistiques qui doivent être pris en considération et les questions propres aux maladies qui se rapportent à la protection des sujets humains.

L'examen par les pairs devrait également servir à déterminer si l'étude clinique proposée à base de cellules souches peut permettre l'amélioration de la santé et engendrer de nouvelles connaissances importantes. Le processus d'examen doit comprendre une comparaison de la valeur relative de la nouvelle intervention à base de cellules souches aux modes thérapeutiques établis.

6.2.2 Analyse risques-avantages. Comme l'explique la Section 5, Études précliniques, des preuves précliniques convaincantes de la sûreté et des bénéfices offerts par l'intervention à base de cellules souches doivent justifier la décision de procéder aux essais cliniques sur des sujets humains.

Recommandation 24 : Les risques doivent être définis et atténués, et les bénéfices potentiels pour les sujets doivent être délimités de manière réaliste sans être exagérés. La sélection des sujets peut influencer sur les risques et avantages de l'étude et les sujets devraient être sélectionnés de sorte à réduire les risques, à maximiser la capacité d'analyse des résultats et à améliorer les avantages dont bénéficient chaque sujet et la société dans son ensemble.

6.2.3 Comparaison avec la thérapie existante. Le degré d'incapacité, la morbidité et les options thérapeutiques offertes pour les maladies génétiques et acquises

différent grandement. Ces faits produisent un impact majeur sur la décision de procéder à l'application clinique d'une nouvelle approche à base de cellules souches, qui est en elle-même expérimentale et possiblement risquée.

Recommandation 25 : En général, l'approche à base de cellules souches doit chercher à être concurrentielle ou supérieure sur le plan clinique aux thérapies existantes. Si une thérapie efficace existe déjà, les risques associés à l'approche à base de cellules souches doivent être faibles et l'approche à base de cellules souches doit offrir un avantage potentiel, par exemple, un meilleur résultat fonctionnel, une procédure unique (administration des cellules) en remplacement d'une pharmacothérapie viagère qui a des effets secondaires ou la réduction des coûts à long terme. Si aucune thérapie efficace n'existe, la gravité de la maladie, surtout si la maladie à traiter est gravement incapacitante et peut causer la mort, peut justifier les risques d'une intervention expérimentale à base de cellules souches sur des patients. Tous les efforts possibles devraient être menés pour réduire au minimum les risques d'effets indésirables potentiels associés aux approches à base de cellules souches. On doit également faire attention de ne pas profiter des attentes des patients en leur donnant de mauvais pronostics à court terme.

6.2.4 Norme en matière de soins. L'ISSCR reconnaît que la recherche sur les cellules souches est une entreprise internationale et que les normes locales en matière de soins peuvent grandement varier dans ce domaine. On devrait donc s'efforcer d'atteindre les meilleurs soins possibles dans chaque région, en tenant compte des facteurs légitimes qui influent sur la qualité des soins offerts au niveau local. L'ISSCR décourage fortement la réalisation d'essais dans un pays étranger pour les seules raisons d'en faire profiter les patients du pays dans lequel se situe l'organisme qui subventionne ces essais. Si la thérapie d'essai est approuvée, on devrait pouvoir s'attendre de manière réaliste à ce qu'elle soit offerte à la population qui participe à l'essai clinique par l'entremise des systèmes de santé existants ou de systèmes mis en place sur une base permanente dans le cadre de l'essai. Dans le cadre d'un essai ayant des éléments de comparaison, il est peut-être justifié de réaliser une étude comparant l'approche à base de cellules souches aux meilleurs traitement et suivi offerts au niveau local, si le facteur risques-avantages local le permet.

Recommandation 26 : La recherche clinique devrait comparer les nouvelles thérapies à base de cellules souches à la meilleure thérapie médicale offerte à la population locale.

6.2.5 Juste sélection des sujets. L'ISSCR appuie le concept de l'équité d'accès aux essais cliniques bien conçus et aux thérapies à base de cellules souches efficaces sans égard à la situation financière des patients, à leur couverture d'assurance ou à leur capacité de payer. Dans les essais cliniques à base de cellules souches, le commanditaire et le principal chercheur ont la responsabilité éthique de faire tous les efforts raisonnables et de bonne foi pour obtenir les fonds suffisants afin qu'aucune personne répondant aux critères d'admissibilité ne soit exclue du processus de sélection en raison de son incapacité à payer les coûts du traitement expérimental.

Recommandation 27 : Dans la mesure du possible, les groupes ou personnes qui participent à la recherche clinique sur les cellules souches devraient être en mesure de bénéficier des résultats de cette recherche. On ne doit pas empêcher ces groupes ou personnes de participer à la recherche clinique sur les cellules souches sans raison valable.

6.2.6 Normes de consentement éclairé volontaire. Le consentement éclairé volontaire adapté à la réalité culturelle constitue un élément essentiel du maintien de l'éthique de la recherche clinique et de la protection des sujets humains. En ce qui concerne les interventions à base de cellules souches, à propos desquelles des patients désespérés pourraient s'attendre à des bénéfices thérapeutiques non réalistes, le processus de consentement éclairé doit clairement indiquer la nature expérimentale et préliminaire de l'intervention clinique. Les chercheurs qui participent à la recherche clinique doivent clairement déterminer si les participants comprennent les aspects essentiels de l'étude. Ces participants doivent surtout comprendre que c'est la première fois que les cellules produites de manière expérimentale sont administrées à des sujets humains, que les études sur des animaux peuvent ne pas prédire les effets des thérapies cellulaires chez les êtres humains, que l'étude peut simplement servir à évaluer la sûreté, que les risques sont inconnus et que, sur une base historique, les sujets humains qui ont participé aux premiers essais d'un médicament ont expérimenté des effets secondaires importants, dont la mort. Les sujets humains devraient donc être informés que leur participation est entièrement volontaire, qu'elle n'est

pas essentielle à leur traitement clinique continu, et que le fait d'y participer ou de ne pas y participer ne nuira pas à leur traitement clinique continu.

Recommandation 28 : Le consentement éclairé pose un défi particulier pour les essais cliniques basés sur des interventions grandement novatrices.

(a) Les patients doivent être informés que les nouveaux produits dérivés des cellules n'ont jamais été testés et que les chercheurs ne savent pas s'ils fonctionneront comme ils l'espèrent.

(b) Les interventions à base de cellules, contrairement à de nombreux produits pharmacologiques ou même à de nombreux dispositifs médicaux implantables, peuvent ne jamais quitter l'organisme et peuvent continuer à produire des effets indésirables pendant toute la vie du patient. La nature irréversible potentielle d'une greffe cellulaire devrait être expliquée clairement.

(c) On devrait indiquer aux sujets la source des cellules afin que leurs valeurs puissent être respectées.

(d) On doit veiller à ce que les sujets comprennent l'information qui leur est fournie, et ce, à chaque étape du processus d'essai clinique. Il est donc préférable d'évaluer leur compréhension de l'information en leur faisant répondre à un test écrit ou à un questionnaire verbal pendant le processus d'obtention du consentement.

(e) Les comités d'évaluation de la recherche sur des sujets humains devraient veiller à ce que les documents de consentement éclairé décrivent avec exactitude ces incertitudes et ces risques potentiels et à ce qu'ils expliquent clairement la nature expérimentale de l'étude clinique.

Reconnaissant la valeur potentielle des thérapies à base de cellules souches pour les sujets qui ont une déficience cognitive, on devrait concevoir et utiliser des mécanismes qui permettent à des représentants autorisés de prendre des décisions et d'assurer la surveillance de la participation au nom des sujets potentiels. Il est important que ces sujets et les troubles

de santé dont ils souffrent ne soient pas exclus des progrès médicaux réalisés grâce aux cellules souches. On doit également reconnaître que ces sujets sont particulièrement vulnérables, et certaines mesures doivent être prises pour que des tuteurs ou des substituts adéquatement qualifiés et informés exercent un jugement sur la recherche et fournissent d'autres types de protection.

6.3 Surveillance des patients et signalement des effets indésirables

Recommandation 29 : Un plan de surveillance des données pouvant comprendre un processus indépendant d'assurance de la sûreté et de surveillance des données est requis pour toutes les études cliniques, et des mises à jour consolidées devraient être fournies sur demande aux comités d'examen par les pairs et comprendre des rapports sur les effets indésirables et des analyses statistiques continues.

Le bien-être des sujets devrait faire l'objet d'une surveillance attentive pendant toute la durée des essais cliniques à base de cellules souches, la vie privée doit être respectée, et les sujets doivent être libres de se retirer des essais sans qu'une pénalité leur soit imposée, puisque de nouveaux renseignements sur les effets de l'intervention ou l'état clinique du sujet peuvent faire surface pendant la recherche.

Recommandation 30 : Le retrait des sujets de la recherche doit être effectué de manière ordonnée afin d'assurer la sûreté physique et psychologique. Étant donné la capacité potentielle des produits cellulaires greffés de persister à long terme, et selon la nature de l'intervention expérimentale à base de cellules souches, la santé des patients peut devoir faire l'objet d'une surveillance à long terme, et des mesures de protection additionnelles devraient être mises en place pour assurer le respect continu de la vie privée des patients.

Recommandation 31 : Afin de faire progresser le savoir scientifique, on devrait demander aux sujets de la recherche de consentir, advenant leur décès, à une autopsie partielle ou complète afin qu'on puisse obtenir de l'information sur l'étendue de l'implantation des cellules et sur ses conséquences morphologiques et fonctionnelles. Toutefois, on doit tenir compte des facteurs culturels et familiaux avant de demander de consentir à une autopsie.

Il s'agit d'une question délicate, mais lorsqu'on ne peut pas avoir accès au matériel post mortem, l'information obtenue grâce aux essais est grandement réduite et cela nuit à l'amélioration future des produits et de la manière dont ils sont fournis.

Recommandation 32 : Les chercheurs devraient encourager la collecte de données empiriques sur les caractéristiques socio-démographiques des participants aux essais cliniques, sur les niveaux d'indemnisation financière (s'il y a lieu) et sur la nature et l'étendue des avantages et inconvénients résultant de la participation à la recherche. Ces données sont cruciales pour les chercheurs et décideurs des services de santé afin d'améliorer le fonctionnement des essais cliniques futurs et d'évaluer l'utilité de l'information obtenue lors de ces essais en ce qui concerne les décisions qui doivent être prises en matière de politiques, par exemple relativement à l'approbation des interventions à base de cellules et aux couvertures d'assurance pour ces interventions.

6.4 Publication des résultats de recherche

On encourage fortement la publication des résultats positifs et négatifs, ainsi que des effets indésirables, afin de promouvoir la transparence dans le domaine de l'application clinique des thérapies à base de cellules, d'assurer le développement de thérapies à base de cellules souches cliniquement efficaces et concurrentielles et d'empêcher que les participants à des essais cliniques futurs soient exposés à un risque non nécessaire.

Recommandation 33 : Les chercheurs devraient publier les résultats positifs et négatifs, ainsi que les effets indésirables, des essais. Afin d'assurer l'intégrité de l'information scientifique et d'encourager le respect des normes les plus strictes d'éthique professionnelle, les chercheurs devraient présenter leurs résultats lors de congrès scientifiques professionnels ou dans des revues scientifiques évaluées par des pairs avant de présenter leur recherche aux médias ou aux associations et groupes de défense des patients.

7. Innovation médicale à base de cellules souches

Sur une base historique, de nombreuses innovations médicales ont été apportées à la pratique clinique sans processus formel d'essai clinique. Certaines innovations

ont apporté des améliorations importantes et de longue durée aux soins cliniques, tandis que d'autres se sont avérées inefficaces et même nuisibles. Contrairement à la commercialisation des interventions à base de cellules souches non éprouvées dont il est question à la Section 2, l'ISSCR reconnaît que dans certains cas très limités, les cliniciens peuvent avoir de bonnes raisons d'effectuer des interventions à base de cellules souches médicalement innovatrices pour un petit nombre de patients gravement malades.

Dans le cas des innovations médicales qui utilisent les cellules souches et leurs dérivés directs, certains facteurs uniques justifient un niveau élevé de prudence. Les maladies qui pourraient être ciblées par les interventions à base de cellules souches constituent certaines des maladies les plus réfractaires auxquelles sont confrontés les cliniciens – et l'intérêt suscité par la recherche sur les cellules souches a entraîné la formation de groupes de patients qui ont de grandes attentes face aux traitements futurs à base de cellules souches. Étant donné leur arrivée relativement récente dans le domaine de la science, les cellules souches et leurs dérivés directs pourraient, lorsqu'ils sont administrés aux patients, se comporter de manière plus imprévisible que les médicaments administrés de manière non indiquée sur l'étiquette ou que les techniques chirurgicales modifiées. Certaines tentatives d'innovation médicale reposant sur l'utilisation de cellules souches et de leurs dérivés directs pourraient par inadvertance enfreindre l'obligation éthique des médecins de ne causer aucun tort en produisant plus de préjudices que de bénéfices.

Les soins médicaux innovateurs et la recherche clinique innovatrice ont des objectifs différents. Le simple fait qu'un procédé médical soit novateur ne signifie pas qu'il fait partie de la recherche clinique. La recherche clinique vise à produire un savoir qui peut être généralisé sur les nouveaux traitements cellulaires ou les nouveaux médicaments, ou alors sur de nouvelles approches de chirurgie. Notamment, l'intérêt d'un patient en particulier n'est pas le principal objectif de la recherche clinique ni des comités d'examen de la recherche sur des sujets humains qui supervisent la recherche clinique. Par contre, les innovations médicales ne visent pas à produire un savoir qui peut être généralisé; elles visent plutôt à offrir de nouvelles formes de soins cliniques qui présentent des probabilités raisonnables de réussite à certains patients auxquels on offre peu d'options médicales acceptables et même aucune autre option. Contrairement à la recherche clinique, le but principal des soins novateurs est d'améliorer l'état d'un patient en particulier.

Même si les tentatives effectuées dans le cadre des soins médicaux novateurs ne constituent pas de la recherche en soi, elles devraient tout de même être assujetties à l'examen scientifique et éthique et aux mesures de protection adéquates des patients. Cela est particulièrement important dans le cas de l'innovation médicale à base de cellules souches. Étant donné les nombreuses incertitudes existant quant à l'ajout de cellules à des emplacements ectopiques et les nombreux défis que posent la transformation et la fabrication de produits cellulaires, l'ISSCR est d'avis que les tentatives d'innovations médicales utilisant des cellules souches et leurs dérivés directs ne sont acceptables que dans certaines circonstances exceptionnelles. L'ISSCR prévoit que les recommandations suivantes s'appliqueront principalement aux patients gravement malades qui n'ont plus d'options médicales acceptables.

Recommandation 34 : Les cliniciens-scientifiques peuvent offrir des interventions à base de cellules souches non éprouvées à un très petit nombre de patients à l'extérieur d'un essai clinique formel, sous réserve :

(a) qu'un plan écrit du procédé soit établi et comprenne :

- i. les raisons et justifications scientifiques expliquant pourquoi le procédé a une chance de réussite raisonnable, y compris toutes les démonstrations de principe précliniques en matière d'efficacité et de sûreté;**
- ii. une explication de la raison pour laquelle l'intervention à base de cellules souches proposée devrait être tentée à la place des traitements existants;**
- iii. une caractérisation complète des types de cellules qui seront greffées et de leurs caractéristiques, comme l'explique la Section 4, Transformation et fabrication de cellules;**
- iv. une description de la manière dont les cellules seront administrées, y compris des adjuvants, des agents et des procédés chirurgicaux;**

v. un plan de suivi clinique et de collecte de données pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables de la thérapie cellulaire;

(b) que le plan écrit soit approuvé dans le cadre d'un processus d'examen par les pairs et par des experts appropriés qui ne détiennent aucun intérêt dans le procédé proposé;

(c) que les dirigeants cliniques et administratifs appuient la décision de tenter l'innovation médicale et que l'établissement assume la responsabilité du procédé innovateur;

(d) que tout le personnel en cause ait les qualifications requises et que l'établissement où le procédé est exécuté dispose d'installations et de processus appropriés pour assurer l'examen par les pairs et la surveillance du contrôle de la qualité en clinique;

(e) que le consentement éclairé soit signé par les patients afin de démontrer qu'ils comprennent la nature non éprouvée de l'intervention ainsi que les risques et avantages du procédé;

(f) qu'un plan d'action soit établi en ce qui concerne les effets indésirables, par exemple pour la prestation de soins médicaux rapides et adéquats et, au besoin, de services de soutien psychologique;

(g) qu'une couverture d'assurance ou d'autres ressources financières ou médicales appropriées soient offertes aux patients en cas de complications liées au procédé;

(h) que les cliniciens-scientifiques s'engagent à utiliser leur expérience avec chacun des patients afin de contribuer au savoir qui peut être généralisé, notamment :

- i. en précisant les résultats de manière systémique et objective;**
- ii. en présentant un plan de communication des résultats, y compris les résultats négatifs et les effets indésirables, à la communauté scientifique afin de permettre un examen critique (par exemple, sous forme de résumé présenté à**

des rencontres professionnelles ou de publications dans des revues examinées par les pairs);

iii. en passant à un essai clinique formel peu de temps après l'expérience avec du moins quelques patients.

Le non-respect de ces normes peut entraîner l'exploitation de patients désespérés, peut miner la confiance du public à l'égard de la recherche sur les cellules souches et peut retarder sans raison la réalisation d'essais cliniques mieux conçus. Bon nombre de ceux qui offrent des thérapies à base de cellules souches peuvent prétendre offrir des soins médicaux novateurs qui ne sont pas offerts par d'autres établissements médicaux en raison de la nature conservatrice des traitements médicaux. L'application stricte des critères ci-dessus à de nombreuses interventions cliniques offertes en dehors des essais cliniques formels fera ressortir les lacunes importantes qui peuvent remettre en question la légitimité des prétendues tentatives d'innovation médicale.

8. Questions liées à la justice sociale

Même si toutes les recherches réalisées devraient tenir compte des questions liées à la justice, d'autres raisons justifient que l'on tienne compte de la justice dans le contexte de la recherche translationnelle sur les cellules souches. Premièrement, les arguments liés à l'éthique qui soutiennent la recherche sur les cellules souches dépendent en partie de sa capacité à faire progresser le savoir scientifique, lequel peut engendrer des thérapies ou des traitements pour certaines maladies, d'autres bénéfiques sur la santé associés à l'avancement du savoir scientifique ou des progrès technologiques ou méthodologiques connexes. Ainsi, les gouvernements, les établissements, les chercheurs et les fournisseurs de soins de santé ont la responsabilité de s'intéresser aux questions d'intérêt public et, particulièrement, de veiller à ce que les bénéfices prévus soient réels et réalistes. Deuxièmement, la recherche sur les cellules souches peut permettre la conception de thérapies qui pourraient être partagées avec de nombreux autres pays. Il faudra donc porter une attention spéciale aux questions de justice sociale dans le choix des applications étudiées en clinique et à la manière dont cela est fait.

L'étude des questions de justice sociale à chaque étape de la recherche à laquelle participent diverses entités

– des chercheurs, des établissements, des sociétés, des bailleurs de fonds, des organismes d'examen, des éthiciens et des décideurs – nécessitera des mécanismes bien adaptés au niveau local.

Recommandation 35 : Les organismes de réglementation et de surveillance (au niveau local, national et international) doivent tenir compte de manière explicite des principes de justice sociale dans leurs évaluations. Ces mécanismes comprennent : (a) la participation de la communauté et des groupes de défense des patients aux discussions publiques, aux comités et aux mécanismes d'évaluation des comités de surveillance; (b) la possibilité de tenir des discussions libres sur les questions d'éthique; (c) l'application des facteurs de justice sociale par les organismes appropriés.

Les chercheurs ne doivent pas susciter de fausses attentes et doivent traiter honnêtement des questions importantes qui sont liées aux risques, aux dommages et aux probabilités. De même, ceux qui s'opposent à la recherche ne doivent pas alarmer les autres sans fondement. La discussion doit être transparente, précise, inclusive, interactive, critique et équitable.

Recommandation 36 : Les rapports traitant de la recherche sur les cellules souches doivent être fondés sur des recherches reposant sur des bases scientifiques. On doit également divulguer avec honnêteté les échecs de la recherche, les incidents indésirables et la faible envergure des changements constatés dans l'état des patients traités. Les groupes de défense des patients doivent respecter les mêmes normes de dialogue.

Recommandation 37 : Le grand public devrait participer au processus de mise en place des politiques de chaque organisme gouvernemental. Une telle consultation devrait être inclusive et interactive.

Recommandation 38 : L'ISSCR cherche à maximiser le bien collectif, ce qui soulève les questions suivantes :

(a) des collections de cellules souches provenant de sources génétiquement différentes de lignées de cellules devraient être établies;

(b) les collaborations entre chercheurs et établissements devraient être structurées pour maximiser l'équité des rôles des parties et pour augmenter la capacité conjointe et le bénéfice pour la société;

(c) l'accès équitable est important et cet accès dépendra des conditions financières et des modèles opérationnels qui sont jugés équitables par tous les intervenants, y compris les patients, les fournisseurs de soins, les payeurs, les entreprises et les gouvernements. Par conséquent, l'ISSCR :

- i. encourage une discussion libre entre les intervenants afin qu'ils définissent et évaluent d'autres modèles et conditions;**
- ii. encourage la conception et l'évaluation de nouveaux modèles de propriété intellectuelle, d'octroi de licence, de conception de produits et de financement public afin de favoriser l'accès libre et général aux diagnostics et aux thérapies à base de cellules souches.**

Recommandation 39 : Le but qui devrait être visé en matière d'éthique – sous réserve que la thérapie à base de cellules souches ait démontré qu'elle offre un bénéfice thérapeutique majeur – est le suivant : les entreprises commerciales, compte tenu de leurs ressources financières, devraient offrir des interventions thérapeutiques abordables aux personnes qui vivent dans les pays défavorisés qui, autrement, ne profiteraient aucunement des thérapies à base de cellules souches. Les établissements de recherche universitaire et autres organismes qui autorisent l'emploi de thérapies à base de cellules souches et des inventions diagnostiques devraient inclure cette exigence dans leurs licences de propriété intellectuelle.

L'ISSCR continuera de jouer un rôle de premier plan dans le dialogue avec les décideurs, le public et le milieu de la recherche en ce qui a trait à l'établissement de normes précises de justice sociale pour ce type de recherche.

9. Évaluation continue des Lignes directrices

Recommandation 40 : Ces Lignes directrices seront revues et révisées au besoin afin de s'adapter aux nouveaux progrès scientifiques réalisés et de répondre aux questions spécifiques de la recherche translationnelle.

10. Remerciements

Ces Lignes directrices ont été élaborées par le Groupe de travail sur l'application clinique des cellules souches de l'ISSCR, un groupe multinational et multidisciplinaire de chercheurs, de cliniciens, d'éthiciens et de responsables de la réglementation provenant de 13 pays. Le Groupe de travail tient à reconnaître les précieux conseils fournis par la Food and Drug Administration des États-Unis.

L'ISSCR tient aussi à reconnaître le soutien financier fourni par le Programme EuroStells d'EUROCORES, une initiative de la Fondation européenne de la science (FES), qui est appuyée par la Commission européenne, Sixième programme-cadre de recherche et développement, sous le numéro de contrat ERAS-CT-2003-98409. Les fonds de recherche sont fournis par les organisations nationales participantes. EuroSTELLS est un organisme géré par les conseils européens de recherche médicale (EMRC) au sein de la FES. L'ISSCR remercie également l'Alzheimer's Research Foundation, la Ellison Medical Foundation et la Fondation de la recherche sur le diabète juvénile pour leur généreuse contribution aux travaux du Groupe de travail.

Le Groupe de travail est composé des membres suivants :

Olle Lindvall, M.D. Ph. D., *co-président, Laboratoire de la neurogenèse et de la thérapie cellulaire, Section de la neurologie de restauration, Wallenberg Neuroscience Center, Suède*

Insoo Hyun, Ph. D., *co-président, Département de bioéthique, Case Western Reserve University School of Medicine, États-Unis*

Lars Åhrlund-Richter, Ph. D., *Département de la santé des femmes et des enfants, Karolinska Institutet, Suède*

Elena Cattaneo, Ph. D., *Centre de recherche sur les cellules souches, Université de Milan, Italie*

Marina Cavazzana-Calvo, M.D., Ph. D., *Hôpital Necker-Enfants Malades, Département de biothérapie, France*

Giulio Cossu, M.D., *Institut de recherche sur les cellules souches, Dibit, Istituto San Raffaele, Italie*

George Q. Daley, M.D., Ph. D., *Division d'hématologie et d'oncologie, Children's Hospital Boston, États-Unis*

Michele De Luca, M.D., *Centre de médecine régénérative, Université Modena et Reggio Emilia, Italie*

Ira J. Fox, M.D., *Université de Pittsburgh-McGowan Institute for Regenerative Medicine, Département de chirurgie, États-Unis*

Claude Gerstle, M.D., *Delray Beach, États-Unis*

Robert A. Goldstein, M.D., Ph. D., *Fondation internationale de la recherche sur le diabète juvénile, États-Unis*

Göran Hermerén, Ph. D., *Département d'éthique médicale, Université Lund, Suède*

Katherine A. High, M.D., *The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphie, États-Unis*

Hyun Ok Kim, M.D., Ph. D., *Département de médecine laboratoire, Collège de médecine de l'Université Yonsei, Severance Hospital Cell Therapy Center, Corée du Sud*

Hin Peng Lee, M.D., *École de médecine Yong Loo Lin, Université nationale de Singapour, Singapour*

Ephrat Levy-Lahad, M.D., *Institut de génétique médicale, Centre médical Shaare Zedek, École de médecine de l'Université hébraïque, Israël*

Lingsong Li, M.D., Ph. D., *Centre de recherche sur les cellules souches de l'Université de Pékin, République populaire de Chine*

Bernard Lo, M.D., *Université de la Californie, San Francisco, États-Unis*

Daniel R. Marshak, Ph. D., *PerkinElmer Inc., République populaire de Chine*

Angela McNab, MA, *ministère de la Santé du Royaume-Uni, R.-U.*

Megan Munsie, Ph. D., *Affaires gouvernementales et politique publique, Australian Stem Cell Centre, Australie*

Hiromitsu Nakauchi, M.D., Ph. D., *Université de Tokyo, Institut de la science médicale, Japon*

Mahendra Rao, M.D., Ph. D., *Invitrogen, États-Unis*

Carlos Simon Valles, M.D., Ph. D., *Centro de Investigación Principe Felipe, Espagne*

Alok Srivastava, M.D., *Collège médical chrétien, Inde*

Jeremy Sugarman, M.D., MPH, MA, *Berman Institute of Bioethics and Department of Medicine, Johns Hopkins University, États-Unis*

Patrick L. Taylor, JD, *Children's Hospital Boston, États-Unis*

Anna Veiga, Ph. D., *Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona, Espagne*

Laurie Zoloth, Ph. D., *Feinberg School of Medicine, Northwestern University, États-Unis*

Adrienne L. Wong, Ph. D., *contribution spéciale, Fondation internationale de la recherche sur le diabète juvénile, États-Unis*

Personnel de l'ISSCR :

Nancy Witty, *directrice en chef*

Heather Rooke, *rédactrice scientifique*

Patricia Smolin, *gestionnaire des comités et des relations extérieures*

Michael Hagedorn, *directeur administratif*

Meagan Comerford, *gestionnaire des communications et du marketing*

La liste complète des membres est affichée à l'adresse Web <http://www.isscr.org/clinical%5Ftrans/members.html>.

11. Appendices

Appendice 1 : Guide à l'intention des patients sur les thérapies à base de cellules souches

L'ISSCR reçoit de nombreuses questions sur les thérapies cliniques qui utilisent des cellules souches. Le *Guide à l'intention des patients sur les thérapies à base de cellules souches* examine certains des éléments importants qui sont à la base de ces questions et il présente les principaux critères, les signes d'avertissement et les questions à poser lorsqu'une personne pense suivre une thérapie à base de cellules souches.

Guide à l'intention des patients sur les thérapies à base de cellules souches :

http://www.isscr.org/clinical_trans/index.cfm

Appendice 2 : Ressources, lignes directrices et règlements internationaux, nationaux et locaux

Liens aux règlements, lignes directrices, organismes professionnels et autres ressources : http://www.isscr.org/clinical_trans/app2.cfm

A2.1 Codes de déontologie pour la recherche sur des sujets humains

A2.2 Règlements internationaux existants, organismes de réglementation et organisations professionnelles régissant les thérapies à base de cellules souches

A2.3 Lignes directrices et règlements internationaux existants qui régissent l'approvisionnement en tissus et en organes pour les thérapies cellulaires et la recherche sur des sujets humains

A2.4 Règlements internationaux existants qui régissent les bonnes pratiques de fabrication

Appendice 3 : Articles connexes

Ährlund-Richter, L., De Luca, M., Marshak, D.R., Munsie, M., Veiga, A., et Rao, M. (2009). Isolation and production of cells suitable for human therapy : Challenges Ahead. *Cell Stem Cell 4*, sous presse. Publié en ligne le 4 décembre 2008.

Daley, G. Q., Hyun, I., et Lindvall, O. (2008). Mapping the Road to the Clinical Translation of Stem Cells. *Cell Stem Cell 2*, 139-140. <http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090800012X.pdf>

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Robertson, J., Skene, L., et Zoloth, L. (2007). Ethical Standards for Human-to-Animal Chimera Experiments in Stem Cell Research. *Cell Stem Cell 1*, 159-163. <http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090700080X.pdf>

Hyun, I., Lindvall, O., Ährlund-Richter, L., Cattaneo, E., Cavazzana-Calvo, M., Cossu, G., De Luca, M., Fox, I. J., Gerstle, C., Goldstein, R. A., Hermerén, G., High, K. A., Kim, H. O., Lee, H. P., Levy-Lahad, E., Li, L., Lo, B., Marshak, D. R., McNab, M., Munsie, M., Nakauchi, H., Rao, M., Rooke, H. M., Simon Valles, C., Srivastava, A., Sugarman, J., Taylor, P. L., Veiga, A., Wong, A. L., Zoloth, L. et Daley, G. Q. (2008). New ISSCR Guidelines Underscore Major Principles for Responsible Translational Stem Cell Research. *Cell Stem Cell 3*, 607-610.

Appendice 4 : Acronymes et définitions

Allogreffe : greffe de cellules à un patient distinct du donneur (de cellules).

Autogreffe : greffe chez un patient de ses propres cellules.

Tissu ectopique : tissu étranger qui forme un tissu distinct ou qui se retrouve à un endroit anormal à la suite du transfert de produits cellulaires.

Ex vivo : (latin, à l'extérieur de l'organisme vivant) manipulation de cellules, de tissus ou d'organes à l'extérieur de l'organisme dans le but d'être retournés dans un organisme vivant.

Utilisation homologue : utilisation thérapeutique intentionnelle de cellules dans leur contexte physiologique normal; par exemple, la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour régénérer le sang.

In vivo : (latin, à l'intérieur de l'organisme vivant) processus qui se déroule à l'intérieur de l'organisme.

In vitro : (latin, dans du verre) processus qui se déroule à l'extérieur de l'organisme.

Utilisation non homologue : utilisation thérapeutique intentionnelle des cellules à l'extérieur du contexte, par exemple, pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques au cœur pour la réparation ou la régénération du tissu myocardique.

Tératome : masse bénigne encapsulée de tissus différenciés complexes formée d'éléments des trois couches de feuillet embryonnaires : l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme. Utilisé pour évaluer la pluripotence des cellules souches (leur capacité à former tous les tissus de l'organisme).

Tumorigénécité : propriété des cellules qui décrit leur capacité à former des tumeurs ou des croissances anormales de cellules.

AHCTA, Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation. L'AHCTA représente l'American Association of Blood Banks (AABB), l'American Society for Blood & Marrow Transplantation (ASBMT), l'European Federation for Immunogenetics (EFI), l'European Group for Blood & Marrow Transplantation (EBMT), la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) (Europe), le Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT (JACIE), l'International NETCORD Foundation et la World Marrow Donor Association (WMDA). Pour de plus amples renseignements à ce sujet : www.ahcta.org

ISCF, International Stem Cell Forum. L'ISCF représente 21 bailleurs de fonds pour la recherche sur les cellules souches qui proviennent de diverses parties du monde. L'ISCF a lancé plusieurs projets internationaux qui portent sur des questions majeures que se posent les scientifiques et bailleurs de fonds du secteur des cellules souches. Pour de plus amples renseignements à ce sujet : www.stemcellforum.org