

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant, conservent néanmoins la liberté reconnue au titulaire du droit d'auteur de diffuser, éditer et utiliser commercialement ou non ce travail. Les extraits substantiels de celui-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans autorisation de l'auteur.

L'Université ne sera aucunement responsable d'une utilisation commerciale, industrielle ou autre du mémoire ou de la thèse par un tiers, y compris les professeurs.

NOTICE

The author has given the Université de Montréal permission to partially or completely reproduce and diffuse copies of this report or thesis in any form or by any means whatsoever for strictly non profit educational and purposes.

The author and the co-authors, if applicable, nevertheless keep the acknowledged rights of a copyright holder to commercially diffuse, edit and use this work if they choose. Long excerpts from this work may not be printed or reproduced in another form without permission from the author.

The University is not responsible for commercial, industrial or other use of this report or thesis by a third party, including by professors.

Université de Montréal

**La mise en marché des produits issus du génie tissulaire :
Une question de catégorisation ?**

Par
Stéphanie Benoit

Faculté de droit

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en droit (LL.M.)
Option droit, biotechnologies et société

Août 2008



© Stéphanie Benoit, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé
La mise en marché des produits issus du génie tissulaire :
Une question de catégorisation ?

Présenté par
Stéphanie Benoit

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Thérèse Leroux
Président-rapporteur

Bartha Maria Knoppers
Directrice de recherche

Patrick A. Molinari
Membre du jury

RÉSUMÉ

Le génie tissulaire est un domaine interdisciplinaire qui applique les principes du génie et des sciences de la vie (notamment la science des cellules souches) dans le but de régénérer et réparer les tissus et organes lésés. En d'autres mots, plutôt que de remplacer les tissus et les organes, on les répare. La recherche en génie tissulaire est considérable et les ambitions sont grandes, notamment celle de mettre fin aux listes d'attente de dons d'organes. Le génie tissulaire a déjà commencé à livrer des produits thérapeutiques pour des applications simples, notamment la peau et le cartilage. Les questions sur la façon de réglementer les produits thérapeutiques qui sont issus du génie tissulaire sont soulevées à chaque nouveau produit. À ce jour, ces questions ont reçu peu d'attention comparativement aux questions éthiques associées aux recherches avec les cellules souches et les risques qu'engendrent les produits biologiques. Il est donc important d'examiner si le cadre normatif qui entoure la mise en marché des produits issus du génie tissulaire est approprié puisque de tels produits sont déjà disponibles sur le marché et plusieurs autres sont en voie de l'être. Notre analyse révèle que le cadre canadien actuel n'est pas approprié et le moment d'une réforme est arrivé. Les États-Unis et l'Union européenne ont chacun des approches particulières qui sont instructives. Nous avons entrepris une revue des textes réglementaires qui encadrent la mise en marché des produits issus du génie tissulaire au Canada, aux États-Unis et dans l'Union européenne et formulons quelques suggestions de réforme.

Mots clés :

Droit, génie tissulaire, produit issu du génie tissulaire, produit mixte, produit cellulaire, produit tissulaire, instrument médical / produit biologique, produit à base de cellules ou tissus, cellules souches, produit thérapeutique, classification, catégorisation, mise en marché, biotechnologie, médecine régénérative.

SUMMARY

Tissue engineering is an interdisciplinary field that applies the principles of engineering and the life sciences (including the science of stem cells) toward the development of biological substitutes that restore, maintain or improve tissue function. In other words, rather than being replaced, tissues and organs are repaired. Research in tissue engineering is important and ambitions are high, such as ending the waiting list for organ transplant. Tissue engineering has already started delivering therapeutic products for simple applications such as skin and cartilage. Questions on the way tissue engineered therapeutic products are regulated are raised with each new product. Until now, these questions have been given little attention compared to the ethical issues related to stem cell research and to the risks generated by biologics. It is therefore important to examine whether the regulatory framework is suitable since some tissue engineered products are already available on the market and others are soon to be marketed. Our analysis reveals that the Canadian regulatory framework is not suitable and the time is ripe for reform. The United States and the European Union have their own approaches that are instructive. We have undertaken a study of the regulatory premarket approval frameworks in Canada, United States and the European Union, and formulated suggestions for reform.

Keywords:

Law, tissue engineering, tissue-engineered product, combination product, human cellular or tissue or cell- or tissue-based product, HCT/P, device/biologics, stem cells, therapeutic product, product classification, premarket approval, biotechnology, regenerative medicine.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
RÉSUMÉ.....	iii
SUMMARY.....	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE ALPHABÉTIQUE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	viii
DÉDICACE.....	xii
REMERCIEMENTS.....	xiii
INTRODUCTION.....	1
PARTIE PRÉLIMINAIRE – CONCEPT DU GÉNIE TISSULAIRE.....	11
A. Les définitions du génie tissulaire.....	11
B. Le fonctionnement du génie tissulaire.....	14
1. Les trois piliers.....	15
a) Les cellules.....	15
b) Le support.....	16
c) L’environnement approprié.....	17
2. Les approches.....	18
a) L’approche au moyen de matrices cellulaires (gels).....	18
b) L’approche au moyen de matrices acellulaires ou cellulaires (éponge ou treillis).....	19
c) L’approche de l’auto-assemblage.....	20

PREMIÈRE PARTIE – LA MISE EN MARCHÉ DES PRODUITS ISSUS DU GÉNIE TISSULAIRE AU CANADA.....	21
Chapitre 1 – Les autorités compétentes.....	23
A. La juridiction fédérale.....	23
B. Les autorités compétentes.....	24
Chapitre 2 – Les systèmes réglementaires.....	27
A. Le système législatif.....	27
1. La <i>Loi sur les aliments et drogues</i>	27
2. Les règlements d’application.....	29
3. L’initiative « Renouveau législatif ».....	30
B. Le système administratif.....	32
C. Le système auto-régulateur.....	33
Chapitre 3 – La mise en marché des PIGT au Canada	35
A. Les catégories de produits thérapeutiques reconnues au Canada : les drogues, instruments médicaux et produits biologiques.....	36
1. Les drogues	36
2. Les instruments médicaux	37
3. Les produits biologiques	38
B. La qualification juridique des produits mixtes	39
C. La <i>Politique sur les produits mixtes</i>	42
1. Le contexte de l’adoption et l’intention de la <i>Politique sur les produits mixtes</i>	43
2. La qualification juridique d’un produit mixte.....	45
3. La réglementation applicable en matière de mise en marché d’un PIGT.....	51
a) La composante principale – instrument médical.....	52
b) La composante secondaire – composante biologique d’un instrument médical.....	58
D. Les cellules, tissus et organes pour la transplantation.....	60
E. L’état du droit actuel et le défunt Projet de loi C-51 en matière de catégorisation des PIGT : quelques réflexions	62
1. L’état du droit actuel en matière de catégorisation des PIGT : quelques réflexions.....	63
2. L’ancien Projet de loi C-51 en matière de catégorisation des PIGT : quelques réflexions.....	66

DEUXIÈME PARTIE – LA MISE EN MARCHÉ DES PRODUITS ISSUS DU GÉNIE TISSULAIRE AUX ÉTATS-UNIS ET DANS L’UNION EUROPÉENNE	70
Chapitre 1 – L’approche des États-Unis.....	71
A. L’autorité législative.....	72
B. La catégorisation des produits thérapeutiques.....	73
C. Les PIGT : des produits mixtes.....	75
D. Les produits cellulaires, tissulaires et à base de cellules et tissus humains (HCT/P)	81
E. Les normes (<i>Standards</i>).....	85
Chapitre 2 – L’approche de l’Union européenne.....	87
A. L’organisation communautaire européenne des produits thérapeutiques...	89
B. Les catégories de produits thérapeutiques et les textes réglementaires communautaires applicables aux PIGT, avant le <i>Règlement (CE)</i> <i>1394/2007</i>	91
1. Les médicaments (ou produits médicinaux).....	91
2. Les dispositifs médicaux.....	94
C. Le <i>Règlement (CE) 1394/2007</i>	96
1. Le choix du règlement pour encadrer les PIGT.....	97
2. La définition réglementaire des PIGT et le champ d’application du <i>Règlement (CE) 1394/2007</i>	98
3. La procédure de mise en marché centralisée et le comité dédié.....	101
4. Les exigences en matière d’autorisation de mise en marché des PIGT	103
a) Les exigences issues du régime des médicaments biologiques.....	103
b) Les exigences issues du régime des dispositifs médicaux.....	104
c) Les exigences en matière de bonnes pratiques cliniques et bonnes pratiques de fabrication.....	105
5. La problématique « éthique » qui a retardé l’adoption du <i>Règlement</i> <i>(CE) 1394/2007</i>	106
CONCLUSION.....	108
LES SOURCES DOCUMENTAIRES.....	118
ANNEXE 1 – EXEMPLES DE PIGT COMMERCIALISÉS.....	131

LISTE ALPHABÉTIQUE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

Sigle	Signification
®	marque enregistrée
3D	trois dimensions
art.	article(s)
ASAIO J	<i>American Society for Artificial Internal Organs Journal</i>
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials Standards</i>
BIM	Bureau des instruments médicaux
Ch. ou c.	chapitre
CBER	<i>Center for Biologics Evaluation and Research</i>
CCPT	Comité de classification des produits thérapeutiques
CDER	<i>Drug Evaluation and Research</i>
CDRH	<i>Center for Devices and Radiological Health</i>
CE	Communauté européenne
CEE	Communauté économique européenne
CEPB	Centre d'évaluation des produits biologiques
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i>
CGTP	<i>Current Good Tissue Practice</i>
Clin Plastic Surg	<i>Clinics in Plastic Surgery</i>
C.R.C.	Codification des règlements du Canada
CRM	Conseil de recherches médicales du Canada
CRSH	Conseil de recherches en sciences humaines du Canada
CRSNG	Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada
CSA	<i>Canadian Standard Association</i> ou Association canadienne de normalisation
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i>
dir.	Directeur(s) de l'édition
Directive 93/42/CEE	Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux

Directive 2001/20/CE	Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
Directive 2001/83/CE	Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
Directive 2003/63/CE	Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
Directive 2004/23/CE	Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains
Directive 2004/27/CE	Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPT	Direction des produits thérapeutiques
éd.	édition
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FD&C Act	<i>Food, Drug, Cosmetics Act</i>
Fed Regis	<i>Federal Register</i>
Gaz. Can. II	Gazette du Canada Partie II
HCT/P	<i>Human cell, tissue, and cellular and tissue-based products</i>
hTEP	<i>human tissue-engineered product</i>
J. Cell. Mol. Med	<i>Journal of Cellular and Molecular Medicine</i>
J Gastrointest Surg	<i>Journal of Gastrointestinal Surgery</i>
JO	Journal de l'Union européenne
J Tissue Eng Regen Med	<i>Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine</i>
LOEX	Laboratoire d'organogénèse expérimentale

Loi sur les aliments et drogues	Loi sur les aliments, drogues, cosmétiques et instruments médicaux
L.R. ou L.R.C.	Lois révisées du Canada
L.R.Q.	Lois refondues du Québec
L.Q.	Lois du Québec
Loy. L.A. Int'l & Comp. L.J.	<i>Loyola of Los Angeles International & Comparative Law Journal</i>
m/s	Les selections de medicine/science
MATES	<i>Multi-Agency Tissue Engineering Science</i>
MDUFMA	<i>Medical Device User Fee and Modernization Act of 2002</i>
Med Sci (Paris)	Médecine science
Minn. J.L. Sci & Tech	<i>Minnesota Journal of Law, Science & Technology</i>
NASA	<i>National Aeronautics and Space Administration</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NSF	<i>National Science Foundation</i>
NSTC	<i>National Science and Technology Council</i>
OCP	<i>Office of Combination Product</i>
OMB	<i>Office of Management and Budget</i>
p. (pp.)	page (pages)
para.	paragraphe
PHS Act	<i>Public Health Services Act</i>
PIGT	produits issus du génie tissulaire
P.L.	Projet de loi
Politique sur les produits mixtes	Politique sur les produits mixtes : médicaments / matériels médicaux
PPT	Programme des produits thérapeutiques
P.U.M.	Presses de l'Université de Montréal
Règlement (CEE) 2309/93	Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments

Règlement (CE) 726/2004	Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne des médicaments
Règlement (CE) 1394/2007	Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004
Règlement sur les CTO	Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation
R. c.	La Reine contre
R.C.S.	Recueil des arrêts de la Cour suprême du Canada
R.D.U.S.	Revue de droit de l'Université de Sherbrooke
R.R.Q.	Règlements refondus du Québec
Sci Am	<i>Science American</i>
SPRU	<i>Science and Technology Policy Research</i>
suppl	supplément
TEMPS	<i>Tissue Engineered Medical Products Standard</i>
Tissue Eng	<i>Tissue Engineering</i>
U. Rich. L. Rev.	<i>University of Richmond Law Review</i>
U.S.C.	<i>United States Code</i>
WTEC	<i>World Technology Evaluation Center</i>

À Thomas, Lucca et Alessio

*À tous les enfants nés au XXI^e siècle qui,
grâce au génie tissulaire,
n'auront peut-être jamais à être ajoutés
sur une liste d'attente de don d'organes.*

REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes m'ont apporté leur appui tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Je désire d'abord remercier ma directrice de recherche Mme Bartha Maria Knoppers pour sa disponibilité et ses précieux conseils qui m'ont permis d'avancer de façon judicieuse dans ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers Dr. François A. Auger, du Laboratoire d'organogénèse expérimentale (LOEX) à Québec, pour son précieux temps, ses explications, sa passion pour le génie tissulaire et son engagement envers les malades.

Je remercie le personnel de Santé Canada ainsi que les professionnels des affaires réglementaires qui assistent les promoteurs dans leurs démarches d'approbation réglementaire de produits thérapeutiques pour avoir accepté généreusement de partager leurs expériences.

Ma famille et mes amis ont été d'un appui important pour moi, je les remercie de leur patience, de leur amour, de leurs encouragements et de m'avoir changé les idées pendant les jours plus difficiles. Je remercie particulièrement mes parents pour m'avoir légué la détermination, la ténacité, le courage, la force de caractère et la volonté de réussir.

Finalement, ma plus grande reconnaissance va à Bruno et Luc, qui m'ont permis de « créer le temps » sans lequel le dépôt de ce mémoire n'aurait jamais été chose possible.

INTRODUCTION

La perte ou la détérioration de tissus et l'insuffisance d'organes peuvent être causées par la maladie, un traumatisme (subi dans le cadre d'un accident ou suite à la pratique d'un sport) ou encore la vieillesse; ce sont des conditions très répandues, coûteuses, pouvant apporter de grandes souffrances et pouvant même mener au décès. Chaque année, elles affectent plusieurs millions de personnes à travers le monde et les coûts des traitements de remplacement de tissus et d'organes (ci-après « les thérapies de remplacement ») qui y sont associés comptent parmi les plus élevés des soins de santé¹. Une étude américaine de 2000 estimait la facture mondiale annuelle des thérapies de remplacement à 300 milliards de dollars américains².

Avant le XX^e siècle, la médecine était rarement capable de renverser le processus pathologique menant à la perte de fonction tissulaire; les traitements chirurgicaux servaient avant tout à l'ablation des tissus et des organes lésés, et fournissaient des restaurations de fonction très limitées, lorsqu'elle en fournissait³. De nos jours, l'arsenal des traitements possibles comprend : le remplacement par des instruments mécaniques ou autres matériaux tel que les organes artificiels et les prothèses⁴; la transplantation d'un tissu d'un site sain à un site endommagé d'une même personne (« l'autogreffe »); et la transplantation de tissus et d'organes d'un individu à un autre (« l'allogreffe »). Bien que chacune de ces thérapies de remplacement ait réussi à donner une seconde chance à un bon nombre de malades, soit en leur sauvant la vie, soit en améliorant leur qualité de vie, elles constituent des solutions perfectibles.

En effet, de nombreuses complications peuvent survenir avec le recours à un matériau non biologique et inerte comme des organes artificiels et les prothèses : des infections, un manque de biocompatibilité, une durabilité limitée des matériaux, l'impossibilité

¹ Shyh-Jou Shieh et Joseph P. Vacanti, « State of the art tissue engineering : from tissue engineering to organ building » (2005) 136 Surgery 1.

² Michael J. Lysaght et J.A. O'Laughlin, « The demographic scope and economic magnitude of contemporary organ replacement therapies » (2000) 46 ASAIO J 515.

³ D. Denison Jenkins *et al.*, « Tissue engineering and regenerative medicine » (2003) 30 Clin Plastic Surg 581.

⁴ Shieh, *supra* note 1.

d'accomplir toutes les fonctions d'un organe naturel⁵; en somme, les organes artificiels et les prothèses ne peuvent malheureusement pas prévenir la détérioration progressive du patient. Par ailleurs, lorsqu'ils sont implantés chez un enfant, ils ne peuvent pas évoluer et croître avec la croissance de l'enfant, ils doivent être remplacés.

Dans le cas des autogreffes, les tissus qui sont transplantés ont préalablement été prélevés sur un site donneur – c'est-à-dire sur une autre partie saine du corps – du patient à traiter; pour ne nommer que les limites les plus importantes de cette thérapie, citons quelques complications possibles⁶ : le tissu sain requis existe rarement en quantité suffisante et il y a des limites à prélever des tissus sur un même site donneur; le tissu sain transplanté peut ne pas fournir toutes les fonctions que devrait posséder le tissu remplacé; et le site donneur n'est pas à l'abri de complications liées au prélèvement, par exemple des infections dans le cas des grands brûlés.

Quant à la médecine des transplantations, ses réussites promettent des guérisons autrefois inespérées. Même si on ne compte plus tout ce qui se transpose avec succès grâce à l'avancement des pratiques chirurgicales et la découverte de médicaments immunosuppresseurs, les limites à la transplantation demeurent nombreuses⁷. La plus importante de toutes les limites demeure incontestablement le manque de tissus et d'organes disponibles. Trop nombreux sont les malades inscrits sur les listes d'attente qui décèdent faute de la disponibilité d'organes. Juste aux États-Unis, un nom est ajouté sur la liste d'attente toutes les 14 à 16 minutes⁸. Une visite du site Internet de la *United Network for Organ Sharing* indique qu'au 18 août 2008, 99 248 Américains étaient en attente d'un organe solide⁹. Il importe de préciser qu'il n'y a cependant pas que les organes entiers qui manquent, les tissus aussi (une grande variété de tissus est requise

⁵ Certains matériaux synthétiques ont de la difficulté, voir même parfois l'incapacité, à remplir les spécifications multi-fonctionnelles des greffons.

⁶ Kenji Izumi *et al.*, « Development of a tissue-engineered human oral mucosa : from the bench to the bed side » (2004) *176 Cells Tissues and Organs* 134, à la p. 135.

⁷ Quelques exemples : les phénomènes de rejet du greffon; la nécessité de suivre un traitement immunosuppresseur pour le reste de la vie, avec tous les inconvénients sérieux et les possibles complications qui s'y rattachent ; les risques de défaut de biocompatibilité; les risques d'infections; les risques de transfert de virus et d'agents pathogènes.

⁸ Paul S. Malchesky, « The need for international communications in artificial organs research and development and clinical practice » (2004) *28(1) Artificial Organs* 3.

⁹ Les organes solides sont les reins, le foie, le pancréas, le cœur, les poumons et les intestins ; *United Network for Organ Sharing*, 2008 en ligne : <<http://www.unos.org>> (date d'accès: 18 août 2008).

pour un bon nombre de procédures chirurgicales¹⁰). La disparité drastique existant entre l'offre et la demande en tissus et en organes est malheureusement insurmontable et le problème est planétaire.

Il est estimé que près de 50 millions de personnes dans des pays industrialisés seraient en vie grâce à l'une ou l'autre des thérapies de remplacement et qu'une personne sur cinq qui atteindra l'âge de 65 ans sera susceptible de bénéficier d'une technologie de remplacement au cours du restant de sa vie¹¹. Malgré leurs lacunes, il est clair que les actuelles thérapies de remplacement continueront d'être utilisées : le besoin est criant aujourd'hui et ira en augmentant avec le vieillissement de la population. Cependant, diverses alternatives font l'objet d'intenses recherches et développements, parmi lesquels figurent notamment la xénotransplantation et le génie tissulaire.

La médecine régénérative peut être considérée comme la prochaine étape dans l'évolution des thérapies de remplacement¹²; en permettant de reconstituer ou régénérer les tissus et organes lésés d'un patient, par conséquent de guérir une condition ou une maladie, on ne parle plus seulement de remplacement, mais bien de réparation : « *In the next three decades, medical science will move beyond the practice of transplantation and into the era of fabrication.* »¹³

La médecine régénérative et la médecine personnalisée sont devenues des réalités grâce au génie tissulaire qui permettra de répondre à des besoins en thérapie qui ne sont pas autrement adressés grâce à des produits thérapeutiques qui en sont issus, ce que nous appellerons les « produits issus du génie tissulaire » ou les « PIGT ».

L'importance et la crédibilité du génie tissulaire et des PIGT ne sont plus à établir, comme le démontrent les initiatives suivantes :

¹⁰ Par exemple les vaisseaux sanguins dans les procédures cardiovasculaires. Joseph P. Vacanti, « Tissue and organ engineering : can we build intestine and vital organs ? » (2003) 7 J Gastrointest Surg 831.

¹¹ Michael J. Lysaght *et al.*, « Great expectations : private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine and stem cell therapeutics » (2008) 14 Tissue Eng 305.

¹² Abdallah S. Daar et Heather L. Greenwood, « A proposed definition of regenerative medicine » (2007) 1 J Tissue Eng Regen Med 179.

¹³ Joseph P. Vacanti et Robert Langer, « Tissue engineering : the challenge ahead » (1999) 280 Sci Am 6265.

1- Aux États-Unis et en Europe, les autorités politiques et réglementaires ont multiplié les avis, études, symposiums et consultations sur le génie tissulaire et les PIGT, citons en exemple :

- a. la *World Technology Evaluation Center* (« WTEC ») en 2002¹⁴ et 2007¹⁵;
- b. la *National Science Foundation* (« NSF ») en 2003¹⁶;
- c. la Commission européenne en 2000-2001¹⁷ et 2003-2004¹⁸;

¹⁴ National Science and Technology Council, Multi-Agency Tissue Engineering Science (MATES) Working Group, Loyola College, *WTEC Panel report on tissue engineering research*, Maryland, 2002, en ligne: <http://www.wtec.org/loyola/te/final/te_final.pdf> (date d'accès: 18 août 2008).

¹⁵ Voir le site Internet de WTEC, en ligne : <www.wtec.org>, et particulièrement la page portant sur le séminaire des 1^{er} et 2 février 2007 sur les cellules souches, la médecine régénératrice et le génie tissulaire (*Workshop stem cell research for regenerative medicine and tissue engineering*), en ligne : <http://www.wtec.org/stem_cell_workshop/> (date d'accès: 18 août 2008).

¹⁶ Jessica Viola *et al.*, *The emergence of tissue engineering as a research field, final draft report*, Cambridge, 2003, Abt Associates Inc., en ligne: <http://www.abtassociates.com/reports/Emergence_Tissue_Engineering_Research.pdf> (date d'accès: 18 août 2008).

¹⁷ European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, The scientific committee on medicinal products and medical devices, *Opinion on the state of the art concerning tissue engineering*, 2001, en ligne: <http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scmp/out37_en.pdf> (date d'accès: 18 août 2008).

¹⁸ En 2003, la Commission européenne a mandaté le EU Joint Research Center (JRC) pour étudier la question du génie tissulaire sous les angles particuliers de la situation du marché (rapport #1), les coûts des traitements (rapport #2), la recherche (rapport #3), et la situation légale et les impacts socio-économiques (rapport #4). Il en résulta la série de rapports suivants :

- Rapport #1 sur la situation du marché du génie tissulaire : Bernhard Hüsing, Bärbel Bühlren et Sibylle Gaisser, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 1: Analysis of the actual market situation - Mapping of industry and products*. Karlsruhe, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, 2003, 122 p. en ligne: <http://agriflife.jrc.es/documents/TE_WP1_FinalReport.pdf> et son annexe en ligne: <http://agriflife.jrc.es/documents/TE_WP1_annex_FinalReport.pdf> (date d'accès : 21 avril 2008).

- Rapport #2 sur les coûts des traitements : Bernhard Hüsing et Bärbel Bühlren, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 2: Comparison of tissue engineering treatment costs with conventional treatment*. Karlsruhe, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, 2003, 57 p., en ligne: <http://agriflife.jrc.es/documents/TE_WP2_FinalReport.pdf> (date d'accès: 21 avril 2008).

- Rapport #3 sur la recherche en génie tissulaire en Europe et aux États-Unis: Jacqueline Senker et Surya Mahdi, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 3: Research activities and future developments of human tissue engineering in Europe and the US*. Brighton, SPRU Science and Technology Policy Research, 2003, 46 p., en ligne: <http://agriflife.jrc.es/documents/TE_WP3_FinalReport.pdf> (date d'accès: 21 avril 2008).

- Rapport #4 sur la situation légale et les impacts socio-économiques : Jacqueline Senker, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 4: Legal situation and socio-economic impacts of tissue engineering*. Brighton, SPRU Science and Technology Policy Research, 2003, 22 p., en ligne: <http://agriflife.jrc.es/documents/TE_WP4_FinalReport.pdf> (date d'accès: 21 avril 2008)

- Rapport #5, Rapport de synthèse : Anne-Katrin Bock, Dolores Ibarreta, Emilio Rodriguez-Cerezo, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Synthesis report*. European Communities, 2003, 62 p. (Technical report EUR 21000 EN) en ligne: <<ftp://ftp.jrc.es/pub/EURdoc/eur21000en.pdf>> (date d'accès: 21 avril 2008)

- Rapport #6: Anne-Katrin Bock and Emilio Rodriguez-Cerezo *Human tissue-engineered products : potential socio-economic impacts of a new European regulatory framework for authorisation, supervision and vigilance*, European Communities, 2005, 60 p. (Technical report EUR 21838 EN), en ligne: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/2nd_ipts_report.pdf>

d. les *National Institutes of Health* (« NIH ») en 2001¹⁹.

- 2- En 1998, une enquête de la *Food and Drug Administration* (« FDA ») menée auprès de l'industrie des instruments médicaux place le génie tissulaire parmi les tendances futures à forte croissance à anticiper dans les technologies des instruments médicaux dans les 10 prochaines années²⁰;
- 3- En 2000, aux États-Unis, 14 agences fédérales incluant notamment la FDA, la *National Aeronautics and Space Administration* (« NASA »), les NIH, la NSF, le *Department of Commerce* et le *Department of Health and Human Services* (« DHHS ») se sont regroupées pour former un groupe de travail inter-agences appelé *Multi-Agency Tissue Engineering Science* (« MATES ») sous les auspices du sous-comité sur la biotechnologie du *National Science and Technology Council* (« NSTC »)²¹. En 2007, MATES a publié un plan stratégique²², destiné au *Office of Management and Budget*²³, visant notamment à identifier les priorités critiques pour les investissements du gouvernement fédéral dans les domaines de la science et du génie tissulaire.
- 4- Aux États-Unis, une procédure de conception de normes pour les PIGT, les *Tissue Engineered Medical Products Standards* (« TEMPS »), a été mise sur pied dès 1997 par la *American Society for Testing and Materials* (« ASTM ») en collaboration avec la FDA²⁴;

¹⁹ National Institute of Health Institute of Bioengineering, *Regenerative medicine: growing tissues and organs, Symposium report*, June 2001, en ligne : <http://www.becon.nih.gov/becon_2001_final_report.pdf> (date d'accès : 19 août 2008).

²⁰ W.A. Herman *et al.*, *Future trends in medical device technologies : results of an expert survey* (1998), en ligne à <www.fda.org <http://www.fda.gov/cdrh/ost/trends/TOC.html>> (date d'accès : 24 avril 2008).

²¹ Multi-Agency Tissue Engineering Science, en ligne : <<http://www.tissueengineering.gov/>> (date d'accès : 24 avril 2008).

²² U.S. Government, Multi-Agency Tissue Engineering Science (MATES) Interagency Working Group, *Advancing tissue science and engineering, a multi-agency strategic plan*, 2007, en ligne : <http://www.tissueengineering.gov/advancing_tissue_science_&_engineering.pdf> (date d'accès : 24 avril 2008).

²³ L'*Office of Management and Budget* (« OMB ») assiste le bureau du Président des États-Unis dans la préparation du budget fédéral et supervise son administration. L'OMB évalue l'efficacité des programmes des agences, les politiques et les procédures, détermine les demandes de fond des agences et établit les priorités dans l'attribution des fonds : page 2. Pour plus d'information : <www.whitehouse.gov/omb/>.

²⁴ FDA, *Tissue engineered medical products standards*, 1997 en ligne : <<http://www.fda.gov/CDRH/Tisseng/temps.html>> (date d'accès : 27 juillet 2008).

- 5- Aux États-Unis, presque chaque université consacrerait des projets de recherche au génie tissulaire²⁵;
- 6- Au Canada, plus de 10 chaires de recherche portent précisément sur le génie tissulaire, sans compter les autres chaires qui y sont reliées indirectement²⁶;
- 7- C'est au Québec que se trouve le plus grand laboratoire de génie tissulaire en milieu hospitalier au monde²⁷ : le Laboratoire d'organogenèse expérimentale à l'Hôpital du Saint-Sacrement à Québec²⁸; il est prévu qu'il devienne en 2009 le 4^e plus important laboratoire de génie tissulaire au monde²⁹.
- 8- Les géants des industries pharmaceutique et des instruments médicaux ont commencé à vendre des PIGT³⁰;
- 9- Les études précliniques et les essais cliniques de PIGT se multiplient à travers le monde³¹;

²⁵ W. Wolfson, « On the trail of Prometheus » (2006) 13 Chemistry & Biology 233.

²⁶ Chaires de recherche du Canada, en ligne : <http://www.chairs.gc.ca/web/home_f.asp> (date d'accès: 13 août 2008).

²⁷ Gouvernement du Canada (Comité consultatif canadien de la biotechnologie), *La biotechnologie et la santé des Canadiens - La biotechnologie et l'innovation dans le domaine de la santé : aspects prometteurs, défis et politique publique*, Ottawa, 2004, p.12, en ligne : <[http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf/\\$FILE/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf](http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf/$FILE/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf)> (date d'accès: 20 août 2008).

²⁸ Ci-après le « LOEX ». Fondé en 1985, le LOEX (en ligne : <<http://www.loex.qc.ca/>>) est l'un des premiers groupes de recherche au Canada à dédier son travail à la reconstruction tissulaire par culture de cellules. Le LOEX est responsable de la culture d'épiderme autologue pour la première transplantation d'un épiderme reconstruit dans le traitement d'un grand brûlé au Canada en 1986 ; il est également reconnu pour la fabrication des premiers vaisseaux sanguins en éprouvette en 1998, et la création d'une première valve cardiaque vivante à partir de feuillets de tissu humain cultivés, en 2004, et de neurones fabriqués à partir de cellules de peau, en 2007 : en ligne : <<http://www.pole-qca.ca/entreprises/fr/soutien-industrie/sante-nutrition/portraits-de-chercheurs.augergermain.php>> (date d'accès: 13 août 2008).

²⁹ En 2009, le LOEX déménagera dans ses nouveaux laboratoires à la fine pointe de la technologie qui seront construits à Québec, grâce notamment à une subvention de 25 millions de dollars de la Fondation Canadienne pour l'Innovation, du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec et de diverses autres sources. Voir le site Web de PÔLE Québec Chaudière-Appalaches, en ligne : <<http://www.pole-qca.ca/entreprises/files/soutien-industrie/fr/augergermain.pdf>> (date d'accès: 13 août 2008).

³⁰ Johnson & Johnson, Medtronic, Baxter, Integra et Genxyme, pour ne nommer que ceux-là; voir Lysaght *supra* note 11.

³¹ Voir l'étude de Lysaght (2008) *Ibid.*, qui dresse un aperçu partiel des activités du secteur privé en génie tissulaire, médecine régénérative et thérapeutiques utilisant les cellules souches : des 171 organisations américaines, canadiennes, européennes et asiatiques identifiées comme étant impliquées dans ces activités, 47 commercialisent leurs produits, 57 sont en phase d'essais cliniques et les 67 restantes sont au stade préclinique.

10- En 2007, le Parlement européen et le Conseil de l'Europe ont adopté le premier cadre réglementaire s'adressant particulièrement aux PIGT³².

Il est important cependant de rappeler que la voie du génie tissulaire est pavée d'embûches de taille, tant scientifiques que commerciales. En ce qui concerne les nombreuses limites scientifiques, mentionnons que nous sommes bien loin de tout comprendre ce qu'il faut pour arriver à développer des organes et que c'est avec le temps que les secrets de la différenciation et la trans-différenciation cellulaires, le contrôle de l'angiogénèse³³, la vascularisation³⁴, l'innervation³⁵ et l'immunologie (pour ne nommer que ces enjeux cruciaux là) seront un à un percés. Il faudra également trouver le moyen de fabriquer des tissus de remplacement en trois dimensions (« 3D ») suffisamment larges pour être intéressants, selon des procédés de fabrication à grande échelle, tout en maintenant l'équilibre et le comportement des cellules afin d'éviter qu'elles ne deviennent malines. Finalement, on ne peut passer sous silence les enjeux éthiques, véritables garde-fous de la science, reliés surtout à la provenance des cellules (notamment les cellules souches embryonnaires^{35a} et les cellules animales).

Les limites commerciales, quant à elles, s'articulent surtout mais non exclusivement autour des questions financières et réglementaires : les coûts associés à la R&D d'un produit commercialisable et aux étapes qui ponctuent le parcours réglementaire (incluant les études précliniques et cliniques) des PIGT sont significatifs³⁶. Quant aux contraintes

³² Conseil de l'Europe, *Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004*, JO L 324 du 10.12.2007, p. 121 (ci-après le « *Règlement (CE) 1394/2007* »). Ce cadre réglementaire s'adresse aux « thérapies avancées » dont fait partie le génie tissulaire. Nous élaborerons ce point plus en détail dans le 2^e chapitre de la 2^e partie de notre étude.

³³ Formation de nouveaux capillaires sanguins à partir de vaisseaux sanguins existants.

³⁴ Formation / distribution de vaisseaux sanguins.

³⁵ Formation / distribution de nerfs.

^{35a} La recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines provoque de fortes controverses où s'affrontent des positions souvent irréconciliables et les enjeux éthiques entourant leur utilisation est un sujet qui paraît intarissable; lire Pierre-Louis Fagniez, *Cellules souches et choix éthiques*, Paris, La Documentation Française, 2006, aussi disponible en ligne: <<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/064000623/0000.pdf>> (date d'accès: 20 août 2008); lire aussi Elodie Petit, *Cellules souches embryonnaires : droit, éthique et convergence*, Montréal, Les Éditions Thémis, 2003.

³⁶ Trois des plus importantes limites des thérapies du génie tissulaire peuvent sans doute se résumer par les suivantes : 1- le temps : les approches qui ont recours aux cellules autologues impliquent des semaines, voir même des mois, de culture afin d'obtenir un nombre de cellules suffisant pour une construction tissulaire donnée; 2- les coûts : les thérapies à base de cellules requièrent des infrastructures de plus en plus sophistiquées en raison des exigences réglementaires telles que, notamment, les bonnes pratiques de fabrication, des équipements de pointe et du personnel hautement spécialisé; 3- les essais cliniques : les difficultés à établir des centres et à recruter des patients en nombre suffisant pour atteindre les requis

réglementaires, disons qu'il est assez généralisé sur la planète que les autorités concernées aient à conjuguer avec, d'une part, l'arrivée d'une nouvelle génération de produits thérapeutiques pour lesquels elles n'étaient pas prêtes et, d'autre part, une réglementation totalement inadaptée à l'approbation de ces nouveaux produits. C'est le cas pour le Canada, les États-Unis et l'Europe, qu'il nous sera donné de visiter dans cette étude. Dans le cas précis des États-Unis, la lenteur de la FDA dans ses procédures d'approbation de commercialisation sur le marché américain des PIGT serait notoire selon la littérature, et cette problématique serait attribuée, du moins par le passé, au manque de clarté des cadres réglementaires en place et aux incertitudes liées à la classification des PIGT³⁷. Il s'agit là quant à nous d'une réalité partagée par tous les pays, le Canada n'y faisant pas exception.

Cependant, il ne faut pas croire que l'obtention d'une approbation pour mise en marché soit nécessairement gage de réussite commerciale : encore faut-il vendre des produits et pour en vendre, il faut qu'ils figurent sur la liste des produits thérapeutiques admissibles au remboursement par les régimes d'assurance-médicaments privés et publics³⁸.

L'état des connaissances scientifiques actuelles et les embûches commerciales n'ont toutefois pas empêché des PIGT d'atteindre le marché; en effet, des produits simples visant notamment la régénération de la peau et du cartilage sont déjà commercialisés, notamment aux États-Unis³⁹, en Europe et au Canada⁴⁰. Les PIGT ont donc commencé à faire leur apparition parmi l'arsenal des thérapies et leur nombre ira en grandissant. On peut s'attendre à ce que les prochaines applications commerciales du génie tissulaire visent la cornée, les vaisseaux sanguins, les ligaments et même des organes comme la

statistiques d'efficacité (les PIGT s'adressent souvent à des petites populations de patient pour qui peu de thérapies sont disponibles). Shaun M. Kunisaki et Dario O. Fauza, « Current state of clinical application » dans Robert Lanza *et al.*, *Principles of tissue engineering*, 3^{ème} édition, 2007 à la p. 1189.

³⁷ Lysaght, *supra* note 11.

³⁸ Comme en témoignent les histoires des sociétés Organogenesis (Apligraf®) et Advanced Tissue Science (Dermagraft®) qui se sont prévaluées en 2001 de la loi américaine sur la protection de la faillite (connue sous le nom de *Chapter 11*); ces deux sociétés étaient parmi les premières à obtenir des approbations de mise en marché pour leurs produits aux États-Unis vers la fin des années 1990. La longue durée des essais cliniques et les faibles ventes attribuées aux lentes approbations de remboursement ont eu raison de ces sociétés. Aujourd'hui, Dermagraft® est commercialisé par le géant Smith & Nephew et Apligraf® par Organogenesis en partenariat avec Novartis. Sur le sujet, lire Lysaght, *supra* note 11.

³⁹ *Ibid.*

⁴⁰ Santé Canada ne collige pas les statistiques sur les PIGT et nous n'avons malheureusement pas trouvé d'étude portant sur la situation canadienne alors que les données et publications américaines sont plus nombreuses et facilement accessibles. Toutefois, une consultation des bases de données de Santé Canada nous confirme que certains PIGT approuvés aux États-Unis le sont aussi au Canada, par exemple Apligraf® et TransCyte® qui ont été approuvés par Santé Canada en 1997.

rate et la vessie⁴¹, puisque des essais cliniques pour ces applications sont déjà bien entamés.

Pour l'instant, il est important de préciser que les Canadiens ont accès à un faible nombre de PIGT approuvés pour commercialisation. Cependant, en se fiant au nombre croissant de PIGT en cours d'essais au Canada, en Europe et aux États-Unis, on peut anticiper que plusieurs autres PIGT passeront à l'étape de la commercialisation dans les prochaines années et on se permet d'espérer les voir pénétrer le marché canadien puisqu'ils représentent dans certains cas des thérapies inespérées pour des conditions qui ne sont pas adressées.

Au Canada, tant et aussi longtemps qu'aucune réforme législative et/ou réglementaire concernant les PIGT (ou de façon plus large et englobant, les autres produits issus des biotechnologies pouvant leur être assimilés) ne sera adoptée, ces produits thérapeutiques auront à être évalués avec les règles existantes; il est donc légitime de se demander si les règles actuelles sont appropriées et c'est pourquoi nous consacrerons la première partie de notre étude à établir l'état du droit au Canada.

Confrontés à l'arrivée des PIGT de façon plus agressive et rapide qu'au Canada, ou tout simplement beaucoup plus sensibles au fait que les PIGT soient devenus une réalité, certains pays et juridictions ont commencé à mettre en place des structures de mise en marché des PIGT; ces cadres résultent de multiples études et réflexions sur le sujet⁴² et on peut certainement s'inspirer de leurs expériences. Ainsi, la deuxième partie de notre étude sera consacrée à l'examen des approches retenues dans les deux plus importants marchés de produits thérapeutiques au monde : les États-Unis et l'Union européenne^{42a}.

Mais avant toute chose, cette étude se doit de commencer par une vulgarisation du concept du génie tissulaire, puisque pour développer des politiques et réglementations durables et effectives, il importe de bien comprendre la science.

⁴¹ Antony Atala *et al.*, « Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty » (2006) 367 *Lancet* 124.

⁴² Voir notamment les études et initiatives *supra* notes 14 à 24.

^{42a} *Infra* note 382.

Le sujet de notre étude étant entièrement énoncé dans les paragraphes précédents, le lecteur constatera que des angles très importants du génie tissulaire et des PIGT sont intentionnellement laissés de côté. En effet, nous avons choisi consciemment de ne pas aborder (autrement qu'en simple mention ici et là) les thèmes de l'éthique et des risques (sécurité, innocuité et autres) reliés à ces produits thérapeutiques. Comme bien d'autres disciplines scientifiques, le génie tissulaire a recours à du matériel susceptible de soulever des enjeux éthiques sensibles et à du matériel vivant (manipulé ou non) susceptible de présenter des risques importants⁴³. L'éthique et les risques constituent à notre avis des sujets fort complexes dont il est impératif de tenir compte et qui méritent des études à eux seuls. Dans la présente étude, nous avons fait le choix de nous consacrer à la façon de réglementer les PIGT; il s'agit là d'une question qui a reçu peu d'attention comparativement aux questions éthiques associées aux recherches avec les cellules souches et les risques qu'engendrent les produits biologiques, mais qui prendra plus d'importance à mesure que la recherche en génie tissulaire nous offrira de nouvelles applications commerciales.

⁴³ Par exemple, les cellules souches embryonnaires, cellules allogéniques, matériel cellulaire ou tissulaire dérivé de l'animal.

PARTIE PRÉLIMINAIRE – LE CONCEPT DU GÉNIE TISSULAIRE

Dans les pages qui suivent, nous tenterons de vulgariser cette discipline émergente qu'est le génie tissulaire en établissant sa définition (A) et son fonctionnement (B)⁴⁴.

A. Les définitions du génie tissulaire

Le génie tissulaire existe depuis les années 1970. Cependant, l'expression « génie tissulaire » a été exprimée pour la première fois en 1987, lors d'une rencontre commanditée par la NSF^{44a}. Le concept est très large et il y a eu plusieurs tentatives pour établir une définition. Certains ont tenté de définir l'expression dans le contexte d'une approche multidisciplinaire, d'autres par l'objet de l'étude⁴⁵. Par exemple, une définition fut présentée au second congrès de la NSF en 1998⁴⁶ :

« (...) the application of principles and methods of engineering and life sciences to obtain a fundamental understanding of structure-function relationships in novel and pathological mammalian tissues and the development of biological substitutes to restore, maintain, or improve [tissue] function. »⁴⁷

L'engouement pour le domaine, suite à la publication des travaux des congrès de 1987 et 1988, fut considérable à travers le monde⁴⁸. Dans la foulée de ces articles, une définition du génie tissulaire s'est particulièrement fait remarquer et est, depuis, largement reprise dans la littérature. Essentiellement, elle réitère la définition présentée en 1987 : le génie tissulaire est un domaine interdisciplinaire qui applique les principes du génie et des

⁴⁴ L'auteure tient à préciser que la partie préliminaire se veut une vulgarisation à l'extrême d'une discipline scientifique émergente complexe. Elle tient à exprimer sa profonde reconnaissance envers Dr François A. Auger du LOEX à Québec pour son précieux temps et ses commentaires très éclairants, et espère avoir rapporté avec justesse les explications et informations qui lui ont été partagées.

^{44a} Larry V. McIntyre, « Chapter 1 – Introduction » dans Larry V. McIntyre, (Chair), *WTEC Panel Report on Tissue Engineering Research, Tissue Engineering Research, Final Report*, January 2002.

⁴⁵ European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, The scientific committee on medicinal products and medical devices, *supra* note 17 à la p.1.

⁴⁶ Larry V. McIntyre, *supra* note 44a.

⁴⁷ Richard Skalak. et C. Fred Fox (dir.) *Tissue engineering: Proceedings of a Workshop held at Granlibakken, Lake Tahoe, California, February 26-29, 1988*. New York: Alan Liss.

⁴⁸ Jessica Viola *et al.*, *supra* note 16 à la p.5.

sciences de la vie dans le but de développer des substituts biologiques qui restaurent, maintiennent et améliorent les fonctions tissulaires⁴⁹.

Docteur François A. Auger, directeur du LOEX⁵⁰ et une des figures importantes du génie tissulaire au Canada, vulgarise la chose encore plus clairement :

« Le concept clé [du génie tissulaire] en est la reproduction, quoi que avec des caractéristiques simplifiées, de l'architecture tissulaire, qui conduit à une intégration immédiate et interactive de ces tissus dans le corps humain. »⁵¹

Le génie tissulaire est une discipline très large qui peut comporter une finalité *in vivo*, c'est-à-dire ses applications thérapeutiques, et une finalité *in vitro* où on l'utilise pour des applications diagnostiques et permet d'établir une méthode alternative aux essais sur les animaux⁵².

On peut s'attendre à ce qu'émerge le besoin d'établir une définition du génie tissulaire (et/ou des PIGT) valide scientifiquement et admissible légalement afin de fonder un cadre réglementaire et fournir une base solide qui démarque les PIGT d'une part, et les instruments médicaux, les drogues et les produits biologiques d'autre part. Pour certains, une définition officielle devrait tenir compte du fait que les PIGT doivent impliquer des cellules et des structures de support et que la présence de biomolécules est facultative⁵³.

Les disciplines scientifiques émergentes se caractérisent par la convergence, c'est-à-dire par l'enrichissement mutuel de différents domaines qui leur correspondent, et la science du génie tissulaire ne fait pas exception. Imiter la nature en fabricant des tissus viables cliniquement est très complexe et implique notamment qu'il faille réussir à manipuler les cellules de sorte qu'elles soient cultivées, qu'elles se développent de manière spécifique (se différencier) et que leur équilibre soit maintenu durant leur vie pour éviter qu'elles ne deviennent anormales. Ceci n'est pas le travail d'un seul scientifique, ni d'une seule

⁴⁹ Joseph P. Vacanti et Robert Langer, « Tissue engineering » (1993) 260 Science 920; la définition originale anglaise se lit ainsi: « *an interdisciplinary field that applies the principles of engineering and the life sciences toward the development of biological substitutes that restore, maintain or improve tissue function.* »

⁵⁰ LOEX, *supra* note 28.

⁵¹ François A Auger, « Le génie tissulaire: du rêve à la réalité » (2000) 16 Med Sci (Paris) 1324-31, en ligne: <<http://ist.inserm.fr/BASIS/medsci/fqmb/medsci/DDD/6369.pdf>> (date d'accès: 20 août 2008).

⁵² *Ibid.* à la p.1326.

⁵³ European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, The scientific committee on medicinal products and medical devices, *supra* note 17.

discipline, mais bien le résultat d'une collaboration étroite entre le génie biomédical, la biologie cellulaire, la biologie moléculaire, la génétique, l'immunologie, la microbiologie et la chirurgie⁵⁴. Par ailleurs, il est impossible d'observer des cellules sans avoir recours à des instruments sophistiqués, plusieurs technologies biomédicales comme les technologies informatiques, les technologies d'imagerie médicale et les nanotechnologies sont mises à contribution. Autrefois isolées sur le plan conceptuel et commercial, ces disciplines se fusionnent pour donner naissance à une nouvelle approche pleine de promesses.

De notre revue de la littérature scientifique, nous avons constaté l'existence d'une certaine confusion quant à la différence exacte entre la médecine régénératrice, la thérapie cellulaire, le génie tissulaire, la thérapie génique et la science des cellules souches, sans doute du fait que ces notions se chevauchent et qu'elles soient si fréquemment abordées ensemble (lorsqu'elles ne sont tout simplement pas interchangeables⁵⁵). Le génie tissulaire, la thérapie génique et la science des cellules souches constituent trois différentes formes de thérapie cellulaire⁵⁶ : la thérapie génique vise à adapter le fonctionnement des cellules en modifiant un gène dans la cellule ; le génie tissulaire vise la multiplication, la croissance et l'agencement des cellules (en utilisant ou non les cellules souches); et la science des cellules souches vise à exploiter le potentiel régénérateur de la cellule. L'importance des cellules souches dans le génie tissulaire ne fait aucun doute, mais le génie tissulaire n'est qu'un domaine parmi tant d'autres qui sollicite la science des cellules souches. À tout événement, pour certains dont les NIH aux États-Unis, le génie tissulaire et la médecine régénératrice sont synonymes l'un de l'autre⁵⁷.

⁵⁴ Auger, *supra* note 51.

⁵⁵ Lysaght, *supra* note 11 ; Voir la définition des NIH, *infra* note 57.

⁵⁶ D. Denison Jenkins, *supra* note 3 à la p. 581 ; voir aussi Dario O. Fauza, « Tissue engineering: current state of clinical application » (2003) 15 *Current Opinion in Pediatrics* 267.

⁵⁷ Définition de « Tissue Engineering » de la NIH, Tissue Engineering Pages, en ligne : <<http://www.tissue-engineering.net/>> (date d'accès: 24 avril 2008) :

« Tissue engineering / regenerative medicine is an emerging multidisciplinary field involving biology, medicine, and engineering that is likely to revolutionize the ways we improve the health and quality of life for millions of people worldwide by restoring, maintaining, or enhancing tissue and organ function. In addition to having a therapeutic application, where the tissue is either grown in a patient or outside the patient and transplanted, tissue engineering can have diagnostic applications where the tissue is made in vitro and used for testing drug metabolism and uptake, toxicity, and pathogenicity. The foundation of tissue engineering/regenerative medicine for either therapeutic or diagnostic applications is the ability to exploit living cells in a variety of ways. Tissue engineering research includes the following areas: 1) Biomaterials: including novel biomaterials that are designed to direct the organization, growth, and differentiation of cells in the process of forming functional tissue by

Les humains sont développés à partir d'une seule cellule, la cellule totipotente, qui a le potentiel de se transformer en un adulte complet. Le génie tissulaire vise à donner un coup de pouce au potentiel régénérateur du corps humain que l'homme a malheureusement perdu au cours de son évolution depuis le stade de la cellule totipotente. Alors que les matériaux (notamment les prothèses) visent à remplacer la fonction mécanique (d'un tissu ou d'un organe), et que la thérapie cellulaire vise à rétablir la fonction biologique, le génie tissulaire offre une solution complète qui permet de rétablir les fonctions mécaniques et biologiques. Le génie tissulaire concrétise le rêve d'une médecine personnalisée : le remplacement de tissus vivants par des tissus vivants, conçus et construits à partir de composantes du patient et avec des matériaux de nature organique, inorganique, synthétique ou xénogénéique, répondant ainsi aux besoins particuliers du patient⁵⁸. Voyons ce fonctionnement.

B. Le fonctionnement du génie tissulaire

L'idée de base derrière la production de tissus est de créer une structure et un environnement d'incubation où les cellules se multiplieront et se différencieront afin de devenir le type de tissu requis; pour y arriver, les scientifiques ont développé diverses stratégies (point 2) chacune faisant appel, à leur façon, aux trois piliers (point 1).

providing both physical and chemical cues. 2) Cells: including enabling methodologies for the proliferation and differentiation of cells, acquiring the appropriate source of cells such as autologous cells, allogeneic cells, xenogeneic cells, stem cells, genetically engineered cells, and immunological manipulation. 3) Biomolecules: including angiogenic factors, growth factors, differentiation factors and bone morphogenic proteins. 4) Engineering Design Aspects: including 2-d cell expansion, 3-d tissue growth, bioreactors, vascularization, cell and tissue storage and shipping (biological packaging). 5) Biomechanical Aspects of Design: including properties of native tissues, identification of minimum properties required of engineered tissues, mechanical signals regulating engineered tissues, and efficacy and safety of engineered tissues. 6) Informatics to support tissue engineering: gene and protein sequencing, gene expression analysis, protein expression and interaction analysis, quantitative cellular image analysis, quantitative tissue analysis, in silico tissue and cell modeling, digital tissue manufacturing, automated quality assurance systems, data mining tools, and clinical informatics interfaces. Stem cell research - Includes research that involves stem cells, whether from embryonic, fetal, or adult sources, human and non-human. It should include research in which stem cells are isolated, derived or cultured for purposes such as developing cell or tissue therapies, studying cellular differentiation, research to understand the factors necessary to direct cell specialization to specific pathways, and other developmental studies. It should not include transgenic studies, gene knock-out studies nor the generation of chimeric animals. ».

⁵⁸ Joseph P. Vacanti et Robert Langer, « Tissue Engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation » (1999) 354 (suppl I) The Lancet 32.

1. Les trois piliers

La production de tissus fabriqués viables est très complexe. Le succès du génie tissulaire réside dans la combinaison de trois piliers : les cellules pour la génération des tissus (point a), les supports pour supporter et guider la croissance des cellules (point b) et les molécules bioactives pour stimuler la colonisation (ou conditions environnementales propices) (point c)⁵⁹.

a) Les cellules

Comme elles sont les grandes responsables de la vie, l'importance des cellules dans la régénération est évidente, et particulièrement lorsqu'elles sont « souches ». Le génie tissulaire a recours à cinq types et sources de cellules⁶⁰ : 1) les cellules autologues; 2) les cellules allogéniques; 3) les cellules xénogéniques; 4) les cellules issues de lignées cellulaires immortalisées, allogéniques ou xénogéniques; et 5) les cellules souches, allogéniques (dérivées de l'embryon ou du fœtus) ou autologues (dérivées de l'adulte ou de l'embryon créé par la technique du transfert nucléaire).

Les cellules (non souches) autologues, allogéniques et xénogéniques sont généralement des cellules déjà spécialisées; les cellules issues de lignées cellulaires immortalisées, comme les cellules souches adultes, sont généralement des cellules déjà engagées dans la voie de différenciation correspondant au phénotype d'intérêt; quant aux cellules souches embryonnaires et fœtales, elles sont généralement des cellules immatures dont le devenir sera dicté par l'environnement de l'hôte.

Il pourrait être surprenant d'entendre que le type de cellule idéale pour plusieurs applications cliniques ne soit pas encore déterminé. Bien que les cellules autologues différenciées puissent paraître idéales, elles ne représentent parfois pas une option viable en raison de la tendance de ces cellules à se dédifférencier dans le temps, ou des limites de l'isolement et de l'expansion cellulaire. Par ailleurs, la cellule autologue n'est pas à

⁵⁹ La fabrication de tissus au moyen du génie tissulaire est une discipline fort complexe et bien des facteurs autres que les trois piliers énumérés (cellules, supports, environnement approprié) entrent en jeu. Nous avons simplifié à l'extrême le fonctionnement du génie tissulaire pour des fins de vulgarisation scientifique et d'entrée en matière pour notre étude.

⁶⁰ Nancy L. Parenteau, « Chapter 3 – Cells », p. 19-32, dans Larry V. McIntyre (Chair), *WTEC Panel Report on Tissue Engineering Research, Tissue Engineering Research, Final Report*, janvier 2002.

l'abri des pathogènes : le médium de croissance requiert souvent des facteurs de croissance xénogéniques, donc les risques d'infections ne peuvent être complètement éliminés⁶¹. Malgré tout, comme l'objet de la thérapie au moyen du génie tissulaire consiste à transplanter ou injecter éventuellement un produit cellulaire, lorsque les cellules (à partir desquelles le produit thérapeutique est fabriqué) proviennent de l'hôte, le phénomène de rejet et les effets secondaires délétères des médicaments immunosuppresseurs peuvent être évités, ce qui constitue un avantage substantiel.

Les cellules souches embryonnaires et adultes ont fait couler beaucoup d'encre, mais tout reste encore à savoir à leur sujet. Les scientifiques s'activent fort à les comparer et à mener des recherches en parallèle; comme chacune des populations de cellules souches comporte ses propres défis et avantages, les scientifiques jugent pour l'instant qu'aucune ne devrait être prématurément écartée⁶². À chaque type de cellule sont associés des enjeux éthiques, de sécurité et d'efficacité particuliers. En choisissant le type de cellule, l'équilibre entre ces différents enjeux doit être atteint.

b) Le support

Un concept clé du génie tissulaire est la reproduction de l'architecture tissulaire en 3D pour conduire à une intégration immédiate et interactive de ces tissus dans le corps humain dans la forme et aux fonctions appropriées⁶³.

L'objectif visé est de faire en sorte que les cellules colonisent un « support » (aussi parfois appelé « charpente » ou « échafaud ») pour générer un nouveau tissu ou organe, vivant et fonctionnel, dans la forme de ce qu'il faut remplacer. Par conséquent, le support

⁶¹ Kunisaki *supra* note 36.

⁶² Quelques différences entre les cellules souches embryonnaires et adultes : 1- Les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes, ce qui signifie qu'elles ont le potentiel de devenir tout type de cellule du corps. Les études scientifiques ont établi que les cellules souches adultes sont multipotentes, c'est-à-dire généralement limitées quant au type de cellule qu'elles peuvent devenir. Il existe toutefois quelques données probantes de la plasticité des cellules souches adultes et d'intenses recherches sont effectuées dans ce sens; 2- Les cellules souches embryonnaires peuvent être aisément cultivées *in vitro*, tandis que les cellules souches adultes sont rares dans les tissus matures et leur multiplication se fait à une vitesse relativement lente; 3- Les cellules souches adultes possèdent l'avantage important de ne pas stimuler le phénomène de rejet par le système immunitaire, associé à la présence d'un corps étranger dans le corps, ce que ne peuvent accomplir les cellules souches embryonnaires obtenues d'un donneur différent. Pour plus d'information, consulter les dossiers vulgarisés du Réseau des cellules souches, en ligne : <www.stemcellnetwork.ca> et Pierre-Louis Fagniez, *supra* note 35a.

⁶³ Auger, *supra* note 51.

remplit deux fonctions essentielles : il permet l'ancrage des cellules^{63a} et de ce fait permet leur prolifération; ensuite, le support permet le guidage des cellules vers la forme souhaitée de sorte qu'un tissu en 3D soit formé.

Dans certains cas, le support est une partie permanente de la construction tissulaire; dans d'autres, le support peut être chimiquement programmé pour se biodégrader et disparaître à mesure que le tissu croît.

Les supports sont des « mailles » (entrelacées ou non), c'est-à-dire des regroupements de sécrétions de cellules immobilisées et contiguës⁶⁴; certains ressemblent à des éponges ou des mousses, et d'autres sont des gels ou hydrogels injectables. Ils sont fabriqués au moyen de biomatériaux naturels (comme le collagène), synthétiques (comme les polymères) ou les deux. Les polymères synthétiques ont l'avantage d'être facilement manipulés chimiquement pour atteindre la forme, la configuration, la porosité, les propriétés biomécaniques et la surface optima.

Les biomatériaux doivent fournir un certain support mécanique suffisant et une flexibilité pour l'application, être biodégradables, biocompatibles, facilement reproductibles, faciles à stériliser, favoriser la pénétration des cellules de façon ordonnée après la greffe, pousser les cellules à produire leur propre matrice extracellulaire pour reconstruire *in vivo* un tissu fonctionnel, et remplir une fonction mécanique ou physiologique particulière (par exemple : propriété antiadhésive, fonction d'imperméabilité, etc.)⁶⁵.

c) L'environnement approprié

Le bioréacteur fournit l'environnement d'incubation au tissu à croître. De petites quantités d'échantillons de tissus peuvent être cultivées dans de courtes périodes de temps au moyen d'appareils de laboratoire conventionnels comme une boîte de Pétri, mais les plus grandes quantités sont produites au moyen d'appareils plus sophistiqués comme des bioréacteurs rotatifs mécaniques. On parlera alors de « système fermé ».

^{63a} La majorité des types cellulaires dépendent d'un ancrage ou d'une attache permettant leur adhésion sans quoi les cellules meurent.

⁶⁴ Eugene Bell, « Strategy for the selection of scaffolds for tissue engineering » (1995) 1 Tissue Eng 163.

⁶⁵ Auger, *supra* note 51 à la p. 1325.

La meilleure usine est sans contredit le corps humain lui-même; ainsi, selon la stratégie, il arrive d'implanter le support (ensemencé ou non) dans le patient, ce dernier faisant office de bioréacteur. On parlera alors de « système ouvert ».

Peu importe que les tissus soient produits en système fermé ou ouvert, le microenvironnement d'incubation mis en place devra comprendre (outre les cellules et/ou le support) des substances comme des facteurs de croissance et/ou facteurs génétiques, des agents chimiques, et des substances biologiques, le tout afin de favoriser la régulation, influencer le comportement des cellules comme leur prolifération, leur différenciation et leur migration, et contrôler la croissance cellulaire. Les systèmes synthétiques pouvant contrôler la libération et la transmission de drogues peuvent aussi contribuer à la conception.

2. Les approches

Quelques approches différentes ont été adoptées pour créer de nouveaux tissus. Certaines misent entièrement sur le support, ce sont les matrices acellulaires (point b); d'autres misent entièrement sur la capacité des cellules à s'auto-assembler (point c); mais la plupart des approches combinent les cellules à un support, ce sont les matrices cellulaires (point a)⁶⁶.

a) L'approche au moyen de matrices cellulaires (gels)

Elle constitue l'approche traditionnelle et la plus répandue pour le moment. L'approche au moyen de matrices cellulaires consiste à cultiver des cellules et combiner ces dernières à des matrices biodégradables, généralement des gels, de nature naturelle ou synthétique, spécialement conçues pour produire des structures cellulaires en 3D⁶⁷. On pourrait résumer cette approche de la façon suivante⁶⁸ :

⁶⁶ Vacanti, *supra* note 58; voir aussi Chester J. Koh et Anatomy Atala, « Tissue engineering, stem cells, and cloning : opportunities for regenerative medicine » (2004) 15 J Am Soc Nephrol 1113 à la p.1113.

⁶⁷ Vacanti, *supra* note 10.

⁶⁸ V. Barron et Abhay Pandit, « Combinatorial approach in tissue engineering: progenitor cells, scaffolds, and growth factors » dans N. Ashammakhi (ed), *Topics in Tissue Engineering*, vol. 1, Tampere, 2003, e-book disponible en ligne : <http://www.oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e/list_of_contr.html> (date d'accès: 20 août 2008).

1. les cellules saines sont d'abord sélectionnées et prélevées;
2. les cellules prélevées sont par la suite isolées et dissociées en cellules individuelles, puis mises en culture;
3. les cellules issues de la culture sont ensemencées sur une matrice ou un support fait d'un biomatériau biodégradable d'origine organique, naturelle, synthétique ou xénogénique;
4. Au support ensemencé seront ajoutés des « ingrédients » (des biomolécules diverses comme des facteurs de croissance) pour aider à la régulation et au contrôle de la croissance cellulaire, et pour influencer le comportement de cellules, leur prolifération, leur différenciation et leur migration, le tout *in vitro* selon des conditions statiques ou dynamiques;
5. le composite est implanté ou injecté dans le patient, sur le site à réparer. Les cellules vont s'y reproduire et s'organiser pour former un nouveau tissu. Selon la stratégie ou la nature du traitement, le support, servant de véhicule pour transporter les cellules, se résorbera éventuellement pour disparaître complètement.

b) L'approche au moyen de matrices acellulaires ou cellulaires (éponge ou treillis)

La seconde approche est fondée sur l'utilisation d'un biomatériau qui ne contient aucune cellule, généralement une éponge ou treillis, qui permettra l'implantation de cellules et leur culture *in vitro*. Le support est greffé dans un tissu altéré et on mise sur l'habileté naturelle du corps humain de se régénérer : les cellules de l'hôte coloniseront le support et secrèteront des quantités variables de matrice extracellulaire; l'architecture du support servira de remodelage du tissu; le processus conduira à la reconstruction d'une structure cellulaire proche du tissu recherché⁶⁹. Le support est généralement préparé en éliminant les composantes cellulaires des tissus au moyen de manipulations chimiques et mécaniques. Le support se biodégradera une fois implanté, pour être remplacé par des protéines matrices extracellulaires sécrétées par les cellules qui se multiplient dans le corps.

⁶⁹ Auger, *supra* note 51 à la p. 1326.

c) L'approche de l'auto-assemblage

L'approche la plus audacieuse, celle de l'auto-assemblage, n'a recours à aucun support ou biomatériau, donc à aucune « aide extérieure » de cette nature. Lorsque les cellules humaines sont cultivées dans des conditions adéquates, elles développent spontanément la capacité à s'auto-assembler en un tissu cohérent : les cellules sécrètent et s'entourent de leur propre matrice extracellulaire. Cet assemblage cultivé selon des paramètres de cultures appropriées et soumis à un certain stress mécanique donnera un tissu dénué de tout matériau exogène (ou étranger) aux propriétés mécaniques très intéressantes⁷⁰. Cette approche permet la fabrication de feuillets qui, lorsque superposés ou roulés, donnent naissance à des tissus mous et souples comme la peau, les vaisseaux sanguins et la cornée.

Nous venons de survoler très rapidement le concept du génie tissulaire. Cette discipline très complexe pleine de promesses donne déjà naissance à des produits thérapeutiques (les PIGT) tout aussi complexes. Nous avons vu que ces PIGT peuvent être très variés du fait de leur composition, leur fabrication et les approches. Comment de tels produits peuvent-ils être réglementés ? Nous verrons dans les deux prochaines parties de cette étude les approches réglementaires en vigueur en matière de mise en marché au Canada (Partie I), et aux États-Unis et dans l'Union européenne (Partie II).

⁷⁰ *Ibid.* à la p. 1324; voir aussi François A. Auger *et al.*, «Le génie tissulaire au service de la compréhension du vivant» (2003) 19 *m/s* 1003; voir aussi David Williams, « The power of self-assembly » (novembre 2004) *Medical Device Technology* 1.

PREMIÈRE PARTIE – LA MISE EN MARCHÉ DES PRODUITS ISSUS DU GÉNIE TISSULAIRE AU CANADA

Au Canada, aucun produit thérapeutique ne peut être mis en vente ou faire l'objet de publicité avant l'obtention d'une autorisation de mise en marché qui sera émise si les produits thérapeutiques satisfont, preuves scientifiques à l'appui, aux exigences d'un processus d'examen de leur sécurité, qualité, efficacité, innocuité et effets indésirables. Si les bénéfices l'emportent sur les risques associés au produit thérapeutique, ce dernier sera autorisé pour vente au Canada⁷¹.

Santé Canada définit les « produits thérapeutiques » comme une gamme de produits englobant les médicaments, les produits biologiques, les produits radiopharmaceutiques⁷², les thérapies géniques, les produits de santé naturels et les instruments médicaux⁷³.

Les produits thérapeutiques sont généralement répartis dans l'une ou l'autre des catégories officielles ou « classiques » que sont les drogues⁷⁴, les instruments médicaux⁷⁵ et les produits biologiques. L'encadrement juridique d'un produit thérapeutique dépend de sa qualification juridique ou de la catégorisation qu'on en fait puisqu'à chacune de ces catégories est associée une réglementation particulière.

Nous avons vu dans la partie préliminaire comment les PIGT sont des produits thérapeutiques d'une nouvelle génération, et combien ils sont complexes et peuvent être

⁷¹ Santé Canada, *L'accès aux produits thérapeutiques: Le processus de réglementation au Canada*, Ottawa, 2006, page 5, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/access-therapeutique_acces-therapeutique_f.pdf> (date d'accès: 18 août 2008).

⁷² Les produits radiopharmaceutiques sont des substances chimiques qui contiennent des atomes radioactifs dans la composition de leur structure.

⁷³ Santé Canada, *supra* note 71, p.30. À noter que parfois, Santé Canada parle de « produits de santé ». Tout le long de cette étude, lorsque nous ferons référence à « produit thérapeutique » ou « produit de santé », nous viserons les drogues, les instruments médicaux et les produits biologiques seulement; les produits de santé naturels, les produits radiopharmaceutiques et la thérapie génique en sont expressément exclus.

⁷⁴ À noter que les textes de loi, les textes réglementaires et les autres textes normatifs parlent de « drogues » mais que Santé Canada, sur son site Web comme dans un bon nombre de publications, parle de « médicaments ». Selon certains auteurs, ces deux termes ne peuvent être assimilés; à ce sujet, lire Mathieu Gagné, *Le droit des médicaments*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 2005, aux pages 2-3; lire aussi l'analyse de Michel Cotnoir, *La mise en marché du médicament en droit pharmaceutique canadien*, Montréal, Les Éditions Thémis, 1995, aux pages 49-73. À tout événement, pour les fins de notre étude, il s'agit de deux expressions qui visent le même objet et qui sont interchangeables.

⁷⁵ À noter que les textes de loi, les textes réglementaires et les autres textes normatifs parlent « d'instruments médicaux » mais que Santé Canada, sur son site Web comme dans un bon nombre de publications, parle de « matériels médicaux ». Pour les fins de notre étude, il s'agit de deux expressions qui visent le même objet et qui sont interchangeables.

très variés. Bien que la catégorisation classique ait été appliquée aux autres produits issus de la biotechnologie, la complexité de fabrication des PIGT et la grande variété possible des PIGT amplifient le problème déjà existant avec les produits mixtes⁷⁶ et atténuent davantage les distinctions entre les différentes catégories : les PIGT n'entrent pas facilement dans les catégories classiques, ou plutôt entrent dans plus d'une catégorie à la fois.

Si la catégorisation d'un produit thérapeutique détermine l'encadrement réglementaire de ce produit, comment les PIGT peuvent-ils atteindre le marché et être mis à la disposition des patients ? Est-il possible de catégoriser un PIGT à la fois « drogue » et « instrument médical » ? Dans l'affirmative, est-ce que ce PIGT sera assujéti aux deux régimes réglementaires (celui des drogues et celui des instruments médicaux) ? Il y a lieu de s'interroger sur la réglementation applicable aux PIGT puisque, comme nous l'avons vu, les PIGT ont déjà commencé à atteindre le marché et que leur nombre ira en grandissant.

La première partie de cette étude porte sur l'état du droit de la mise en marché des PIGT au Canada. Nous mettrons d'abord la table en présentant les autorités compétentes dans l'élaboration ou l'application des règles se rapportant à la mise en marché d'un produit thérapeutique au Canada (Chapitre 1) et les systèmes réglementaires concernés (Chapitre 2). Nous nous efforcerons ensuite de passer en revue les règles applicables aux PIGT en vue de recevoir l'approbation de mise en marché (Chapitre 3).

⁷⁶ Produits thérapeutiques qui combinent les caractéristiques des drogues et des instruments médicaux. Nous verrons cette notion dans le Chapitre 3 de la présente partie.

Chapitre 1 – Les autorités compétentes

L’approbation de la mise en marché des produits thérapeutiques mobilise plusieurs autorités différentes; nous verrons que les règles sont établies ou appliquées par plusieurs autorités (B) du niveau fédéral (A).

A. La juridiction fédérale

L’approbation des produits thérapeutiques relève de la compétence fédérale⁷⁷; cette activité n’est pas expressément mentionnée parmi les sujets de compétence exclusive énumérés dans la *Loi constitutionnelle de 1867*⁷⁸, de sorte qu’il faut y regarder de plus près afin de déterminer les compétences exclusives utilisées par le gouvernement fédéral canadien pour revendiquer le pouvoir de légiférer en semblables matières. Sans s’y attarder, mentionnons qu’il a fallu l’intervention des tribunaux pour confirmer la constitutionnalité de la législation fédérale en matière de protection de la santé, incluant la *Loi sur les aliments et drogues*⁷⁹ : le plus haut tribunal du pays statua que l’autorité fédérale en matière de protection de la santé (et par conséquent de contrôle de certains produits de consommation, notamment à visée thérapeutique) découlait des pouvoirs qui lui sont conférés par la Constitution en vertu du droit criminel⁸⁰.

Il faut cependant préciser, malgré la compétence fédérale précitée, que certaines activités reliées à la mise en marché des produits thérapeutiques sont encadrées par des règles fédérales, provinciales et même internationales; c’est le cas des expérimentations requises pour démontrer qu’un produit thérapeutique est efficace et sécuritaire. Par exemple, en ce qui a trait aux drogues, les essais cliniques sont réglementés par le *Règlement sur les*

⁷⁷ Pour une analyse complète de la compétence constitutionnelle fédérale : Cotnoir, *supra* note 74.

⁷⁸ *Loi constitutionnelle de 1867* (R.-U.), 30 & 31 Vict., R.-U. c. 3, reproduite dans L.R.C. 1985, app. II, n°5 (ci-après, la « Constitution »).

⁷⁹ Titre abrégé de la *Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments médicaux*, L.R., 1985, ch. F-27 (ci-après la « *Loi sur les aliments et drogues* »).

⁸⁰ Voir l’arrêt *R. c. Wetmore* [1983] 2 R.C.S. 284 (ci-après, la « *Wetmore* ») où le juge en chef Laskin, au nom de la majorité, au terme d’une fine analyse, confirme que l’infraction d’étiquetage frauduleux des drogues prévue à la *Loi sur les aliments et drogues* relève de la compétence fédérale en matière de droit criminel et qu’une loi portant sur les aliments et les drogues qui vise à protéger « la santé et la sécurité physiques du public » constitue un exercice valide de la compétence fédérale en matière de droit criminel. Le pouvoir de légiférer en matière criminelle est accordé au Parlement par l’article 91(27) de la *Constitution*, *supra* note 78. Cette compétence accorde les pouvoirs d’interdire un acte répréhensible et permet d’établir des paramètres propres à la prohibition.

*aliments et drogues*⁸¹ édicté en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*. Cependant, la recherche biomédicale sur des sujets humains est un domaine encadré de façon très précise par le droit civil, la déontologie professionnelle et l'éthique : nombreux sont les textes (nationaux et internationaux) qui s'y rapportent parmi lesquels figurent le *Code civil du Québec*⁸², le *Code de déontologie des médecins*⁸³, le *Code de Nuremberg*⁸⁴, la *Déclaration d'Helsinki*⁸⁵, le *Rapport Belmont*⁸⁶ et l'*Énoncé de politique des trois conseils*⁸⁷, pour ne nommer que ceux-là^{87a}.

Notre étude portant expressément sur l'approbation pour mise en marché des PIGT, nous y limitons nos propos et réduisons ainsi notre champ à la juridiction fédérale.

B. Les autorités compétentes

Le domaine de la mise en marché des produits thérapeutiques est un domaine qui mobilise plusieurs « autorités ».

Le Ministère de la santé du Canada, connu sous le nom de Santé Canada, est responsable de promouvoir et préserver la santé, la sécurité et le bien-être de tous les Canadiens⁸⁸ et pour ce faire, il est habilité à réglementer les médicaments et les produits de santé au

⁸¹ *Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C., ch. 870. Adopté en 1989, le *Règlement sur les aliments et drogues* est un formidable code détaillé de plus de 2 000 articles répartis en sept parties.

⁸² L.Q., 1991, c. 24. Par exemple, les articles 10 à 25 traitent de l'intégrité de la personne, du consentement, des expérimentations, etc.

⁸³ *Code de déontologie des médecins*, R.R.Q., c. M-9, r. 4.1.

⁸⁴ *Code de Nuremberg*, 1947, en ligne : <http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf> (date d'accès: 18 août 2008).

⁸⁵ Association médicale mondiale, *Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains*, adoptée par la 18^e Assemblée générale, Helsinki, juin 1964 et amendée à plusieurs reprises, en ligne : <<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>> (date d'accès: 18 août 2008).

⁸⁶ National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects in research*, Washington DC, 1978, en ligne : <<http://www.nuhresearch.nhg.com.sg/obr/Belmont%20Report.pdf>> (date d'accès: 18 août 2008).

⁸⁷ Conseil de recherches médicales du Canada (CRM), Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH), *Énoncé de politique des trois conseils : éthique de la recherche avec des êtres humains*, Canada, 1997-1998, en ligne : <http://pre.ethics.gc.ca/francais/pdf/TCPS%20octobre%202005_F.pdf> (date d'accès: 18 août 2008). Sur l'éthique de la recherche médicale au Canada, voir Hubert Doucet, *L'éthique de la recherche, guide pour les chercheurs en sciences de la santé*, P.U.M., Collection Paramètres, Montréal, 2002.

^{87a} Le lecteur comprendra que les textes contenus dans cette énumération ne sont pas de même nature et que, de ce fait, ils sont plus ou moins contraignants.

⁸⁸ *Loi sur le ministère de la Santé*, L.C. 1996, c.8, art. 4.

Canada, conformément à la *Loi sur les aliments et drogues*. Sa mission est « *d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé* »⁸⁹.

Santé Canada agit à travers un grand nombre de directions générales, agences, directions, centres et bureaux. La tête de la hiérarchie responsable de l'évaluation, la réglementation et la surveillance des produits de santé au Canada est la Direction générale des produits de santé et des aliments (« DGPSA »). Son mandat est :

« d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :

- *en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; et*
- *en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes, de faire des choix sains, ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. »*⁹⁰

La DGPSA est elle-même composée de plusieurs directions à qui elle délègue ses compétences, selon le type de produit. Ainsi relèvent de la DGPSA, la Direction des produits thérapeutiques (« DPT ») et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (« DPBTG »).

Comme son nom l'indique, la DPT est l'autorité fédérale canadienne qui réglemente et gère les drogues (médicaments pharmaceutiques) et les instruments médicaux pour utilisation humaine. Le promoteur qui souhaite commercialiser ces produits au Canada doit préalablement obtenir l'autorisation auprès de la DPT⁹¹.

Quant à la DPBTG, elle est responsable de la réglementation et de l'approbation des produits biologiques (médicaments biologiques) et des produits radiopharmaceutiques destinés à un usage humain. Le promoteur qui souhaite commercialiser des produits biologiques au Canada doit préalablement obtenir l'autorisation auprès de la DPBTG⁹².

⁸⁹ *Ibid.* art. 4(2). Aussi : Santé Canada, « À propos de Santé Canada », en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/index-fra.php>> (date d'accès: 18 août 2008).

⁹⁰ Direction générale des produits de santé et des aliments, en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/index-fra.php>> (date d'accès: 18 août 2008).

⁹¹ Direction des produits thérapeutiques, en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index-fra.php>> (date d'accès: 18 août 2008).

⁹² Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/index-fra.php>> (date d'accès: 18 août 2008).

Chacune des DPT et DPBTG est composée de multiples bureaux à responsabilités diverses; certains bureaux sont chargés d'évaluer les différents produits thérapeutiques qui les concernent : le Bureau des instruments médicaux (« BIM ») de la DPT évalue les instruments médicaux; le Centre d'évaluation des produits biologiques (« CEPB ») de la DPBTG se charge des produits biologiques; et l'évaluation des drogues est répartie entre différents bureaux, selon des sujets⁹³. Les autorités concernées délivreront un avis de conformité au promoteur⁹⁴ qui en fait la demande si elles sont satisfaites des preuves scientifiques substantielles de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit concerné comme le requiert la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements d'application concernés.

Comme les PIGT sont des structures composites formées de matériaux et des substances biologiquement actives, ils tomberont dans la plupart des cas sous la juridiction du BIM (de la DPT) ou du CEPB (de la DPBTG).

Santé Canada s'applique à contrôler la mise en marché des produits thérapeutiques et à maintenir la sécurité publique ainsi qu'un équilibre entre les bienfaits et les risques pour la santé associés à ces produits; ces contrôle et maintient s'exercent par le biais de différents systèmes réglementaires : la loi, les règlements et les outils administratifs.

⁹³ Par exemple, le Bureau des essais cliniques, le Bureau de la gestion du risque, le Bureau de la cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques, le Bureau de la gastroentérologie, des maladies infectieuses et virales, le Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction, le Bureau des sciences pharmaceutiques, etc. Pour l'organigramme complet, consulter le site Internet de la DPT, en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/home-accueil/contact/hpfb-dgpsa/tpd-dpt-contact-fra.php>> (date d'accès: 18 août 2008).

⁹⁴ Le *Règlement sur les aliments et drogues*, supra note 81 utilise le terme « promoteur » et le *Règlement sur les instruments médicaux* DORS/98-282 utilise le terme « fabricant »; afin d'uniformiser notre étude, nous utiliserons le terme « promoteur ».

Chapitre 2 – Les systèmes réglementaires

Au Canada, la régulation est l'un des moyens utilisés pour encadrer et contrôler les activités reliées à la mise en marché, la fabrication et la distribution des produits thérapeutiques. Cette régulation implique au moins trois systèmes réglementaires : les systèmes législatif (A), administratif (B) et autorégulateur (C). Ces trois systèmes concourent au fonctionnement d'un ensemble normatif dynamique et cyclique, à l'intérieur duquel la norme établit un véritable dialogue avec les autres normes produites par l'ensemble⁹⁵.

A. Le système législatif

La loi qui encadre l'approbation des produits thérapeutiques pour fins de commercialisation est la *Loi sur les aliments et drogues*⁹⁶ (point 1). Plusieurs règlements d'application (point 2) édictés en vertu de cette loi complètent le système réglementaire législatif des produits thérapeutiques. Nous ne pouvons passer sous silence l'initiative en cours de Santé Canada intitulé « Renouveau législatif » visant à moderniser le cadre légal et réglementaire des produits de santé et des aliments au Canada (point 3).

1. La *Loi sur les aliments et drogues*

La *Loi sur les aliments et drogues* est une loi pénale fédérale d'ordre public qui a pour fondement des lois adoptées en réaction à des tragédies et qui visaient au départ la falsification d'alcool, puis des substances alimentaires et médicaments⁹⁷. Elle vise à assurer la qualité et la sécurité des aliments, drogues (pharmaceutiques et biologiques), instruments médicaux et cosmétiques; les concepts ou notions de produits mixtes et de PIGT n'y figurent pas.

La *Loi sur les aliments et drogues* frappe par son style particulier : comme c'est une loi pénale, elle est structurée en termes d'interdictions et il apparaît évident que la protection

⁹⁵ Mathieu Gagné, « Réflexions sur l'ensemble normatif dans lequel s'organise la régulation des médicaments » (2006) 37 R.D.U.S. 59.

⁹⁶ *Loi sur les aliments et drogues*, *supra* note 79.

⁹⁷ Pour l'historique de la *Loi sur les aliments et drogues*, lire Cotnoir, *supra* note 74.

du public est sa principale préoccupation. Ses interdictions sont articulées autour des thèmes généraux de faire de la publicité d'un produit thérapeutique à titre de traitement⁹⁸ et de la vente d'un produit thérapeutique à titre de traitement⁹⁹. Ultimement, tous les gestes pouvant mener à la vente d'un produit thérapeutique (la fabrication, la préparation, la conservation, l'étiquetage, l'emballage et l'emmagasiner d'un produit et l'importation) sont couverts par des dispositions spécifiques aux drogues (pharmaceutiques ou biologiques) ou aux instruments¹⁰⁰. Les actes de falsification des produits, ainsi que les représentations fausses, trompeuses ou mensongères y sont également strictement interdits¹⁰¹. Pour renverser les interdictions précitées liées à la mise en marché, un promoteur de produit thérapeutique devra faire la demande d'une autorisation auprès de la direction ou du bureau concerné de Santé Canada.

Si la *Loi sur les aliments et drogues* interdit en des termes très généraux la distribution de produits thérapeutiques qui pourraient mettre en danger la santé des personnes ou tromper le public, c'est par le biais de règlements d'application qu'est autorisée la mise en marché de ces produits, pour autant que ces derniers rencontrent les normes édictées dans les règlements concernés (notamment en matière de fabrication et d'étiquetage). Les règlements d'application sont d'une grande importance¹⁰², d'autant plus que la *Loi sur les aliments et drogues*, par renvoi, lève la norme réglementaire au rang de loi¹⁰³.

⁹⁸ *Loi sur les aliments et drogues*, supra note 79, art. 3(1).

⁹⁹ *Ibid.* art. 3(2).

¹⁰⁰ Les interdictions se rapportant aux drogues sont visées par les articles 8 à 15 alors que les articles 19 à 21 visent les instruments.

¹⁰¹ *Ibid.*, art. 9 en ce qui concerne les drogues et 20 pour les instruments médicaux.

¹⁰² *Loi sur les aliments et drogues*, supra note 79, art.30 prévoit la délégation du pouvoir de réglementer.

¹⁰³ *Ibid.*, art. 10 et 21: lesquels se lisent ainsi :

« 10. (1) En cas d'établissement d'une norme réglementaire à l'égard d'une drogue, il est interdit d'étiqueter, d'emballer ou de vendre une substance — ou d'en faire la publicité — de manière qu'elle puisse être confondue avec la drogue, à moins qu'elle ne soit conforme à la norme.

21. En cas d'établissement d'une norme réglementaire à l'égard d'un instrument, il est interdit d'étiqueter, d'emballer ou de vendre un article — ou d'en faire la publicité — de manière qu'il puisse être confondu avec l'instrument, à moins qu'il ne soit conforme à la norme. »

2. Les règlements d'application

Santé Canada élabore et met en application un bon nombre de règlements qui occupent une place importante dans la législation en matière de santé à un point tel qu'elle utilise la réglementation comme l'un des ses principaux outils pour remplir ses mandats¹⁰⁴.

Comme leurs titres l'indiquent, le *Règlement sur les aliments et drogues*¹⁰⁵ vise les drogues et le *Règlement sur les instruments médicaux*¹⁰⁶ vise les instruments médicaux; les drogues et les instruments médicaux « bénéficient » d'un cadre réglementaire regroupé.

Pour leur part, les produits biologiques ont un cadre réglementaire complexe et éparpillé, et il faut s'en remettre au type de produit biologique pour identifier la réglementation applicable :

- le sang et les dérivés du sang (à l'exception du sang du cordon ombilical et du sang périphérique dont les cellules lymphohématopoïétiques sont destinées à la transplantation) demeurent à ce jour réglementés comme des médicaments¹⁰⁷ et par conséquent, ils sont sujets au *Règlement sur les aliments et drogues*; mentionnons cependant qu'un projet de règlement propre au sang et aux composants sanguins est actuellement en cours¹⁰⁸;
- le sang du cordon ombilical et du sang périphérique dont les cellules lymphohématopoïétiques sont destinées à la transplantation sont couverts par le *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*¹⁰⁹;

¹⁰⁴ Santé Canada, en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirigen/hpfb-dgpsa/oria-bari/rad-dar-fra.php>> (date d'accès : 10 juin 2008)

¹⁰⁵ *Règlement sur les aliments et drogues*, supra note 81.

¹⁰⁶ *Règlement sur les instruments médicaux*, supra note 94.

¹⁰⁷ *Loi sur les aliments et drogues*, supra note 79, Annexe D.

¹⁰⁸ Le rapport de la consultation de la DPBTG sur le projet de cadre de réglementation du sang et des composants sanguins tenue en 2007, en ligne: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/blood_sang_consultation_f.pdf > (date d'accès: 20 août 2008). Sur les initiatives réglementaires en matière de sang et composants sanguins, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/reg-init/blood-sang/index_f.html>.

¹⁰⁹ DORS/2007-118. Ci-après le « *Règlement sur les CTO* ».

- les valvules cardiaques et la dure-mère sont réglementées comme des instruments médicaux par conséquent soumis au *Règlement sur les instruments médicaux*¹¹⁰ ;
- certaines cellules, certains tissus et certains organes destinés à la transplantation sont réglementés par le *Règlement sur les CTO*¹¹¹ ;
- nous verrons au moment d'aborder la définition des produits biologiques que ces derniers sont des drogues, mais des drogues d'un autre genre : plutôt que d'être chimiques, elles sont biologiques ; c'est pourquoi les autres produits biologiques qui n'ont pas leur propre règlement d'application particulier sont généralement couverts par le régime applicable aux drogues¹¹². C'est le cas des cellules, tissus et organes « plus que minimalement manipulés » comme le sont un grand nombre de produits thérapeutiques issus des biotechnologies, incluant les PIGT.

3. L'initiative « Renouveau législatif »

La *Loi sur les aliments et drogues*, adoptée en 1953 et amendée à de multiples occasions au fil du temps, est une composante de la législation fédérale en matière de protection de la santé¹¹³ ; Santé Canada reconnaît que la modernisation de l'ensemble de sa réglementation sur les produits de santé est devenue plus que nécessaire¹¹⁴. C'est dans ce

¹¹⁰ *Règlement sur les instruments médicaux*, supra note 94 annexe 2.

¹¹¹ *Ibid.*

¹¹² Il existe d'autres règlements visant d'autres produits biologiques mais nous limitons nos propos aux produits biologiques qui peuvent se qualifier « produit thérapeutique » ; par conséquent, notre étude écarte tous les autres produits biologiques (incluant sans s'y limiter les produits biologiques servant à la reproduction assistée tel que le sperme etc.).

¹¹³ La *Loi sur les produits dangereux* (L.R., 1985, ch. H-3), la *Loi sur la quarantaine* (L.R., 1985, ch. Q-1) et la *Loi sur les dispositifs émettant des radiations* (L.R., 1985, ch. R-1) font partie des autres lois sur la protection de la santé.

¹¹⁴ En effet, les outils de réglementation actuels sont désuets, de plus en plus limités et rigides, et ne tiennent pas compte du contexte actuel des produits de santé et des aliments; le système de réglementation est actuellement incapable d'envisager un produit santé ou un aliment dans la totalité de son cycle de vie, depuis sa découverte jusqu'à l'examen des avantages et des risques réels qui y sont associés; la réglementation des produits de santé et aliments est affectée par les changements économiques et sociaux, tels que les progrès accélérés de la science et de la technologie, l'augmentation des menaces transfrontalières à la santé et à l'environnement et une population mieux renseignée et plus engagée; le système de réglementation actuel évolue de manière isolée, tient peu compte des activités et des politiques au niveau de la recherche et développement et de ce qui se passe dans le système des soins de santé en général et le système réglementaire actuel est pris avec des ressources insuffisantes pour sa viabilité et son efficacité à long terme : Santé Canada, *Lignes directrices à l'intention de la Direction générale des produits de santé et des aliments, Examen des produits réglementés : Politique sur la participation du public*, Canada 2007, p. 3, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/hpfb-dgpsa/blueprint-plan-fra.pdf>, (date d'accès: 20 août 2008).

but qu'elle a amorcé plusieurs initiatives de réforme, plans d'actions et consultations pendant près d'une décennie.

« Renouveau législatif » est le nom donné à l'initiative présentement en cours visant la refonte de la législation sur la protection de la santé^{114a}. C'est dans ce cadre que le « Projet de loi C-51 » visant à modifier la *Loi sur les aliments et drogues* et d'autres lois en conséquence¹¹⁵ était présenté en avril 2008 à la Chambre des communes ; étant mort au feuillet à peine 5 mois plus tard, nous y référerons au passé.

L'un des objectifs présentés de l'ancien Projet de loi C-51 était de créer un cadre de politique à long terme favorisant l'amélioration du système de réglementation des médicaments basée sur l'homologation progressive¹¹⁶. Le Canada visait à se doter d'une réglementation flexible, mieux adaptée à la technologie et à la société modernes, qui serait encore pertinente dans l'avenir¹¹⁷. Nous reviendrons sur le défunt projet de réforme plus tard dans la présente partie^{117a}.

Les règlements ne sont pas les seuls instruments dont se sert Santé Canada en vertu de son pouvoir de régler; elle prépare aussi un bon nombre d'outils administratifs notamment des politiques, lignes directrices et normes pour l'industrie, mais aussi pour son propre personnel.

^{114a} Santé Canada, *Refonte de la législation sur la protection de la santé*, en ligne : <http://www.collectionscanada.gc.ca/webarchives/20061214081152/http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2003/2003_42bk1_f.html>. Aussi : Santé Canada, « Renouveau de la législation en matière de protection de la santé », en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/cons-pub/legi_ren_f.html> (date d'accès: 24 avril 2008).

¹¹⁵ P.L. C-51, *Loi modifiant la Loi sur les aliments et drogues et modifiant d'autres lois en conséquence*, (avril 2008, en ligne : <http://www.parl.gc.ca/common/Bills_ls.asp?lang=F&ls=c51&source=library_prb&Parl=39&Ses=2> (date d'accès: 18 août 2008).

¹¹⁶ Ce cadre repose sur le fait que la connaissance d'un médicament donné progresse au fil du temps; en fait, les renseignements les plus importants sur un médicament peuvent être connus qu'une fois son usage répandu, par conséquent une fois que le produit a pénétré le marché. Le modèle d'homologation progressive tente d'harmoniser cette accumulation de savoir et d'en faire ressortir les possibilités d'évaluation continue. Ce cadre représente un virage fondamental s'éloignant de l'idée que l'évaluation préalable à la mise en marché d'un produit de santé en garantit l'innocuité et l'efficacité. Site de Santé Canada, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/index_f.html> (date d'accès: 20 août 2008).

¹¹⁷ Santé Canada, «Renouveau de la législation en matière de protection de la santé», en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/cons-pub/legi_ren_f.html> (date d'accès: 24 avril 2008).

^{117a} Sous le point E du 3^e chapitre de la 1^{re} partie de cette étude.

B. Le système administratif

Une panoplie de politiques, directives, lignes directrices, normes et bonnes pratiques préparées par Santé Canada viennent compléter le cadre normatif de chacune des catégories de produits thérapeutiques. Ces « outils administratifs » visent à aider, interpréter et clarifier les textes législatifs et réglementaires; ce sont des documents d'orientation, des normes et des recommandations qui appuient la législation et la réglementation et qui n'ont pas force de loi¹¹⁸. Ils forment le système régulateur administratif.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel de Santé Canada lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace¹¹⁹.

Comme ces outils administratifs n'ont pas force de loi, ils permettent une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans un document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables¹²⁰.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans une ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions. Les outils

¹¹⁸ Santé Canada, « Législation et lignes directrices en ligne » : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/legislation/index_f.html> (date d'accès: 20 avril 2008).

¹¹⁹ Texte que l'on retrouve dans la rubrique « Avant-propos » des lignes directrices édictées par Santé Canada. Plusieurs lignes directrices de Santé Canada sont disponibles en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/legislation/guide-ld/index-fra.php>> (date d'accès: 22 juin 2008).

¹²⁰ *Ibid.*

administratifs doivent être lus en parallèle avec les autres outils administratifs applicables¹²¹.

C. Le système autorégulateur

Le système autorégulateur (ou l'autoréglementation) est le système qui a recours aux normes volontaires développées et acceptées par ceux qui prennent part à une activité¹²². Il s'est développé une certaine pratique selon laquelle lorsqu'un champ n'est pas visé par un règlement, les joueurs impliqués vont spontanément se concerter et développer une approche ou des pratiques consensuelles pour assurer une certaine qualité. Le système autorégulateur est caractérisé par la flexibilité et le consensualisme qui le rendent avantageux.

À prime abord, l'importance du système autorégulateur en matière de mise en marché de produits thérapeutiques pourrait paraître négligeable et même risqué puisque le sujet en est un fortement réglementé et d'ordre public de protection, alors que l'autorégulation peut parfois être perçue comme une façade qui compromet la protection du public et être associée à la seule protection des intérêts privés partagés par les principaux membres de l'industrie ainsi auto-réglementée¹²³. La réglementation par l'entreprise privée ou l'autoréglementation n'a pas la crédibilité voulue en la matière¹²⁴.

Or, la contribution du système autorégulateur est loin d'être négligeable puisque non seulement les normes volontaires peuvent être élaborées par une tierce partie neutre¹²⁵, mais elles peuvent aussi éventuellement se transformer en instruments contraignants. Un exemple très récent qu'il est fort pertinent de citer est celui des normes de sécurité visant la manipulation et le traitement de cellules, tissus et organes destinés à la transplantation.

¹²¹ *Ibid.*

¹²² Gagné, *supra* note 74 à la p.49.

¹²³ *Ibid.*, à la p. 55.

¹²⁴ G. Bruce Doern, *Régimes de réglementation de la sécurité et de l'efficacité des produits de santé issus de la biotechnologie : évolution des pressions, des produits et des procédés*, Comité consultatif canadien de la biotechnologie, 2003, en ligne: <[http://cbac-ccc.ca/epic/site/cbac-ccc.nsf/vwapj/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf/\\$FILE/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf](http://cbac-ccc.ca/epic/site/cbac-ccc.nsf/vwapj/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf/$FILE/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf)> (date d'accès: 20 août 2008).

¹²⁵ Au Canada, l'Association canadienne de normalisation (la « CSA ») est un organisme sans but lucratif accrédité par le Conseil canadien des normes en tant qu'organisme d'élaboration des normes au Canada est chargé d'élaborer des normes en vue d'assurer la sécurité, la qualité et le rendement d'un large éventail de produits et services. Les normes sont rédigées par des comités formés de volontaires représentants divers groupes d'intérêts en suivant un processus axé sur le consensus. Pour plus d'information, Canadian Standards Association, en ligne : <www.csa.ca>.

Les normes nationales de sécurité en matière de cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation publiées en juin 2003¹²⁶ forment la base des exigences en matière de sécurité qui ont été intégrées au cadre de réglementation. Le *Règlement sur les CTO* adopté en 2007 renvoie directement à certaines sections de la norme générale CAN/CSA Z900.1-03, intitulée *Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation et à la reproduction assistée : exigences générales*, ainsi qu'à quatre des cinq sous-ensembles des normes s'appliquant à des organes et tissus particuliers (soit, les normes relatives aux cellules lymphohématopoïétiques, aux organes pleins, aux tissus et aux tissus oculaires), ce qui les rend obligatoires¹²⁷.

Nous avons mis la table en présentant les autorités compétentes en matière de mise en marché des produits thérapeutiques au Canada et avons présenté les systèmes réglementaires concernés. Passons maintenant à notre étude des cadres réglementaires des produits thérapeutiques au Canada afin de voir comment ils s'appliquent aux PIGT.

¹²⁶ En 1996, Santé Canada s'est attaqué au besoin de réglementation sur les cellules, tissus et organes destinés à la transplantation. Elle a mis sur pied un groupe de travail formé de spécialistes indépendants chargé d'élaborer des normes de sécurité. En 2000, Santé Canada a demandé à la CSA de faciliter la publication des normes nationales élaborées dans le but de maximiser la sécurité, la qualité et la performance des cellules, tissus et organes destinés à la transplantation. Le comité technique de la CSA, qui compte des représentants de Santé Canada ainsi que des gouvernements provinciaux et territoriaux, de groupes de professionnels de la santé et des intervenants dans le domaine des cellules, tissus et organes, s'est vu confier la tâche d'élaborer les normes. À la suite de vastes consultations auprès des spécialistes du domaine, des gouvernements fédéral et provinciaux ainsi que d'intervenants intéressés, les normes nationales ont été publiées en juin 2003. C'est à ce moment qu'a commencé la conception du nouveau cadre de réglementation fondé sur les normes pour les cellules, tissus et organes destinés à la transplantation. Le temps qui a été requis pour élaborer les normes nationales témoigne de l'éventail important de cellules, tissus et organes destinés à la transplantation ainsi que de la complexité technique des processus utilisés par l'industrie.

¹²⁷ *Supra* note 109 annexe 2.

Chapitre 3 – La mise en marché des PIGT au Canada

Les PIGT ont commencé à faire leur apparition dans le paysage thérapeutique canadien et certains ont même déjà été approuvés pour la mise en marché. C'est le cas notamment pour Apligraf® et TransCyte® qui ont été homologués respectivement en avril et août 1997¹²⁸.

Il n'y a pas de cadre réglementaire particulier pour les PIGT; en fait, la *Loi sur les aliments et drogues* ne contient aucune référence au génie tissulaire, aux PIGT, aux produits cellulaires ou aux produits tissulaires. Le défaut de cadre réglementaire sur mesure aux PIGT ne signifie pas vide législatif pour autant.

Selon le personnel de Santé Canada, une approche réglementaire pour les PIGT devrait logiquement entrer dans le cadre réglementaire général de gestion des risques en place pour les produits thérapeutiques existants (plus particulièrement pour les instruments médicaux et les produits biologiques, les tissus et les organes, la thérapie génique et les thérapies cellulaires somatiques) au motif que le cadre actuel permettrait la flexibilité et la réactivité¹²⁹. Par contre, le personnel de Santé Canada n'écarter pas le fait que de nouvelles approches réglementaires évolutives, qui permettraient le développement d'alternatives thérapeutiques comme les PIGT tout en s'efforçant d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité de ces produits, soient appelées à être développées au Canada¹³⁰.

Dans les pages qui suivent, nous nous proposons de découvrir le cadre réglementaire qui s'applique à la mise en marché des PIGT. Les PIGT peuvent être tellement variés¹³¹ qu'une approche réglementaire unique (de type *one size fits all*) est impossible. Cela explique en grande partie la position de Santé Canada de réglementer ces produits au cas par cas. Lorsque nous sommes en présence d'un PIGT, la première étape consiste à déterminer la catégorie de produit thérapeutique à laquelle il appartient (en d'autres mots,

¹²⁸ Une brève présentation de ces produits figure en Annexe 1 de la présente étude.

¹²⁹ Anthony A.G Ridgway et May S.M. Smith « Tissue-engineered products: the Canadian approach » (1997) 3 *Tissue Eng* 85 aux p. 85 et 86.

¹³⁰ *Ibid.*

¹³¹ Rappelons que les PIGT varieront selon les considérations suivantes : le matériel qui entre dans la fabrication (cellules humaines ou animales, souches ou non, autologues ou allogéniques); un usage homologue ou non; les méthodes de manipulation, de préparation et de fabrication; le traitement envisagé personnalisé ou s'adressant à la population en général, etc.

procéder à sa qualification juridique) pour l'évidente raison que la catégorisation du produit mène à l'identification de l'autorité réglementaire compétente et à l'application du régime réglementaire approprié.

Notre analyse suivra le cours suivant : comme il est essentiel d'identifier le type de produit auquel on fait face, la qualification juridique du PIGT s'impose (B), après avoir d'abord établi les différentes catégories de produits thérapeutiques reconnues au Canada, question de connaître les possibilités (A). Comme on est en présence d'un produit mixte, établir la qualification juridique d'un PIGT n'est pas en soi suffisant pour savoir quel régime trouvera application : à moins qu'on soit prêt à soumettre notre produit à tous les régimes réglementaires qui trouveraient application, ce n'est qu'à la lumière des énoncés de la *Politique sur les produits mixtes*¹³² que l'on saura finalement quelles règles suivre (C). Puisque les PIGT sont des produits mixtes cellulaires ou tissulaires, nous aborderons l'état de la situation en matière de réglementation sur les cellules, tissus et organes (D). Finalement, nous compléterons ce chapitre dédié à l'approche canadienne en exprimant quelques points de réflexion quant à l'état du droit canadien actuel et le défunt Projet de loi C-51 en matière de catégorisation des PIGT (E).

A. Les catégories de produits thérapeutiques reconnues au Canada : les drogues, instruments médicaux et produits biologiques

Comme nous référerons continuellement aux drogues, instruments médicaux et produits biologiques tout au long de notre analyse et que nos propos sont à l'effet que les PIGT combinent ces produits thérapeutiques classiques, il semble nécessaire de présenter leurs définitions respectives et de citer des exemples au passage.

1. Les drogues

Les drogues¹³³ sont des médicaments pour la plupart synthétiques de nature chimique. Elles comprennent les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre, les désinfectants, ainsi que d'autres produits à faible risque comme le dentifrice et les écrans

¹³² Titre abrégé. Voir le titre et la référence complète, *infra* note 140.

¹³³ Nous rappelons notre commentaire fait en note 74.

solaires. La *Loi sur les aliments et drogues* définit les drogues (en anglais, *drugs*) de la façon suivante :

« Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;*
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;*
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés. »*¹³⁴

Mentionnons que la *Loi sur les aliments et drogues* ne fournit pas de définition pour le terme « substance ».

L'acétaminophène, commercialisée sous la marque Tylenol®, l'anti-dépresseur Paxil® constitué de paroxétine hydrochloride, ainsi que la sulfate de terbutaline en poudre insérée dans les pompes Bricanyl® pour le traitement de l'asthme sont des exemples clairs de drogues.

2. Les instruments médicaux

Tout objet ou matériel utilisé pour le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie ou d'un trouble et pour rétablir, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'humain ou l'animal est un instrument médical¹³⁵. La *Loi sur les aliments et drogues* fournit une définition pour les instruments médicaux (en anglais, *medical device*) :

« Tout article, instrument, appareil ou dispositif, y compris tout composant, partie ou accessoire de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir, ou présenté comme pouvant servir:

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;*
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification d'une fonction organique ou de la structure corporelle de l'être humain ou des animaux;*
- c) au diagnostic de la gestation chez l'être humain ou les animaux;*

¹³⁴ *Loi sur les aliments et drogues*, supra note 79 art. 2.

¹³⁵ Nous rappelons notre commentaire fait en note 75.

d) aux soins de l'être humain ou des animaux pendant la gestation et aux soins prénatals et post-natals, notamment les soins de leur progéniture.

Sont visés par la présente définition les moyens anticonceptionnels, tandis que les drogues en sont exclues. »¹³⁶.

Il est intéressant de relever le paragraphe *in fine* de cette définition : lorsqu'un produit thérapeutique correspondant à la définition d'instrument médical est une drogue, ce produit n'est pas un instrument médical puisque les drogues sont expressément exclues de la définition d'instrument médical. Nous y reviendrons lorsque nous traiterons des produits mixtes.

Les instruments médicaux comprennent un vaste éventail d'objets et d'équipements, allant du plus simple comme un thermomètre ou un pansement adhésif, au plus sophistiqué comme les stimulateurs cardiaques, la dure-mère et les valvules cardiaques. Ils sont si variés que la loi les répartit entre différentes classes selon leur nature et les risques qu'ils présentent¹³⁷.

3. Les produits biologiques

La *Loi sur les aliments et drogues* ne fournit aucune définition statutaire pour les produits biologiques (en anglais, *biologics*), mais prévoit toutefois quelles substances et quels produits en font partie en les énumérant à son Annexe D. Ainsi, non seulement les produits biologiques sont-ils essentiellement définis du fait de leur simple mention à cette annexe mais aussi, et pour cette raison, ils constituent des drogues de nature « biologique » (par opposition à « pharmaceutique »). L'énumération contient notamment le sang et les produits sanguins; les cellules, les tissus et les organes, y compris les xénogreffes (cellules, tissus et organes vivants issus de sources animales); les vaccins; et les produits thérapeutiques issus de la biotechnologie¹³⁸. Il est généralement exact de dire

¹³⁶ *Loi sur les aliments et drogues, supra* note 79 art. 2.

¹³⁷ Le régime des instruments médicaux suit une approche par niveau basé sur le risque; compte tenu qu'il existe un large éventail d'instruments et que le niveau de risque est différent selon l'instrument, les exigences seront différentes. Il existe 4 classes d'instruments (I, II, III et IV), du risque le plus faible (I) au risque le plus élevé (IV).

¹³⁸ Définition trouvée à Santé Canada, « Produits », en ligne : <<http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/biotech/health-prod-sante/products-produits-fra.php>> (page visitée le 20 août 2008).

que ces produits sont élaborés par des organismes vivants, naturels ou génétiquement modifiés, ou grâce à l'action de tels organismes¹³⁹.

B. La qualification juridique des produits mixtes

Le système classique de catégorisation des produits thérapeutiques (drogues, instruments médicaux et produits biologiques) était adéquat dans la mesure où les produits thérapeutiques tombaient clairement dans une catégorie précise. Avec les avancées biotechnologiques, est apparue progressivement une nouvelle génération de produits thérapeutiques combinant les caractéristiques de produits appartenant à plus d'une de ces catégories; au Canada, on les appelle les « produits mixtes » (en anglais, *combination products*).

À ce jour, encore aucune définition statutaire n'existe pour les produits mixtes dont le concept n'est même pas mentionné dans la *Loi sur les aliments et drogues* et dans les règlements d'application édictés en vertu de cette loi. Cependant, La *Politique sur les produits mixtes : médicaments / matériels médicaux*¹⁴⁰ fournit la définition suivante :

« **Produit mixte** : *Produit thérapeutique réunissant une composante médicament et une composante matériel médical (qui seraient séparément classifiées comme étant soit un médicament soit un matériel médical), de manière telle que les natures distinctes de la composante médicament et de la composante matériel médical sont intégrées en un seul produit.* »

Un produit mixte peut être relativement simple comme une seringue pré-remplie contenant une dose de pénicilline ou un timbre pour cesser de fumer de marque Nicoderm®; mais un produit mixte peut également être très complexe et sophistiqué comme un PIGT. Les deux produits sont vendus ensemble (par opposition à séparément).

¹³⁹ Fiche de renseignement sur les produits biologiques, *ibid*.

¹⁴⁰ Ci-après la « *Politique sur les produits mixtes* ». Santé Canada, *Produits mixtes : médicaments et matériels thérapeutiques*, approuvée le 12 juillet 1997, révisée le 30 novembre 2005 et en vigueur au 1^{er} mars 2006, en ligne: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/combo_mixte_pol_2006-fra.pdf> (page visitée le 20 août 2008)

Pour la suite de notre analyse, il nous arrivera d'illustrer nos propos par l'exemple de CHITO-GEL¹⁴¹, un PIGT en début de parcours réglementaire ci-après décrit.

Application de CHITO-GEL : la régénération du cartilage

Les lésions articulaires (genoux, hanches, etc.) sont réputées pour être très douloureuses et causer la perte de mobilité de millions de gens à travers le monde ; de multiples facteurs peuvent en être la cause, parmi lesquels on retrouve l'âge, l'obésité, la prédisposition génétique, les activités physiques et sportives, les traumatismes et les accidents.

Les substituts aux os, incluant les autogreffes, allogreffes et les matériaux synthétiques, sont les matières les plus implantées dans le monde, juste après la transfusion des produits sanguins¹⁴², ce qui illustre l'étendue du problème clinique. Comme l'obésité gagne du terrain sur la planète et que la population mondiale se fait vieillissante, c'est un champ d'intenses recherches et de développements cliniques.

Le cartilage est trouvé dans les articulations ; c'est un tissu qui ne contient ni vaisseau sanguin, ni nerf, et dont les mécanismes normaux de régénération tissulaire ne permettent pas la régénération du cartilage¹⁴³. Selon l'âge, le niveau d'activité et le degré de lésion du cartilage, les méthodes habituelles pour réduire la douleur ou tenter de réparer le cartilage sont appliquées, chacune ayant ses limitations et ses inconvénients, mais surtout toutes étant invasives. Les thérapies de régénération du cartilage sont limitées et les médecins sont souvent contraints d'attendre que la dégénération du cartilage atteigne le point où seul un remplacement partiel ou total de l'articulation constituera le traitement.

Les nouveaux traitements basés sur les thérapies cellulaires et le génie tissulaire ont gagné de l'importance dans le domaine orthopédique. Deux approches du génie tissulaire ont été développées pour permettre la régénération des cartilages lésés des articulations¹⁴⁴ :

¹⁴¹ CHITO-GEL est développé par LES LABORATOIRES PROMÉTHÉE (parfois appelé « PROMOTHÉE »); ces noms sont fictifs.

¹⁴² R.E.Horch, « Future perspectives in tissue engineering » (2006) 10:1 J. Cell. Mol. Med. 4.

¹⁴³ D. Nesic *et al.*, « Cartilage Tissue engineering for degenerative joint disease » (2006) 58 Advanced Drug Delivery Reviews 300, à la p.302.

¹⁴⁴ *Ibid.*, à la p. 305.

- 1- la reconstruction tissulaire *in vitro* au moyen d'un implant prêt à implanter qui sera transplanté à la lésion ; mais la complexité des interactions entre les cellules, la matrice et les facteurs impliqués font de la reproduction du cartilage *in vitro* un défi considérable ;
- 2- la préparation de cellules à injecter dans la patient, à la lésion, avec ou sans support, afin de permettre que la régénération s'exécute *in vivo* ; c'est l'approche choisie par LES LABORATOIRES PROMÉTHÉE, une compagnie biotechnologique qui a mis au point un produit appelé CHITO-GEL.

Description de CHITO-GEL et de la thérapie

CHITO-GEL est un produit fabriqué à partir du chitosan, un polymère naturel dérivé de la chitine, elle-même une composante que l'on retrouve dans la carapace de crustacés comme la crevette et le crabe. Le chitosan et la chitine possèdent des qualités qui les rendent particulièrement intéressants et utilisés dans de nombreuses applications industrielles et médicales¹⁴⁵ : ils sont biocompatibles (parfaitement compatibles avec les tissus vivants), non toxiques, biodégradables et ont des propriétés chimiques et biologiques exceptionnelles. Par exemple, le chitosan et la chitine ne sont pas solubles dans l'eau mais se transforment en produits solubles dans un acide dilué. CHITO-GEL est développé sous forme liquide; grâce aux propriétés chimiques particulières du chitosan, à la température du corps, le liquide se gélifie, c'est-à-dire qu'il prend de l'expansion pour devenir une structure en 3D, un support. CHITO-GEL renferme aussi du phosphate de glycérol (un phosphate naturel), des facteurs de croissance, d'autres substances qu'il n'est pas utile d'énumérer et le sang du patient à traiter¹⁴⁶.

Le traitement consiste d'abord à effectuer une chirurgie peu invasive appelée « microfracture » au site à régénérer (faire des trous dans l'os sous-jacent la lésion) ; cette technique orthoscopique permettra à la moelle osseuse (riche en cellules souches) de s'échapper. CHITO-GEL est ensuite injecté sous forme liquide à la région de la lésion et

¹⁴⁵ Pour une vulgarisation du chitosan et de la chitine, voir France Chitine, en ligne : <www.france-chitine.com> (date d'accès: 15 juillet 2008).

¹⁴⁶ Environ 3 centilitres de sang sont prélevés au moment de l'intervention chirurgicale lors de laquelle sera implanté l'instrument médical, et immédiatement réintroduits dans le patient avec le produit de sorte qu'il n'y ait aucune manipulation, ou une manipulation minimale tout au plus, de sang.

s'y gélifie. Lorsque la moelle osseuse entre en contact avec le liquide, un caillot se forme et les cellules souches de la moelle font leur travail. Le sang du patient et des facteurs de croissance ajoutés au produit permettent de favoriser la formation de plaquettes et facilitent la croissance du nouveau tissu. Le support étant biodégradable, il disparaîtra par lui-même au bout de quelque temps. Dans l'intervalle, les cellules s'y attachent¹⁴⁷, proliféreront, et remplaceront les tissus lésés par des tissus nouveaux, sains et vivants.

Avec CHITO-GEL, la régénération du cartilage a lieu dans le corps du patient (*in situ*) plutôt qu'en laboratoire (*in vitro*) et les interventions sur le patient se limitent à une chirurgie peu invasive (pour la microfracture et le prélèvement du sang), l'anesthésie locale et l'injection ; ces faits rendent le produit et sa thérapie intéressants à plusieurs égards.

Qualifions juridiquement CHITO-GEL : à quelle catégorie de produit thérapeutique appartient-il ? Faisons l'inventaire des possibilités. La substance injectée dans le corps du patient est un composé de différents produits biologiques : du chitosan¹⁴⁸ (un dérivé de l'animal), des facteurs de croissance et le sang du patient à traiter; de par sa nature, CHITO-GEL est une « drogue biologique ». Cependant, le chitosan est aussi un polymère biologique qui permet au produit sous forme liquide de se transformer en véritable structure 3D dans le corps du patient; par conséquent, CHITO-GEL constitue un instrument médical. Il apparaît très clairement que CHITO-GEL est un produit mixte.

C. La Politique sur les produits mixtes

La *Politique sur les produits mixte* se révèle être une composante de grande importance – voir essentielle – dans l'étude de la réglementation canadienne des nouvelles générations de produits thérapeutiques issus de la biotechnologie : ses dispositions énoncent la procédure à suivre pour déterminer la catégorie à laquelle appartient un produit

¹⁴⁷ Nous avons vu dans la partie préliminaire qu'en génie tissulaire, le support remplit une fonction essentielle : il permet l'ancrage et la prolifération de cellules, et de ce fait la formation de tissus en 3D.

¹⁴⁸ Le chitosan figure parmi les produits énumérés dans la *Liste de médicaments qui ont actuellement le statut de drogue nouvelle* de la DPT (révision de 1999). Cette liste, établie à l'attention des fabricants de produits médicaux, permet à ces derniers d'identifier les substances et formulations qui ont déjà été évaluées par DPT à la suite de demandes de mise en marché ou de promotion de produits médicaux mais dont l'efficacité et l'innocuité pour ces fins n'ont pas été établie, et qui sont considérées de « drogues nouvelles » au terme de la *Loi sur les aliments et drogues*; disponible en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/ndrugs_ndroque-fra.pdf> (date d'accès: 20 août 2008).

thérapeutique donné lorsqu'il répond à la définition de produit mixte (point 2), et permettent ainsi d'identifier la réglementation applicable en matière de mise en marché d'un PIGT (point 3). Commençons notre revue de la *Politique sur les produits mixtes* avec le contexte de son adoption et son intention (point 1).

1. Le contexte de l'adoption et l'intention de la *Politique sur les produits mixtes*

Peu importe que son produit thérapeutique appartienne à la catégorie des drogues, instruments médicaux¹⁴⁹ ou produits biologiques, un promoteur qui souhaite mettre en marché ses produits thérapeutiques au Canada doit détenir une autorisation de mise en marché délivrée par Santé Canada¹⁵⁰. Chaque catégorie de produit thérapeutique a son propre cadre réglementaire et son autorité réglementaire compétente; par conséquent, les exigences réglementaires de mise en marché varieront selon le produit (et dans le cas des instruments médicaux, selon le type d'instrument).

Puisque les exigences réglementaires varient selon le produit thérapeutique, la démarche de déterminer la qualification juridique d'un produit thérapeutique comme drogue, instrument médical ou produit biologique n'est pas purement théorique : la qualification juridique permettra d'identifier le cadre réglementaire applicable.

Lorsque nous avons abordé les définitions des différents types de produits thérapeutiques, nous avons relevé que la *Loi sur les aliments et drogues* exclut explicitement les drogues des instruments médicaux; si une drogue ne peut être un instrument médical en raison de l'exclusion contenue au paragraphe *in fine* de la définition de instrument médical, est-ce donc à dire que le produit thérapeutique sera alors soustrait au cadre réglementaire des instruments médicaux et assujetti à celui des drogues ?

Jusqu'en 1997, malgré la définition pourtant très claire d'un instrument médical, les promoteurs des produits qui combinent deux ou trois catégories de produits thérapeutiques devaient satisfaire les exigences de chacun des différents régimes de

¹⁴⁹ Sauf dans le cas des instruments médicaux de classe I.

¹⁵⁰ *Règlement sur les aliments et drogues*, supra note 81 art. C.08.002(i)(b) et C.08.0004(1)(a) et *Règlement sur les instruments médicaux*, supra note 94, art. 26.

réglementation concernés : la composante « drogue » (pharmaceutique ou biologique) d'un produit mixte était assujettie au *Règlement sur les aliments et drogues* et la composante « instrument médical » était assujettie au *Règlement sur les instruments médicaux*¹⁵¹. Le produit entier était ainsi assujetti à une double réglementation, ce qui constituait pour les promoteurs de tels produits un fardeau considérable¹⁵².

Pour ne pas dissuader les promoteurs d'offrir leurs produits thérapeutiques aux Canadiens et parce qu'on jugea que les risques associés à ces produits pouvaient être convenablement gérés à l'aide d'une seule réglementation¹⁵³, la DPT mit en place en 1997 la *Politique sur les produits mixtes* pour guider son personnel et les promoteurs dans la détermination du cadre réglementaire devant s'y appliquer.

Santé Canada choisit de ne pas faire des produits mixtes une nouvelle catégorie de produits thérapeutiques. La *Politique sur les produits mixtes* a pour objet d'assurer un accès rapide aux produits mixtes tout en veillant à ce que ces produits soient sûrs, efficaces et de haute qualité.

La *Politique sur les produits mixtes* s'applique à tous les produits mixtes qui correspondent à la définition établie et exclut de son application les produits mixtes dont les composantes matériel médical et médicament peuvent être utilisées séparément (par exemple, une trousse qui contient une seringue et de l'insuline séparément)¹⁵⁴. Cette précision est d'une importance majeure pour les promoteurs.

La *Politique sur les produits mixtes* permet une approche de guichet unique visant à assurer un système de traitement des présentations plus efficace¹⁵⁵. En d'autres mots, le promoteur s'adressera à une seule entité réglementaire qui sera le responsable principal de l'évaluation du produit et de l'examen de la demande; cette autorité veillera à obtenir la contribution et l'expertise des autres autorités pouvant être concernées par une

¹⁵¹ *Politique sur les produits mixtes*, supra note 140, art. 2(2).

¹⁵² *Ibid.*, art. 1.

¹⁵³ Peut-être aussi parce que la FDA qui avaient établi des règles semblables pour les produits mixtes sept ans plus tôt, soit en 1990.

¹⁵⁴ La *Politique sur les produits mixtes*, supra note 140, ne s'applique pas non plus aux produits mixtes dont la classification a déjà été établie, quoi que le DPT se réserve le droit de réclassifier les produits lorsque le maintien de la classification occasionne une application injuste ou déraisonnable de frais ou d'autres exigences réglementaires : *Politique sur les produits mixtes*, art. 3(3).

¹⁵⁵ *Ibid.*, art. 1.

composante secondaire du produit. Ainsi, plutôt que d'avoir à établir plusieurs contacts et déposer plusieurs documents (parfois les mêmes) auprès de multiples bureaux de Santé Canada, le promoteur n'aura contact qu'avec une seule autorité qui établira les contacts avec ses homologues responsables des autres catégories de produits.

2. La qualification juridique d'un produit mixte

La détermination de la catégorie de produit thérapeutique auquel le produit mixte sera réputé appartenir et donc la détermination de l'identité de l'autorité réglementaire principale et du régime réglementaire approprié, tient compte du « principal mécanisme d'action » qui permet à un produit thérapeutique d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but visé. Selon le résultat, le produit complet sera ensuite réglementé sous le régime approprié, celui du *Règlement sur les aliments et drogues* ou du *Règlement sur les instruments médicaux* et étudié par la direction ou le bureau de Santé Canada concerné¹⁵⁶.

Si le principal mécanisme d'action qui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but visé est de nature pharmacologique, immunologique ou métabolique, le produit mixte est assujéti au *Règlement sur les aliments et drogues*, sauf si cette action s'exerce *in vitro*, sans réintroduction chez le patient d'une substance cellulaire modifiée, auquel cas il est assujéti au *Règlement sur les instruments médicaux*. Si le principal mécanisme d'action qui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but visé n'est pas de nature pharmacologique, immunologique ou métabolique, mais peut être assisté dans l'exercice de cet effet ou l'atteinte de ce but par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, le produit mixte est assujéti au *Règlement sur les instruments médicaux*.¹⁵⁷

La Politique définit de la façon suivante les natures pharmacologique, immunologique ou métabolique¹⁵⁸ :

¹⁵⁶ *Ibid.*, art. 2(2), 2(3) et 5(1).

¹⁵⁷ *Ibid.*, art. 5(2) et (3). Cela signifie que les frais payables pour les médicaments en vertu de la réglementation sur les médicaments s'appliqueront si le produit mixte est classifié médicament; de la même manière, les frais payables pour les instruments médicaux en vertu de la réglementation sur les instruments médicaux s'appliqueront si on est en présence d'un instrument médical, *ibid.*, art. 6(12) et (13).

¹⁵⁸ *Ibid.*, art. 4.

« **Immunologique** : Se dit d'une action sur le corps ou dans le corps, provenant de la stimulation ou de la mobilisation de cellules ou de produits intervenant dans une réaction immunitaire spécifique. »

« **Métabolique** : Se dit d'une action entraînant une altération des processus chimiques normaux qui participent à une fonction normale de l'organisme et sont disponibles pour cette fonction. Le fait qu'un produit soit lui-même métabolisé ne signifie pas qu'il exerce son action principale par des moyens métaboliques. »

« **Pharmacologique** : Se dit d'une interaction entre les molécules de la substance en cause et un constituant cellulaire, habituellement désigné comme étant un récepteur, qui provoque une réaction directe ou bloque la réaction à un autre agent; pour les fins de cette politique, elle inclut l'activité anti-infectieuse. »

Malgré les balises établies, la classification d'un produit mixte n'est pas une chose simple et évidente. Pour faciliter les promoteurs dans la détermination de la bonne catégorie, on s'est prêté à un exercice de catégorisation de plusieurs produits mixtes, mais aussi de produits non mixtes dont la classification en tant que drogue ou instrument médical était difficile à déterminer. Ainsi, le Comité de classification des produits thérapeutiques (« CCPT »)¹⁵⁹ établit en 1998 une liste (révisée en 1999) classant certains types de produits mixtes¹⁶⁰. Cette liste n'est pas exhaustive en raison notamment de la complexité et du caractère particulier des produits mixtes. Elle doit servir uniquement d'indication pour déterminer le statut des produits mixtes. Les promoteurs de produits mixtes doivent se référer aux listes qui déterminent d'avance à quelle catégorie leur produit mixte appartient.

Ainsi, selon la liste, sont classés comme étant des médicaments les produits mixtes tels les patchs transdermiques, implants, pansements, produits dentaires, servant à ou dont le but premier est de libérer un médicament et les seringues pré-remplies. Seront classés comme étant des matériels médicaux les matériels enrobés ou imprégnés de médicament, tels que cathéters, capteurs de dérivation ou sondes de stimulateur cardiaque, les

¹⁵⁹ Le CCTP est un « Comité constitué par le directeur général de la Direction des produits thérapeutiques pour élaborer, gérer et évaluer des politiques, procédures et lignes directrices relatives à la classification et à l'examen de produits thérapeutiques en tant que médicaments, matériels thérapeutiques ou produits mixtes, et en recommander l'approbation, ainsi que pour évaluer les présentations de produits mixtes qui lui sont soumises et déterminer la classification et le mécanisme d'examen qui conviennent » : *Ibid.*, art. 4.

¹⁶⁰ *Ibid.*, art. 6(14); Santé Canada, *Décisions relatives aux produits mixtes médicaments/matériels médicaux*, établie le 20 octobre 1998, révisée le 7 juin 1999, en ligne : < http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/combo_mixte_dec_pol_f.pdf >. Mentionnons qu'aucune mise à jour de cette liste après 1999 ne figure sur le site Internet de Santé Canada.

pansements et barrières chirurgicales contenant un agent antimicrobien ou dont le but premier est de servir de barrière contre les pathogènes, les produits nouveaux de comblement osseux, par exemple une matrice de collagène contenant de la protéine osseuse morphogénique, du collagène injectable, et du matériel pour le traitement photodynamique *ex vivo* de cellules.

Cette liste prévoit également qu'il y a deux types de produits mixtes auxquels aucun des deux règlements ne s'applique : les solutions de conservation des organes et les tissus ayant fait l'objet d'une manipulation minimale¹⁶¹.

Une classification adéquate, dès le départ, d'un produit thérapeutique est essentielle afin de ne pas perdre de temps et d'argent dans une série d'études non nécessaires. C'est pourquoi les fabricants sont encouragés à présenter brièvement leur produit à Santé Canada pour les besoins de la classification du produit, en particulier lorsque le produit fait appel à une nouvelle technologie ou lorsqu'il contient une nouvelle substance active. Il peut arriver que la classification du produit ne fasse aucun doute, auquel cas, la rencontre se limitera à présenter le produit à Santé Canada¹⁶². Une rencontre très tôt dans le processus de développement du produit, c'est-à-dire des années avant même la première demande d'essais chez l'humain, permettra d'orienter le produit, son développement et les étapes réglementaires subséquentes en conséquence, ce qui se traduira par une commercialisation plus rapide et à moindre coûts.

Selon la *Politique sur les produits mixtes*, le promoteur d'un produit mixte devra soumettre une demande en vue de faire classer son produit, soit à la DPT, soit à la DPBTG, selon qu'il est d'avis que son produit répond aux critères énoncés dans la *Politique sur les produits mixtes* pour classer son produit « médicament » ou « instrument médical »¹⁶³.

¹⁶¹ *Ibid.*

¹⁶² Il s'agit des rencontres préalables. Elles ont pour objectifs : (1) pour le personnel de Santé Canada responsable de l'évaluation du produit : permettre de connaître la présentation à venir avant de la recevoir, préparer un forum visant à discuter des données afin de faciliter l'évaluation, et affecter des ressources en prévision de la réception de la présentation; (2) pour le promoteur : révéler les questions ou les problèmes majeurs non résolus et déterminer si les études auxquelles le promoteur se fie sont appropriées et bien contrôlées quant à l'établissement de l'efficacité de la drogue, et discuter en détail de la présentation et obtenir de directives relativement à tout aspect douteux compte tenu de l'expérience et de exigences réglementaires.

¹⁶³ *Politique sur les produits mixtes*, *supra* note 140, art. 6(1).

La demande de classification peut être faite avant la soumission d'une présentation par le promoteur visant la vente du produit au Canada ou visant des essais expérimentaux du produit au Canada¹⁶⁴. La demande, qui doit être écrite, doit fournir le nom du produit et y indiquer les composantes médicament et matériel médical, résumer les données pertinentes qui décrivent le mécanisme d'action de chaque composante et l'effet principal allégué et le but visé du produit, et notamment la composition, le plan de l'étude, les mesures d'efficacité en ce qui a trait aux études structurales, pharmacologiques, métaboliques, immunologiques et « d'absorption / distribution / métabolisme / excrétion » effectuées, les études toxicologiques, et autres¹⁶⁵. Si la présentation à l'égard de laquelle une décision de classification doit être prise n'est pas accompagnée d'une demande de classification et d'un résumé, le bureau de réception émettra un avis d'insuffisance lors de l'examen préliminaire¹⁶⁶.

Le promoteur est tenu d'attester, dans la demande ou la présentation pour l'obtention d'un permis, l'avis de conformité que la composante secondaire d'un produit mixte répond à des normes acceptables d'innocuité, d'efficacité et de qualité, ou le numéro d'identification numérique de drogue, selon le cas¹⁶⁷.

L'examen des présentations des produits mixtes se fait en fonction de l'expertise requise pour évaluer le profil de risques et avantages des produits. Il peut être entrepris par un bureau ou une équipe d'examineurs représentant plus d'un bureau¹⁶⁸. Au cours de la période d'examen, des renseignements supplémentaires pourront être demandés pour corroborer l'innocuité, l'efficacité ou la qualité de l'une ou l'autre des composantes du produit mixte¹⁶⁹. Lorsqu'on effectue un examen conjoint d'un produit mixte et que le produit est jugé conforme à la réglementation pertinente, l'avis de conformité est signé par le directeur général du Programme des produits thérapeutiques (« PPT »)¹⁷⁰.

La classification est confirmée à la lumière des critères énumérés dans la *Politique sur les produits mixtes*¹⁷¹. Le bureau qui reçoit la demande consulte les autres bureaux concernés

¹⁶⁴ *Ibid.*, art. 6(1).

¹⁶⁵ *Ibid.*, art. 6(2).

¹⁶⁶ *Ibid.*, art. 6(3).

¹⁶⁷ *Ibid.*, art. 6(8).

¹⁶⁸ *Ibid.*, art. 6(9).

¹⁶⁹ *Ibid.*, art. 6(10).

¹⁷⁰ *Ibid.*, art. 6(11).

¹⁷¹ *Ibid.*, art. 6(4).

et, lorsqu'une décision ne peut être prise ou que les bureaux ne s'entendent pas sur la classification, la présentation est renvoyée devant le CCPT, qui classe le produit et avise le promoteur de la décision dans les 30 jours suivant la réception de la présentation du bureau de réception¹⁷². Le CCPT peut demander au promoteur de fournir d'autres renseignements au sujet de la présentation et il peut l'inviter à faire un exposé pour faciliter ses délibérations¹⁷³. Si le promoteur souhaite demander une révision de la décision du CCPT, il doit envoyer au directeur général une lettre l'avisant de son intention dans les 30 jours suivant la réception de l'avis de décision du CCPT. La demande de révision sera traitée conformément à la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Révision des décisions finales sur les présentations de drogues pour usage humain*¹⁷⁴.

La DPT tiendra une liste des produits que le CCPT considère comme assujettis au *Règlement sur les aliments et drogues* ou au *Règlement sur les instruments médicaux*, pour la gouverne des promoteurs et du personnel de la Direction¹⁷⁵.

Une classification effectuée pour des essais expérimentaux peut changer pendant l'étape de l'examen d'une présentation, en fonction des nouveaux renseignements qui sont ajoutés dans la présentation¹⁷⁶.

L'exemple de CHITO-GEL

Rappelons les faits suivants : la substance injectée dans le corps du patient est un composé de chitosan et du sang qui se gélifie dans le corps humain et s'y accrocheront les cellules qui permettront la régénération du cartilage. Le sang est un produit biologique. Le chitosan est un produit dérivé de l'animal qui figure parmi les produits énumérés dans la liste des médicaments qui ont le statut de drogue nouvelle, mais c'est aussi un

¹⁷² *Ibid.*, art. 6(4) et (5).

¹⁷³ *Ibid.*, art. 6(6).

¹⁷⁴ *Ibid.*, art. 6(7). Santé Canada, Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux, *Révision des décisions finales sur les présentations de drogues pour usage humain*, Canada, 2005, en ligne: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/decisions_hum_drug_drogue-fra.pdf> (date d'accès: 20 août 2008).

¹⁷⁵ *Politique sur les produits mixtes*, supra note 140, art. 6(14). La liste est connue sous le nom de *Décisions relatives aux produits mixtes médicaments / matériels médicaux* et fait l'objet des discussions du point suivant.

¹⁷⁶ *Ibid.*, art. 6(15).

polymère biologique. Par sa nature, le CHITO-GEL est une drogue biologique; par son principal mécanisme d'action, CHITO-GEL est un instrument médical.

Dans le doute, rapportons-nous à la liste des décisions relatives aux produits mixtes du CCPT. Si CHITO-GEL est le premier produit dans son genre présenté à Santé Canada, son promoteur PROMÉTHÉE n'a pas d'autre choix que d'extrapoler et de suggérer une désignation à Santé Canada, justification à l'appui. La classification préétablie classe « les implants dont le 1^{er} but est de libérer un médicament » parmi les drogues et « le collagène injectable » parmi les instruments médicaux. CHITO-GEL étant à la fois un implant dont le but premier est de libérer un médicament et un produit injectable de nature semblable au collagène, la classification pré-établie du CCPT soulève un dilemme qui nécessite le dépôt d'une demande de classification.

Comme l'établit la *Politique sur les produits mixtes*, il revient au promoteur d'établir la classification de son produit, mais cette classification doit être acceptée par Santé Canada; cette acceptation ne sera accordée que si Santé Canada est satisfaite de la justification, étoffée, qui lui aura été soumise par le promoteur.

Les spécialistes des affaires réglementaires mandatés par les promoteurs de produits mixtes pour les assister dans leurs démarches d'obtention d'autorisation (d'essais chez l'humain ou de mise en marché) se disent, de façon générale, satisfaits de l'accessibilité du personnel de Santé Canada. Les représentants de PROMÉTHÉE ont rencontré le personnel de Santé Canada afin de leur présenter CHITO-GEL et d'échanger sur sa classification éventuelle. PROMÉTHÉE a déposé une demande en vue de faire classer CHITO-GEL comme un instrument médical, en s'appuyant sur l'effet mécanique que produit CHITO-GEL (plutôt que pharmacologique, immunologique ou métabolique), et Santé Canada a accepté la classification proposée.

Il est à noter que la classification n'est jamais permanente et que Santé Canada se réserve le droit de reclasser un produit mixte lorsque le maintien de la classification déjà établie occasionne une application injuste ou déraisonnable des frais ou d'autres exigences réglementaires¹⁷⁷.

¹⁷⁷ *Ibid.*, art. 3(3).

3. La réglementation applicable en matière de mise en marché d'un PIGT

Comme la composante principale et la composante secondaire sont vendues ensemble en un produit final unique, un produit mixte est exempté de la double réglementation. Cependant, même si un produit mixte est assujéti à un seul cadre réglementaire (celui de la composante principale), la composante secondaire doit répondre à des normes acceptables d'innocuité, d'efficacité et de qualité. Comment cela se traduit-il dans la pratique ?¹⁷⁸ Malheureusement, c'est ici que s'arrête l'expérience de PROMÉTHÉE et de CHITO-GEL dont le parcours réglementaire ne fait que commencer. Pour trouver la réponse (ou un début de réponse), il ne nous reste plus qu'à extrapoler à partir de précédents pour lesquels l'information est disponible.

Également classifié instrument médical (composante principale) et produit biologique contenant notamment un produit dérivé de l'animal (composante secondaire), Apligraf®, un PIGT dont la description figure à l'Annexe 1 de notre étude, a été approuvé pour mise en marché au Canada en avril 1997, soit deux mois avant l'approbation de la *Politique sur les produits mixtes* en juin 1997¹⁷⁹. La démarche de Santé Canada fut alors d'évaluer le produit entier selon les critères d'évaluation applicables aux demandes d'homologation des instruments médicaux de classe IV et selon les critères applicables aux produits biologiques en matière de fabrication, de transport et de péremption des produits¹⁸⁰. On peut raisonnablement croire que cette démarche de Santé Canada avec Apligraf® sera sensiblement la même à l'égard de CHITO-GEL, quoi que Santé Canada tienne une ligne de pensée clairement exprimée à l'effet que son approche réglementaire en matière de produits mixtes soit celle de traiter chaque demande et chaque produit au cas par cas.

¹⁷⁸ « Difficilement » nous ont dit assez unanimement les professionnels des affaires réglementaires qui ont eu la gentillesse de bien vouloir partager leurs expériences en matière de procédures réglementaires de produits mixtes. Une fois le produit mixte classifié « instrument médical » ou « produit biologique », on pourrait croire qu'il suffit au promoteur de suivre tout simplement les règles édictées, à savoir les énoncés contenus à la *Politique sur les produits mixtes* qui guide les promoteurs de produits mixtes. Bien que les principes théoriques soient simples et clairs, il en va autrement de leur mise en application du fait que ceci soit nouveau pour tout le monde, pour l'industrie comme pour Santé Canada.

¹⁷⁹ On peut raisonnablement croire que Santé Canada a mis sur papier ses pratiques du moment avec la *Politique sur les produits mixtes*.

¹⁸⁰ Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS), *Le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et l'utilisation optimale d'Apligraf®*. (AÉTMIS 00-5 RF). Montréal, 2000, xiv-134 p., en ligne: <<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=f06feb8a8d23288916d0d5709a7fd792>> (date d'accès: 20 août 2008).

En ayant à l'esprit un PIGT semblable à CHITO-GEL, nous nous sommes prêtés au jeu d'établir hypothétiquement la réglementation applicable en matière de mise en marché d'un pareil PIGT. L'exercice, qui fut pénible et long vu l'absence de direction claire de Santé Canada, a au moins eu le mérite de nous faire prendre conscience de la nature problématique des instruments réglementaires actuellement en place.

Nous verrons dans un certain degré de détail les règles de la composante principale « instrument médical » (point a), puis dans une moindre mesure (puisque c'est là que se trouvent les incertitudes) la composante secondaire « drogue biologique » (point b).

a) La composante principale – instrument médical

D'entrée de jeu, vu l'approche de guichet unique mise en place par la *Politique des produits mixtes*, le BIM hérite de la responsabilité des demandes concernant les produits mixtes catégorisés « instrument médicaux ». Le BIM sollicitera l'expertise de la DBGTG lorsque la composante secondaire est une drogue biologique afin d'assurer aux patients un produit thérapeutique sûr, efficace et de qualité.

Au Canada, tous les instruments médicaux doivent respecter les dispositions pertinentes de la *Loi sur les aliments et drogues* (les articles 3 et 19 à 21) ainsi que les dispositions prévues au *Règlement sur les instruments médicaux*. Il est interdit de vendre un instrument qui, même lorsque employé conformément au mode d'emploi ou dans des conditions normales ou habituelles, peut porter atteinte à la santé de son acheteur ou de son usager¹⁸¹.

Approche par niveau, selon le risque

Le régime des instruments médicaux suit une approche par niveaux. Le *Règlement sur les instruments médicaux* répartit les instruments médicaux en quatre classes (I, II, III ou IV) selon le risque associé à leur utilisation, la classe I étant celle qui présente le niveau de risque le plus faible et la classe IV, le niveau de risque le plus élevé¹⁸². Comme les instruments médicaux n'entraînent pas tous les mêmes risques, le degré de

¹⁸¹ *Loi sur les aliments et drogues*, supra note 79 art. 19.

¹⁸² *Règlement sur les instruments médicaux*, supra note 94 art. 6.

réglementation imposé à un instrument médical variera en fonction des risques qu'il présente : à mesure que le risque augmente, le nombre de données requises pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'un instrument augmente aussi¹⁸³. Le risque est déterminé notamment en fonction de l'importance de l'effraction, de la durée du contact avec le patient, des dangers liés à la transmission d'énergie et des conséquences pour le patient en cas de défaillance ou de bris de l'instrument.

La classification d'un instrument médical est déterminée par le fabricant, selon les règles prévues dans l'Annexe 1 du *Règlement sur les instruments médicaux*. Pour que les fabricants puissent établir une classification de leurs instruments, la DPT a publié des documents qui peuvent leur être utiles, parmi ceux-ci, un index de mots-clés pour aider les fabricants à vérifier la classification des matériels médicaux¹⁸⁴, un document d'orientation sur le système de classification des instruments diagnostiques *in vitro*¹⁸⁵, ainsi qu'une base de données contenant les instruments médicaux les plus courants et leur classe respective pour référence¹⁸⁶. En effet, la DPT consigne sur son site Web toutes les licences qui ont été émises pour les matériels médicaux de classe II, III et IV; par conséquent, les promoteurs peuvent déterminer dans quelle classe se situe leur produit en le comparant à des matériels similaires ou aux matériels des concurrents. Lorsque deux classes semblent concernées par le même instrument, c'est la classe au risque le plus élevé qui trouvera application¹⁸⁷.

¹⁸³ Les instruments de classe I présentent le risque potentiel le plus faible et ne nécessitent pas d'homologation mais les fabricants doivent veiller à ce que la conception et la fabrication de ces matériels assurent leur sûreté, conformément au *Règlement sur les instruments médicaux*; pour les instruments de classe II, le fabricant doit fournir une attestation de l'innocuité et de l'efficacité de son produit; quant aux instruments de classe III ou IV, puisqu'ils présentent un risque potentiel plus élevé, ils doivent faire l'objet d'un examen réglementaire approfondi et rigoureux avant qu'ils ne soient homologués pour leur commercialisation.

¹⁸⁴ Santé Canada, *Index de mots-clés pour aider les fabricants à vérifier la classification des matériels médicaux*, 12 septembre 2006, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/keyword_motscles2_f.pdf>.

¹⁸⁵ Santé Canada, *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque (Ébauche)*, 4 mai 1998, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risk5_f.pdf> (date d'accès 24 juin 2008).

¹⁸⁶ MDALL, en ligne : <<http://www.mdall.ca/>> est la base de données de Santé Canada qui contient l'information relative aux instruments médicaux actuellement homologués pour la vente au Canada, ou qui ont été homologués dans le passé. Cette base de données a été conçue pour les travailleurs de la santé qui envisagent l'achat d'un instrument médical de classe II, III ou IV, pour les aider à vérifier que le fabricant détient une homologation en vigueur pour l'instrument médical. La base de données indique le statut de l'homologation; cette dernière peut être suspendue par Santé Canada, annulée lors du renouvellement annuel ou retirée par le fabricant.

¹⁸⁷ *Règlement sur les instruments médicaux*, supra note 94 art. 7.

Pour savoir à quelle classe appartient le produit mixte « instrument-biologique » de notre jeu hypothétique fabriqué à partir de dérivés d'animaux, il faut se rapporter à la 2^e partie de l'Annexe 1 du *Règlement sur les instruments médicaux*. Sa règle 14 nous indique :

« (1) Sous réserve du paragraphe (2), les instruments médicaux ci-après sont classés dans la classe IV :

a) les instruments qui sont fabriqués avec des cellules ou des tissus, humains ou animaux, ou avec leurs dérivés, ou ceux qui contiennent de tels tissus, cellules ou dérivés;

b) les instruments qui sont fabriqués avec un produit élaboré au moyen de la technologie de recombinaison de l'ADN, ou ceux qui contiennent un tel produit.

(2) Ils sont classés dans la classe I s'ils sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte. » [notre souligné]

Il apparaît clair à la lumière du paragraphe 1a) de la règle 14 que notre PIGT hypothétique est un instrument médical de classe IV, c'est-à-dire la classe d'instrument à laquelle sont associés les plus grands risques. Il est très probable que tous les PIGT, vu leurs caractéristiques spécifiques, soient toujours des instruments médicaux de classe IV. Pour les fins de notre jeu hypothétique, nous nous limiterons aux règles applicables aux instruments médicaux de la classe IV¹⁸⁸.

Notre promoteur fictif devra veiller à ce que notre PIGT fictif satisfasse aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité prévues aux articles 10 à 20 du *Règlement sur les instruments médicaux*¹⁸⁹ et il devra conserver des « preuves tangibles » permettant d'établir que l'instrument satisfait ces exigences¹⁹⁰, c'est-à-dire des informations dont la véracité peut être démontrée, fondée sur des faits obtenus par observation, mesurage, essai ou autres moyens¹⁹¹.

Dans le but d'assurer la sécurité et l'efficacité des instruments vendus et importés au Canada, la Partie 1 du *Règlement sur les instruments médicaux* interdit la vente d'un

¹⁸⁸ Nous n'aborderons pas non plus les règles applicables aux instruments diagnostiques *in vitro* puisqu'elles ne concernent pas notre cas.

¹⁸⁹ Conformément à la définition de l'expression « exigences en matière de sûreté et d'efficacité » prévue à l'article 1 du *Règlement sur les instruments médicaux*, *supra* note 94.

¹⁹⁰ *Ibid.*, art. 9.

¹⁹¹ « Preuve tangible » est défini comme étant de l'information dont la véracité peut être démontrée, fondée sur des faits obtenus par observation, mesurage, essai ou autres moyens, selon la définition figurant à l'article 2.19 de la norme ISO 8402:1994 de l'Organisation internationale de normalisation, intitulée *Management de la qualité et assurance de la qualité — Vocabulaire*, avec ses modifications successives : *Règlement sur les instruments médicaux*, *supra* note 94 art. 1.

instrument médical de classe IV sans l'obtention préalable, par le fabricant, d'une homologation pour cet instrument¹⁹². Pour obtenir cette homologation, il faut présenter des preuves satisfaisantes de sûreté et d'efficacité. Or, pour pouvoir entreprendre des démarches menant à l'obtention de telles preuves, il faut détenir l'autorisation préalable de faire des essais expérimentaux (le pendant des « essais cliniques » chez les drogues).

Demande d'essais expérimentaux sur des sujets humains

Les essais expérimentaux avec les sujets humains font l'objet de la Partie 3 du *Règlement sur les instruments médicaux*. Il est interdit d'importer ou de vendre un instrument médical de classe IV à des fins d'essais expérimentaux sauf si une autorisation a été délivrée conformément aux conditions stipulées au *Règlement sur les instruments médicaux*¹⁹³. Pour obtenir cette autorisation, le promoteur doit d'abord déposer une demande écrite et présenter des preuves suffisantes qu'il n'y aura pas de risque grave (lesquelles auront été collectées notamment dans le cadre d'essais sur des systèmes non humains, sur les animaux par exemple), que les intérêts dans l'essai ne sont pas contraires à ceux du patient et que les objectifs de l'essai seront réalisables¹⁹⁴.

Santé Canada a établi des documents d'orientation à l'attention de l'industrie, parmi ceux-ci *Élaboration d'une demande d'essai expérimental – Instrument médicaux*¹⁹⁵ qui aide les promoteurs à organiser et à présenter une demande d'autorisation relative à un essai expérimental pour les instruments médicaux sur des sujets humains.

L'autorisation délivrée sera valide seulement en regard des informations qu'elle précise, à savoir le nom des chercheurs compétents à qui l'instrument peut être vendu, le type de diagnostic ou de traitement pour lequel l'instrument peut être vendu, le nombre d'unités de l'instrument qui peuvent être vendues et le protocole régissant l'essai expérimental.

¹⁹² *Ibid.*, art. 26. Ajoutons qu'il est pareillement interdit de faire de la publicité à l'égard d'un instrument médical de classe IV en vue d'en faire la vente si cet instrument n'est pas homologué : article 27 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

¹⁹³ *Ibid.*, art. 80 à 83 et 86.

¹⁹⁴ *Ibid.*, art. 83(1). Lorsqu'il s'agit d'un instrument médical (qui n'est pas *in vitro*) de classe IV, cette demande doit être appuyée des informations et documents visés à l'article 81 et de tout autre renseignement que le BIM peut demander : *Ibid.*, art. 82(b), 84 et 85.

¹⁹⁵ Santé Canada, *Élaboration d'une demande d'essai expérimental – Instrument médicaux*, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/test_md3_im3-fra.pdf>.

Précisons qu'il est aussi interdit de faire la publicité d'un instrument médical qui fait l'objet d'un essai expérimental sauf si l'autorisation en vertu de l'article 83(1) est délivrée et que cette publicité précise clairement le fait que l'instrument fait l'objet d'un essai expérimental et le but de celui-ci¹⁹⁶.

Finalement, précisons que les exigences contenues dans la Partie 1 du *Règlement sur les instruments médicaux* se rapportant aux registres de distribution, aux plaintes, aux rapports d'incidents obligatoires, aux rappels et à l'enregistrement des implants prévus aux articles 52 à 68 s'appliquent¹⁹⁷.

Demande d'homologation d'un instrument médical

Il est interdit d'importer ou de vendre un instrument médical de classe IV sauf si le promoteur est titulaire d'une homologation à l'égard de cet instrument¹⁹⁸ et qu'il est accompagné d'une étiquette qui porte les renseignements prescrits, en français et en anglais, au sujet du promoteur et de l'instrument¹⁹⁹. Il est également interdit de faire de la publicité d'un instrument médical de classe IV en vue de la vente sauf si le promoteur est titulaire d'une homologation²⁰⁰. La demande d'homologation d'un instrument médical est présentée par le promoteur par écrit en la forme prescrite et elle contient les informations et renseignements contenues à l'article 32(1) du *Règlement sur les instruments médicaux*; lorsqu'il s'agit d'un instrument de classe IV qui n'est pas un instrument diagnostic *in vitro*, la demande doit au surplus contenir les informations et renseignements contenues à l'article 32(4) du *Règlement sur les instruments médicaux* et de tout autre renseignement que le BIM peut demander²⁰¹.

Ces exigences doivent être regroupées en huit chapitres : les renseignements généraux, l'évaluation des risques, le plan qualité, les renseignements détaillés portant sur

¹⁹⁶ *Règlement sur les instruments médicaux*, supra note 94 art. 87.

¹⁹⁷ *Ibid.*, art. 88.

¹⁹⁸ *Ibid.*, art. 26.

¹⁹⁹ *Ibid.*, art. 21-23.

²⁰⁰ *Ibid.*, art. 27. Précisons qu'il faut au surplus que cette publicité ne se fasse que par catalogue et qu'elle contient, lisiblement et bien en vue, un avertissement à l'effet que les instruments peuvent ne pas avoir été homologués conformément à la législation canadienne.

²⁰¹ *Ibid.*, art. 35(1). Au cours de l'examen de la demande, le BIM peut aussi demander un échantillon de l'instrument médical : *Ibid.*, art. 35(2).

l'instrument, les études de sûreté et d'efficacité, les instruments contenant des biomatériaux, l'étiquette et les exigences du système qualité²⁰².

Pour aider les promoteurs dans leurs démarches, la DPT a établi des documents de référence, parmi ceux-ci la nouvelle ligne directrice *Comment remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*²⁰³. Le formulaire de demande d'homologation varie selon la classe de l'instrument; ainsi, un instrument médical de classe IV devra faire l'objet du formulaire correspondant qui s'intitule *Nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical de classe IV*. Le document d'orientation intitulé *Préparation d'un document d'examen de pré-commercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*²⁰⁴ contient les renseignements exigés pour compléter la demande.

Mentionnons que la DPT a développé un document d'information intitulé *Gestion des demandes d'homologation d'instruments médicaux et d'autorisation d'essais expérimentaux*²⁰⁵ visant à informer les promoteurs de la manière dont le BIM traite les demandes d'autorisation des essais expérimentaux et des demandes d'homologation des instruments médicaux présentées conformément au Règlement sur les instruments médicaux; il peut être judicieux pour un promoteur de le consulter pour bien comprendre le fonctionnement du processus.

S'il détermine que l'instrument médical faisant l'objet de la demande d'homologation satisfait aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité, le BIM délivre une

²⁰² Tous les instruments médicaux de classe IV doivent être fabriqués selon les principes du système qualité. L'évaluation doit être réalisée par des registraires indépendants accrédités par le Conseil canadien des normes et reconnus par celui-ci et par Santé Canada en vertu du Système canadien d'évaluation de la conformité des matériels médicaux.

²⁰³ Santé Canada, *Ligne Directrice – Comment remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*, 1er mai 2008; cette ligne directrice remplace la *Directive sur la façon de remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical v.4*, en vigueur depuis le 6 janvier 1999, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/md_gd_licapp_im_ld_demhom-fra.pdf> (site visité le 24 juin 2008).

²⁰⁴ Santé Canada, *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*, v.2, 23 octobre 1998, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/prmkt2_precomm2-fra.pdf> (site visité le 24 juin 2008). Le but de ce document d'orientation est de servir à la préparation des demandes d'homologation des instruments médicaux de classe III et IV, ainsi que des demandes de modification d'homologation d'instruments médicaux; il fournit les détails concernant les exigences scientifiques et médicales en vue de l'homologation de ces instruments.

²⁰⁵ Direction des produits thérapeutiques, *Gestion des demandes d'homologation d'instruments médicaux et d'autorisation d'essais expérimentaux*, 27 mars 2001, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/mdlapp_demhim_pol-fra.pdf> (page consulté le 20 août 2008).

homologation à l'égard de l'instrument. Cette homologation peut être assortie de conditions concernant : a) les essais à effectuer à l'égard de l'instrument pour veiller à ce que celui-ci satisfasse toujours aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité; b) l'obligation de soumettre le protocole d'essai et les résultats de ces essais²⁰⁶. Le ministre peut modifier les conditions de l'homologation pour tenir compte de tout fait nouveau concernant l'instrument²⁰⁷. Le titulaire de l'homologation doit se conformer aux conditions de l'homologation²⁰⁸ sans quoi elle peut être suspendue²⁰⁹.

b) La composante secondaire – composante biologique d'un instrument médical

Il est très difficile d'établir avec précision, de la façon dont nous l'avons fait pour la composante principale dans les pages précédentes, le détail de ce qui doit être accompli par le promoteur pour la composante secondaire, malgré des discussions avec des professionnels des affaires réglementaires et le personnel de Santé Canada. La raison est fort simple : la procédure pour le genre de produit qui nous occupe n'est tout simplement pas établie de façon nette, chaque cas est un cas d'espèce.

Le produit mixte qui nous occupe est une combinaison de deux produits et il n'est pas envisagé que la composante biologique serve seule, c'est une composante essentielle et entière du produit final; par conséquent, aucune demande d'essais cliniques sous le régime des drogues ne sera demandé à son égard, mais plutôt une demande d'essai expérimental en vertu du régime des instruments médicaux pour le produit entier. Traiter le produit mixte en deux produits, donc soumettre le produit aux 2 régimes viderait la *Politique sur les produits mixtes* de tout sens.

Que le produit mixte soit assujéti à l'un ou l'autre des règlements, tout ce qui importe est que les composantes principale et secondaire répondent aux normes acceptables

²⁰⁶ *Règlement sur les instruments médicaux*, supra note 94, art. 32(3).

²⁰⁷ *Ibid.*, art. 32(3).

²⁰⁸ *Ibid.*, art. 32(4).

²⁰⁹ *Ibid.*, art. 40(1)(c). Bien que ce ne soit pas l'objet de nos propos, précisons qu'il existe plusieurs autres motifs pouvant donner ouverture à la suspension d'une homologation tel que le prévoit l'article 40 du *Règlement sur les instruments médicaux*, au nombre desquels figurent le fait d'avoir fait une déclaration fautive ou trompeuse dans la demande d'homologation, le fait d'enfreindre le *Règlement sur les instruments médicaux* ou la *Loi sur les aliments et drogues*, le fait pour l'instrument de ne plus satisfaire aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité, etc.

d'innocuité, d'efficacité et de qualité²¹⁰. Le promoteur d'un PIGT semblable à CHITO-GEL devra s'attendre à ce que la portion biologique du produit soit évaluée par Santé Canada quant à sa fabrication, son transport et à la date de péremption²¹¹.

Le titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*, « Bonnes pratiques de fabrication », comme son titre l'indique, entend contrôler toutes les activités reliées à la production d'une drogue, c'est-à-dire la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse et la distribution. Il y est donc prévu des règles concernant les locaux, l'équipement, le personnel, l'hygiène et le contrôle de la qualité. Cette partie du règlement est complétée par les *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication*²¹² lesquelles précisent, dans les moindres détails, toutes les pratiques auxquelles doivent se conformer les promoteurs, et par une annexe supplémentaire. Les *Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des drogues visées à l'annexe D - Partie 1 - Drogues biologiques*²¹³ viendront compléter le tout.

Lorsque les instruments médicaux contiennent des cellules ou tissus animaux ou leurs dérivés (il s'agit forcément d'instruments de classe IV), il faut au surplus respecter les règles établies en la matière. À cet égard, un promoteur devra se rapporter aux lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés²¹⁴ qui énoncent les critères minima devant être satisfaits pour établir la sûreté biologique d'instruments qui contiennent du matériel animal non humain utilisé dans la fabrication de l'instrument médical. Les lignes directrices décrivent les exigences additionnelles de sûreté sur les

²¹⁰ *Politique sur les produits mixtes*, supra note 140, art. 5(4).

²¹¹ C'est la démarche qui fut accomplie pour Apligraf® aux dire du personnel de Santé Canada dans Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS), supra note 181.

²¹² Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments, *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication, édition 2002, version 2*, Ottawa, juillet 2000 (février 2002), en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/2002v2-fra.pdf>.

²¹³ Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments, *Annexe aux Lignes directrices sur les BPF – Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe D, Partie 1 : Drogues biologiques, incluant les produits de fractionnement du sang*, Ottawa, juin 1999 (février 2002), en ligne à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/sched_d_part1-annexe_d_part1-fra.pdf>.

²¹⁴ Santé Canada, *Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés*, 12 juillet 2004, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/anim_tiss_f.pdf>.

quelles se fondera la DPT pour déterminer la conformité du produit. Des normes de qualité sont également prévues²¹⁵.

Les exigences énoncées dans ces lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés s'appliquent tant aux demandes d'homologation des nouveaux instruments et qu'aux demandes d'essai expérimental. Sont visés les tissus ou leurs dérivés provenant de toutes les espèces animales (par exemple les espèces bovine, ovine, porcine, aviaire, poissons, insectes, etc.), à l'exclusion de l'humain, mais aussi les matériaux d'origine animale qui ont été traités, ont été combinés avec des composantes non tissulaires ou risquent d'avoir un effet systémique sur l'organisme, notamment la cire, le corail, le collagène, la gélatine, la soie, l'acide hyaluronique et les matériaux dérivés de lignées cellulaires animales²¹⁶.

D. Les cellules, tissus et organes pour la transplantation

Aux États-Unis et en Europe, il y a de fortes pressions pour l'établissement d'une réglementation à l'égard d'un large spectre de tissus et d'organes pour la transplantation, ainsi que pour les produits à base de cellules et de tissus. Ce spectre est si large qu'il est habituellement séparé en deux catégories : d'une part, les cellules, tissus et produits cellulaires et tissulaire humains non manipulés ou minimalement manipulés; d'autre part, les cellules, tissus et produits cellulaires et tissulaire humains plus que minimalement manipulés. Le Canada ressent également cette pression, d'où ses initiatives réglementaires sur le sujet, notamment le tout récent *Règlement sur les CTO* entré en vigueur en décembre 2007²¹⁷.

Le *Règlement sur les CTO* établit des règles pour l'évaluation préliminaire des donneurs et aux examens de ceux-ci, ainsi qu'à la collecte et au prélèvement, au traitement, à la préservation, à l'emballage, à l'étiquetage, à la conservation, à la mise en quarantaine, à

²¹⁵ Tous les matériaux d'un instrument médical qui sont dérivés d'une source animale quelconque doivent être identifiés selon le type de tissus, les espèces animales et le pays d'origine ou de résidence de l'animal. Une analyse des risques doit être produite pour permettre l'évaluation des risques associés au matériau animal contenu dans l'instrument, qui doit comprendre la détermination des risques, leur estimation et l'évaluation de leur acceptabilité. Les lignes directrices réfèrent à des normes ISO 14971 et EN 12442.

²¹⁶ *Ibid.*, porté des lignes directrices, p.3.

²¹⁷ *Règlement sur les CTO*, supra note 109.

la tenue de dossiers, à la distribution, à l'importation, à la surveillance et à la déclaration de manquements, des accidents et des effets indésirables, aux enquêtes et aux rappels²¹⁸.

Le *Règlement sur les CTO* prévoit qu'il s'applique aux cellules et tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale ainsi qu'aux organes²¹⁹. L'expression « manipulation minimale » est ainsi définie :

« *manipulation minimale* :

- a) *S'agissant de tissus structuraux, traitement ne modifiant pas leurs propriétés originales qui sont essentielles à leur rôle prévu en matière de réparation, de reconstruction ou de remplacement;*
- b) *s'agissant de cellules et de tissus non structuraux, traitement ne modifiant pas leurs propriétés biologiques qui sont essentielles à leur rôle prévu. »*²²⁰

Sur cette seule base de la définition de « manipulation minimale », les PIGT sont écartés de l'application du *Règlement sur les CTO* puisqu'ils appartiennent résolument à la catégorie des produits plus que minimalement manipulés. Par ailleurs, le *Règlement sur les CTO* prévoit expressément une liste de produits thérapeutiques exclus de son champ d'application, certains de ces produits pouvant très bien correspondre à des PIGT²²¹. Il est

²¹⁸ Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, *Résumé de l'étude d'impact de la réglementation*, Ottawa, 2005, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/legislation/gazette1/cto_rias-reir_reg-fra.php> (date d'accès : 2 août 2008).

²¹⁹ *Règlement sur les CTO*, supra note 109, art. 2.

²²⁰ *Ibid.*, art. 1.

²²¹ *Ibid.*, art. 3(1) :

« *Le présent règlement ne s'applique pas aux produits thérapeutiques suivants :*

- a) *les cellules, tissus et organes destinés à un usage non homologué;*
- b) *les cellules, tissus et organes destinés à un usage autologue;*
- c) *les valvules cardiaques et les dures-mères;*
- d) *les cellules et tissus qui ont un effet systémique et dont la fonction principale dépend de leur activité métabolique, à l'exception des îlots de Langerhans et des cellules lymphohématopoïétiques provenant de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang du cordon ombilical;*
- e) *les instruments médicaux qui contiennent des cellules ou tissus et qui font l'objet d'essais expérimentaux sur des sujets humains conformément à la partie 3 du Règlement sur les instruments médicaux;*
- f) *les cellules, tissus et organes qui font l'objet d'essais cliniques conformément au titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues;*
- g) *les instruments médicaux de classe IV régis par le Règlement sur les instruments médicaux;*
- h) *le sang entier, les composants sanguins et les dérivés sanguins, à l'exception du sang périphérique et du sang du cordon ombilical utilisés dans la transplantation de cellules lymphohématopoïétiques;*
- i) *les cellules et tissus soumis à l'application de la Loi sur la procréation assistée ou ses règlements;*
- j) *le sperme soumis à l'application du Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée. »*

à prévoir que les PIGT seront exclus de l'application du *Règlement sur les CTO* notamment sur la base d'utilisation soit autologue ou non-homologue comme c'est le cas pour CHITO-GEL qui fait usage du sang du patient à traiter (de ce fait usage homologue).

Lorsque le *Règlement sur les CTO* s'applique à des cellules, tissus et organes qu'il vise, alors les autres règlements pris en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* ne s'appliquent plus à ces produits²²².

Les PIGT sont des produits mixtes cellulaires ou tissulaires. Les cellules, tissus et produits cellulaires et tissulaires humains qui sont exclus du champ d'application du *Règlement sur les CTO* demeurent régis par les régimes applicables aux drogues, instruments médicaux et produits biologiques. En fait, ce qui démarque les PIGT des autres produits mixtes, c'est l'aspect ou la nature cellulaire et/ou tissulaire du produit thérapeutique. On espère que Santé Canada portera prochainement ses initiatives réglementaires sur les cellules, tissus et produits cellulaires et tissulaires plus que minimalement manipulés.

E. L'état du droit actuel et l'ancien Projet de loi C-51 en matière de catégorisation des PIGT : quelques réflexions

Nos analyses de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Politique sur les produits mixtes*, ainsi que du défunt Projet de loi C-51 nous ont amené à dresser quelques conclusions pour le moins embêtantes et à établir un certain questionnement qui pourrait jeter les bases d'une discussion sur la philosophie de l'approche actuelle canadienne et une éventuelle réforme. Nous terminerons donc cette première partie consacrée au droit canadien en matière de catégorisation des PIGT en livrant nos réflexions sur l'état actuel du droit (point 1) puis sur l'ancienne réforme suggérée (point 2).

²²² *Ibid.*, art. 3(2).

1. L'état du droit actuel en matière de catégorisation des PIGT : quelques réflexions

La *Loi sur les aliments et drogues* exclut expressément les drogues des instruments médicaux : lorsqu'un produit thérapeutique est à la fois un instrument médical et une drogue, légalement (c'est-à-dire selon la définition statutaire « d'instrument médical »), le produit thérapeutique devrait être traité comme une drogue, donc être soumis au régime des drogues.

La *Loi sur les aliments et drogues* ne permet pas d'adresser la question des produits mixtes et nous nous sommes donc demandé quelle est donc l'assise légale de la *Politique sur les produits mixtes*. Qui plus est, au travers de la *Politique sur les produits mixtes*, Santé Canada établit des pratiques qui ne sont pas supportées par la *Loi sur les aliments et drogues* comme nous le verrons dans les paragraphes qui suivent; de ce fait, elle autorise (et encourage) les promoteurs d'instruments médicaux qui combinent une drogue de ne pas respecter une loi du Parlement du Canada en suivant le chemin réglementaire des instruments médicaux.

Cela fait bien une vingtaine d'années que les produits thérapeutiques issus de la biotechnologie ont fait leur apparition et aucun amendement approprié sur la catégorisation de produits n'a été entrepris à la *Loi sur les aliments et drogues*; le Projet de loi C-51 n'a que timidement adressé la question. La *Politique sur les produits mixtes* constitue une initiative qui devait être temporaire; adoptée en 1997, elle est toujours en place après plus de 11 ans.

La *Politique sur les produits mixtes* est appliquée au cas par cas; comme il peut arriver en pareilles circonstances, les promoteurs ne sont pas à l'abri d'une application qui varie d'un produit à l'autre et d'une équipe d'évaluateurs à l'autre. Lors de consultations menées par Santé Canada, il est ressorti plusieurs messages clés notamment celui de mettre à jour les règlements en vigueur et d'avoir une application plus équitable et plus uniforme des règlements²²³. Nous voyons mal comment l'application au cas pas cas

²²³ Santé Canada, *La santé et la sécurité d'abord ! Proposition en vue du renouvellement de la législation fédérale en matière de protection de la santé*, Ottawa, 2003.

répondrait à cette préoccupation, mais peut-être n'y a-t-il pas d'autre façon de faire lorsqu'il est question de PIGT, du moins avec l'actuelle réglementation.

Avec une pratique de cas par cas et la *Politique sur les produits mixtes*, Santé Canada donne l'impression d'étirer les cadres réglementaires en place pour y faire entrer les PIGT. Nous verrons dans la seconde partie de cette étude, lorsque nous aborderons le modèle américain, que la FDA se fait reprocher des pratiques similaires pour lesquelles certains auteurs n'hésitent pas à exprimer leur opinion : lorsque l'on est rendu à étirer les cadres en place, c'est indicateur que les règles ne sont plus appropriées²²⁴.

Avec la *Politique sur les produits mixtes*, Santé Canada établit des principes généraux selon lesquels un promoteur est dispensé de soumettre son produit mixte à tous les cadres réglementaires susceptibles d'être applicables. Comme la composante principale et la composante secondaire sont vendues ensemble en un produit final unique, un produit mixte est exempté de la double réglementation. Cependant, même si un produit mixte est assujéti à un seul cadre réglementaire (celui de la composante principale), la composante secondaire doit répondre à des normes acceptables d'innocuité, d'efficacité et de qualité. Comment cela se traduit-il dans la pratique ? On ne comprend pas comment ces deux énoncés peuvent être conciliés. Le 2^e énoncé ne remet-il pas en question l'objet même de la *Politique sur les produits mixtes* résumé dans le 1^{er} énoncé ? Lorsque la composante secondaire est une drogue biologique, comment établir qu'elle est sûre et efficace sans avoir à suivre le parcours réglementaire des produits biologiques ? Comment est-il possible de prendre des raccourcis lorsqu'il est question d'une drogue biologique ? Ces questions ont été posées à des spécialistes des affaires réglementaires qui assistent les promoteurs de produits mixtes dans leurs démarches en vue d'autorisation pour mise en marché de leur produit mixte et d'aucun n'ont su nous répondre. Si la classification d'un produit mixte peut paraître être un casse-tête, la suite qui attend les promoteurs de PIGT dans le parcours qui mène à l'approbation de mise en marché de leur produit est une véritable aventure titanesque dans laquelle tant les promoteurs de PIGT que Santé Canada avancent à l'aveugle. En fait, on nous a dit que chaque cas est un cas d'espèce et que les exigences varieront en fonction des particularités du PIGT. La *Politique sur les produits*

²²⁴ Susan Bartlett Foote et Robert J. Berlin, « Can regulation be as innovative as science and technology? The FDA's regulation of combination products », (2005) 6 *Minn. J.L. Sci & Tech.* 619. Aussi Martha J. Carter, « The ability of current biologic law to accommodate emerging technologies » (1996) 51 *Food & Drug L.J.* 375.

mixtes a peut-être le mérite de soulager les promoteurs d'un certain fardeau mais le résultat, avec les PIGT, est qu'ils ne savent plus comment se décharger des obligations qu'il leur reste; au final, Santé Canada est perçue comme improvisant et manquant de transparence.

La classification d'un produit mixte n'est pas une chose simple et évidente, ce même malgré les balises établies et la liste classant certains types de produits mixtes a été préparée. Cette liste prévoit qu'il y a deux types de produits mixtes auxquels aucun des deux règlements (*Règlement sur les aliments et drogues* et *Règlement sur les instruments médicaux*) ne s'applique : les solutions de conservation des organes et les tissus ayant fait l'objet d'une manipulation minimale²²⁵. Comme les PIGT risquent fort bien de constituer des tissus ayant fait l'objet d'une manipulation minimale, on se demande bien ce qu'il peut rester comme cadre réglementaire pour les PIGT.

On peut aussi se demander pourquoi la classification d'un produit thérapeutique pour fins d'étude en prévision de sa mise en marché importe vraiment puisqu'en général, tous les produits assujettis à une approbation réglementaire doivent être sûrs et efficaces, et de qualité, sans égard à leur classification. Il y a bien quelques différences entre les différents régimes, comme la quantité de démonstrations à soumettre, ou une plus grande efficacité et prévisibilité (ce qui est le cas des instruments médicaux par opposition aux produits biologiques)²²⁶. La vraie signification de la catégorisation repose sur les bénéfices ou les obligations attachées aux différentes catégories de produits thérapeutiques, avant et après l'approbation du produit.

Bien comprendre les exigences réglementaires d'une catégorie de produits thérapeutiques est essentiel pour les promoteurs dans le développement d'une stratégie de plan de développement de leurs produits, et ce très tôt dans le développement du produit thérapeutique et certainement bien avant d'entamer des discussions avec les autorités réglementaires²²⁷. Les promoteurs de produits thérapeutiques ont donc besoin, de façon légitime de règles claires et prévisibles sans quoi ils iront fournir leurs produits

²²⁵ *supra* note 161.

²²⁶ David Smith, « The Government's role in advancing regenerative medicine and tissue engineering – science, safety and ethics » (2006) 41 *Periodontology* 2000 16.

²²⁷ Kiki B. Hellman, « Tissue engineering: translating science to product » dans N. Ashammakhi (ed), *Topics in Tissue Engineering*, vol. 4, Tampere, 2008, e-book disponible en ligne : <http://www oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol4/cover.html> (date d'accès: 20 août 2008), à la p. 9.

thérapeutiques ailleurs et les Canadiens seront privés de thérapies « innovantes ». L'absence d'un système de réglementation exhaustif pour les PIGT (comme d'ailleurs les autres produits thérapeutiques issus des biotechnologies qui partagent la même réalité quant à leur qualification juridique) est grandement susceptible d'entraver de façon considérable le développement de ces industries dont l'importance ne fait aucun doute et, par conséquent, la possibilité d'avantages potentiels pour les consommateurs et l'économie. Les organismes de réglementation sont préoccupés, à juste titre, par la capacité d'appliquer une analyse de risques appropriée aux nouvelles applications de la biotechnologie²²⁸.

Il est donc de plus en plus important qu'une réforme ait lieu et en cette période de « Renouveau législatif », le moment est opportun. Or, le défunt Projet de loi C-51 n'adressait que timidement la question des catégories de produits thérapeutiques.

2. L'ancien Projet de loi C-51 en matière de catégorisation des PIGT : quelques réflexions

Le vocable « produit thérapeutique » tant utilisé par Santé Canada faisait enfin son entrée dans la nouvelle loi projetée; la définition présentée se lisait ainsi :

« *Produit thérapeutique* :

a) *drogue*;

b) *instrument*;

c) *cellule, tissu ou organe distribué ou présenté comme pouvant servir*:

(i) *au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;*

(ii) *à la restauration, à la correction ou à la modification de la structure corporelle de l'être humain ou des animaux ou du fonctionnement des parties du corps humain ou des animaux;*

d) *produit étant une combinaison de ceux visés aux alinéas a) à c).* »^{228a}

Cette définition projetée nous amène à faire deux commentaires : d'abord, le Projet de loi C-51 consacrait finalement la reconnaissance des produits mixtes parmi l'arsenal des

²²⁸ Comité consultatif canadien de la biotechnologie, *Compléter le cadre de réglementation de la biotechnologie, mémoire consultatif*, février 2004, en ligne : <[http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/regulation_clean_f.pdf/\\$FILE/regulation_clean_f.pdf](http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/regulation_clean_f.pdf/$FILE/regulation_clean_f.pdf)> (date d'accès: 20 août 2008).

^{228a} P.L. C-51, *supra* note 115, art. 3(6).

produits thérapeutiques au Canada sous l'expression « produit étant une combinaison de ceux visés aux alinéas a) à c) »^{228b}.

Ensuite, le législateur n'a pas jugé opportun d'aborder la terminologie « produits biologiques », se contentant seulement de faire référence aux « cellules, tissus et organes ». Nous nous questionnons sur la justesse de cette terminologie puisque les cellules, tissus et produits cellulaires et tissulaires doivent faire l'objet d'une importante distinction : ceux qui font l'objet d'une manipulation minimale (ils sont couverts par le *Règlement sur les CTO*) de ceux qui font l'objet d'une manipulation plus que minimale, et justement, les PIGT appartiennent à cette 2^e catégorie. Devons-nous comprendre que l'expression « cellule, tissu et organe » utilisée à l'article 3(6) du Projet de loi C-51 visait seulement les cellules et tissus minimalement manipulés selon la définition établie au *Règlement sur les CTO*, par conséquent excluait expressément les autres cellules et tissus qui sont « plus que manipulés » ? Nous espérons qu'un éventuel nouveau projet de loi comblera cette zone grise.

La définition de « drogue » n'était pas revisitée par le Projet de loi C-51, mais celle « d'instrument médical » l'était : on y retranchait le paragraphe *in fine* qui excluait les drogues des instruments médicaux. La nouvelle définition proposée se lisait ainsi :

« Instrument médical :

Tout article, instrument, appareil ou dispositif, y compris tout composant, partie ou accessoire de ceux-ci, fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;*
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification de la structure corporelle de l'être humain ou des animaux ou du fonctionnement des parties du corps humain ou des animaux;*
- c) au diagnostic de la gestation chez l'être humain ou les animaux;*
- d) aux soins de l'être humain ou des animaux pendant la gestation et aux soins prénatals et post-natals, notamment les soins de leur progéniture;*
- e) à la prévention de la conception chez l'être humain ou les animaux. »*^{228c}

^{228b} *Ibid.*, art. 3(6)(d).

^{228c} *Ibid.*, art. 3(3).

En ce qui concerne les catégories de produits thérapeutiques, la réforme proposée allait-elle assez loin ? Adressait-elle adéquatement les nouveaux produits thérapeutiques issus des biotechnologies comme les PIGT ? Nous sommes d'avis que non. Avec les catégories de produits thérapeutiques ci-haut discutées et leurs définitions respectives, force est de constater qu'on s'enlignait pour reproduire le modèle actuel et qu'on ne saisissait pas l'opportunité de faire preuve de créativité. Il est un fait que les produits mixtes doivent être reconnus et adressés, et nous sommes satisfaits de l'ouverture que fait preuve le défunt Projet de loi C-51 à leur égard; cependant, lorsque les produits mixtes ont une composante vivante (comme les PIGT), c'est toute la réglementation des produits mixtes qu'il faut alors reconsidérer. En effet, ce n'est qu'après avoir étudié les approches américaine et européenne (que nous verrons sous peu) qu'il nous est apparu essentiel d'exclure les PIGT (et les produits mixtes vivants) du régime des produits mixtes et de les traiter comme des drogues biologiques à composante structurale. Par conséquent, nous ne sommes pas d'avis que le défunt Projet de loi C-51, en ce qui concerne l'objet de cette étude, demeure pertinent pour l'avenir, ou à tout le moins une bonification importante s'implose en y apportant la distinction entre les produits mixtes vivants (comme un PIGT) et les produits mixtes non vivant (comme un timbre pour cesser de fumer de marque Nicoderm®).

On pourrait s'interroger sur la capacité de régler les nouveaux produits issus des biotechnologies compte tenu de la vitesse à laquelle la science évolue. Nous verrons dans la seconde partie de cette étude, lorsque nous aborderons le modèle européen, qu'il est possible d'être innovateur et proactif en matière de réglementation même si la science avance à pas de géant (nous verrons que l'Union européenne montre l'exemple et servira de modèle sur le plan international). Il est faux de prétendre que la science surprend les autorités, il appartient aux autorités de se tenir au courant. De toute façon, les autorités doivent maintenir des niveaux élevés de connaissance afin d'étudier les demandes qui leur sont soumises. Par ailleurs, l'avancement de la science ne se fait pas en vase clos bien au contraire, les scientifiques cherchent constamment à publier les résultats de leurs travaux de recherche.

Il faut de l'innovation dans la loi, à commencer donc par l'entrée de concepts contemporains flexibles et la rédaction de définitions réfléchies. Tant que de nouveaux concepts ne seront pas intégrés et définis dans la loi, on se limitera à reproduire le modèle

qui, nous l'avons vu, ne marche pas pour les PIGT. Ces nouveaux concepts auxquels nous faisons référence doivent viser les cellules, les tissus et les produits cellulaires et tissulaires. Il est souvent enrichissant d'aller voir ce qu'il se fait ailleurs; à cet égard, nous avons constaté que l'Europe apporte un vent de fraîcheur. En effet, l'Union européenne vient de se doter d'un cadre nouveau, innovateur, après s'être profondément penchée sur le sujet par le biais de multiples études et consultations. Elle offre par conséquent des pistes d'un grand intérêt pour le Canada qui semble en mal d'inspiration.

Alors que l'approche canadienne semble forcer les cadres réglementaires actuels existants, voyons ce que les autres font; nous avons choisi les États-Unis et l'Europe.

DEUXIÈME PARTIE – LA MISE EN MARCHÉ DES PRODUITS ISSUS DU GÉNIE TISSULAIRE AUX ÉTATS-UNIS ET DANS L'UNION EUROPÉENNE

Les autorités réglementaires qualifiées de « leader » dans le monde – les États-Unis et l'Europe – travaillent à rattraper le retard réglementaire causé par l'innovation scientifique et biotechnologique. Elles ont commencé par prendre connaissance de la discipline du génie tissulaire, de son marché, de ses perspectives, et des enjeux qui y sont reliés²²⁹, puis elles ont entamé des initiatives réglementaires. Le défi est de taille : comment peut-on protéger la santé publique tout en approuvant des produits thérapeutiques nouveaux et de plus en plus complexes qui peuvent sauver des vies ou traiter des conditions physiques, et réduire les souffrances, sans étouffer les promoteurs avec une réglementation d'une lourdeur excessive ? Nous verrons dans cette deuxième partie les approches américaine (Chapitre 1) et européenne (Chapitre 2).

²²⁹ Tel qu'en témoignent les initiatives *supra* notes 14 à 24.

Chapitre 1 – L’approche des États-Unis

C’est sans surprise que le plus grand nombre de PIGT homologués dans le monde sont aux États-Unis et que la FDA fut la première autorité réglementaire au monde à approuver pour mise en marché un PIGT^{229a}. À ce jour, plus d’une dizaine de PIGT sont disponibles sur le marché américain et 55 ont reçu les autorisations requises pour effectuer des essais cliniques de phase I, II ou III²³⁰.

Les Américains ont vécu l’arrivée des PIGT dans leur paysage thérapeutique de façon plus agressive que les Canadiens. La FDA s’est trouvée en présence de produits thérapeutiques innovants pour lesquels elle n’était tout simplement pas prête, ni en terme de cadre réglementaire, ni en terme d’expertise de son personnel. La FDA s’est d’ailleurs fait reprocher sa lenteur (qualifiée de notoire) dans ses procédures d’approbation réglementaires, lenteur attribuée (du moins par le passé, les choses s’améliorant avec le temps et les initiatives) au manque d’expérience, d’expertise, de clarté des cadres réglementaires et des incertitudes liées à la classification des PIGT²³¹. Par exemple, il prit 30 mois à la FDA pour étudier le dossier d’Apligraf®, la demande d’homologation ayant été soumise en octobre 1995 et l’homologation délivrée en mai 1998. Il semblerait au surplus qu’aucun cadre réglementaire n’était réellement appliqué de façon uniforme d’un PIGT à l’autre²³².

Quelle est l’approche américaine en matière de mise en marché des PIGT ? Nous débuterons notre survol de cette approche en établissant d’abord l’organisation du paysage réglementaire en matière de produits thérapeutiques en abordant l’autorité législative (A) et la catégorisation des produits thérapeutiques existants aux États-Unis (B); comme les PIGT sont des produits mixtes au sens de la loi américaine, nous verrons comment ces derniers sont traités (C); la composante matériel biologique faisant partie de l’essence même d’un PIGT, il nous faudra tenir compte du cadre établi pour les cellules, tissus et produits à base de cellules et tissus humain (D); finalement, nous compléterons notre étude des différentes approches et initiatives réglementaires américaines avec le

^{229a} Il s’agit de Carticel® décrit en Annexe 1.

²³⁰ Lysaght, *supra* note 11 à la p. 313.

²³¹ Kunisaki *supra* note 36.

²³² Michael J. Lysaght *et al.*, « The tissue-engineering industry » dans Robert Lanza *et al.*, *Principles of tissue engineering*, 3^{ième} édition, Elsevier, 2007, 1265 à la p.1266.

projet en cours des normes (E). Nous verrons que l'approche américaine est, en de nombreux points, similaire à l'approche canadienne et nous ne manquerons pas de préciser les différences au passage.

A. L'autorité législative

Comme au Canada, la mise en marché des produits thérapeutiques aux États-Unis est un champ de compétence fédérale : c'est le pouvoir de réglementer les affaires commerciales qui habilite le gouvernement fédéral à réglementer les activités liées aux produits thérapeutiques²³³.

Le DHHS, l'équivalent américain de Santé Canada, est responsable de la réglementation des produits thérapeutiques; il délègue à la FDA, une agence indépendante qui relève de lui, les pouvoirs de réglementer l'importation, la fabrication, la distribution et la vente de produits thérapeutiques aux États-Unis en vertu de deux lois la *Food, Drug, Cosmetics Act*²³⁴ et la *Public Health Services Act*²³⁵. La FDA a adopté un ensemble complexe de réglementations²³⁶, contrôlant ainsi presque tous les aspects du développement et de la mise en marché des produits thérapeutiques selon le risque potentiel de danger auquel le public peut être exposé²³⁷. Ainsi, la FDA réglemente l'introduction, la fabrication, la publicité, l'étiquetage, l'emballage, la mise en marché et la distribution des produits thérapeutiques, ainsi que la tenue de dossier pour les produits thérapeutiques.

La FDA est composée de plusieurs centres, chacun étant chargé de réglementer les produits entrant dans leur juridiction respective²³⁸. Les centres qui nous intéressent pour les fins des présentes sont le *Center for Drug Evaluation and Research* (« CDER »), le *Center for Devices and Radiological Health* (« CDRH »), et le *Center for Biologics*

²³³ *Constitution of the United States of America*, (1787), art. I, § 8, cl. 3. Patricia I. Cartier, « Federal Regulation of Pharmaceuticals in the United States and Canada », (1999) 21 *Loy. L.A. Int'l & Comp. L.J.* 215.

²³⁴ 21 U.S.C., chapitre 9. Ci-après la « FD&C Act ».

²³⁵ 42 U.S.C., chapitre 6A. Ci-après « la PHS Act ».

²³⁶ On retrouve un bon nombre de dispositions sur les différents produits thérapeutiques dans un grand nombre de lois autres que celles déjà nommées (les Américains ayant développé un système assez détaillé) notamment les *Code of Federal Regulations* (ci-après les « CFR »), en ligne : <www.gpoaccess.gov/cfr/index.html> Pour l'énumération des réglementations, voir le site de la FDA, en ligne : <www.fda.gov>.

²³⁷ David Smith, « Chapter 8 – Legal and regulatory issues », in *WTEC panel report on Tissue Engineering*, Janvier 2002, pages 81-95 en ligne : <http://wtec.org/loyola/te/final/te_final.pdf>.

²³⁸ Pour la structure complète de la FDA, voir le site de la FDA, en ligne : <www.fda.gov>.

Evaluation and Research (« CBER ») qui, comme leurs noms l'indiquent, visent respectivement les drogues, les instruments médicaux et les produits biologiques²³⁹. Dans le cadre de notre étude, les CDER, CBER et CDRH seront appelés collectivement les « centres ». Mentionnons aussi le bureau des produits mixtes ou *Office of Combination Product* (« OCP ») qui, sans être une autorité réglementaire ou d'approbation en tant que tel, joue néanmoins un rôle de plus en plus important que nous aurons l'occasion de couvrir subséquemment.

B. La catégorisation des produits thérapeutiques

En vertu du droit fédéral américain, un produit thérapeutique peut être une drogue, un instrument médical, un produit biologique ou un produit mixte. Comme au Canada, la classification d'un produit thérapeutique à partir des définitions statutaires détermine la procédure d'approbation réglementaire appropriée utilisée par le centre à qui incombera la responsabilité d'approbation et de surveillance de ce produit.

Toujours comme au Canada, les frontières entre les catégories de produits thérapeutiques ne sont pas toujours bien nettes et les nouveaux produits thérapeutiques forcent les limites des définitions établies lorsqu'ils ne les chevauchent pas. Par ailleurs, les tribunaux américains ont octroyé à la FDA une grande discrétion dans la façon d'interpréter le langage gouvernant la classification des produits au motif qu'une large discrétion est conforme avec la responsabilité de la FDA de protéger la santé publique²⁴⁰.

La FD&C Act définit une drogue de façon large pour comprendre notamment :

*« (...) (B) articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man (...) (C) articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals; and (D) articles intended for use as a component of any article specified in clause (A), (B), or (C). »*²⁴¹

²³⁹ Il est pertinent de préciser que depuis le 1^{er} octobre 2003, la FDA transfère la responsabilité de certains produits biologiques autrefois sous le CBER vers le CDER, à savoir notamment les anticorps monoclonaux pour utilisation *in vivo*, les facteurs de croissance, les enzymes, les protéines extraits d'animaux ou micro-organismes utilisées pour des fins thérapeutiques et les immunothérapies non invasives. Sous cette nouvelle structure, ces produits continueront d'être régis sous le régime des produits biologiques mais seront sous la responsabilité du centre en charge des drogues.

²⁴⁰ *United States v. An article of Drug Bacto-Unidisk*, 394 U.S. 784, 800 (1969). Jennifer Kulynych, « Blood as a biological 'drug': scientific, legal, and policy issues in the regulation of placental and umbilical cord stem cell transplantation » (1998) 32 U. Rich. L. Rev 407 à la p. 418.

²⁴¹ FD&C Act, art. 321(g)(1).

La FD&C Act fournit également une définition de ce que sont les instruments médicaux, en précisant ce qu'ils ne sont pas (soit ni une drogue, ni un produit biologique):

« (...) an instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar related article, including any component, part, or accessory, which is (...) (2) intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment or prevention of disease (...) or (3) intended to affect the structure or any function of the body (...) and which does not achieve any of its primary intended purposes through chemical action within or on the body (...) and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of any of its primary intended purposes. »²⁴²

Quant à la définition des produits biologiques, on la retrouve non pas dans la FD&C Act comme les définitions des drogues et des instruments médicaux, mais plutôt dans la PHS Act qui prévoit que les produits biologiques sont :

« (...) any virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, or analogous product, (...) applicable to the prevention, treatment or cure of diseases or injuries. »²⁴³

Contrairement à la *Loi sur les aliments et drogues*, la loi américaine (en l'occurrence la FD&C Act) reconnaît les produits mixtes et en fournit une définition : les produits mixtes sont des produits composés de 2 ou des 3 catégories classiques des produits thérapeutiques (soit drogue/instrument médical, drogue/produit biologique, instrument médical/produit biologique, ou drogue/instrument médical/produit biologique) physiquement, chimiquement ou autrement combinés (emballés séparément ou non), au point de former un seul produit, ou tout drogue ou instrument médical ou produit biologique destiné à être utilisé, selon l'étiquette proposée, en combinaison avec un ou plusieurs autres drogue(s), instrument(s) médical(s) ou produit(s) biologique(s) spécifié(s). Ne sont pas des produits mixtes des produits combinant deux produits de même catégorie, comme des produits drogue/drogue par exemple²⁴⁴.

²⁴² *Ibid.*, art. 321(h).

²⁴³ PHS Act, art. 262(i).

²⁴⁴ La définition originale de « produit mixte » prévue à 21 CFR, Part 1270, art. 3.2(e) se lit ainsi:

« The term combination product includes:

(1) A product comprised of two or more regulated components, i.e., drug/device, biologic/device, drug/biologic, or drug/device/biologic, that are physically, chemically, or otherwise combined or mixed and produced as a single entity;

Les produits mixtes doivent être classifiés dans l'une ou l'autre des catégories de produits thérapeutiques et suivront le parcours réglementaire qui y est associé. Cette classification se fera selon le principal mécanisme d'action comme dans notre système, tel que nous le verrons ci-après.

Comme au Canada, les PIGT ne sont pas définis dans les textes réglementaires ni n'ont de cadre réglementaire qui leur convient. Ils correspondent cependant et très clairement à la définition des produits mixtes; par conséquent, les règles prévues en matière de produits mixtes trouvent application. C'est donc dire que la FDA, comme Santé Canada, évalue les PIGT au « cas par cas » en appliquant les règles propres aux cadres réglementaires des drogues, instruments médicaux et produits biologiques, selon le cas. La FDA va requérir d'un promoteur d'un PIGT qu'il soumette une demande d'approbation de mise en marché formelle après avoir complété des études précliniques et des essais cliniques (ou expérimentaux) démontrant à la satisfaction de la FDA que le produit est sûr et efficace; la forme et la revue de la demande de procéder à des essais sur l'humain et la demande de mise en marché subséquente variera selon la catégorie à laquelle le produit sera réputé appartenir²⁴⁵.

C. Les PIGT : des produits mixtes

L'arrivée mais surtout la multiplication de nouveaux produits thérapeutiques combinant différentes catégories de produits thérapeutiques a amené la FDA à créer en 1990 (sept ans avant le Canada) le concept de produits mixtes (*combination products*). Depuis, les règles se rapportant aux produits mixtes ne cessent d'évoluer et de se préciser au point où

(2) *Two or more separate products packaged together in a single package or as a unit and comprised of drug and device products, device and biological products, or biological and drug products;*

(3) *A drug, device, or biological product packaged separately that according to its investigational plan or proposed labeling is intended for use only with an approved individually specified drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use, indication, or effect and where upon approval of the proposed product the labeling of the approved product would need to be changed, e.g., to reflect a change in intended use, dosage form, strength, route of administration, or significant change in dose; or*

(4) *Any investigational drug, device, or biological product packaged separately that according to its proposed labeling is for use only with another individually specified investigational drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use, indication, or effect. »*

²⁴⁵ Smith, *supra* note 226.

elles sont devenues complexes et sophistiquées. Nous nous limiterons à énoncer celles qui nous apparaissent les plus pertinentes et nous le ferons selon un ordre chronologique.

Le principe le plus important en matière de réglementation des produits mixtes est celui du principal mécanisme d'action (*primary mode of action*) : un produit mixte est classifié et réglementé comme une drogue, un instrument médical ou un produit biologique, puis assigné à celui des centres qui est concerné, selon le principal mécanisme d'action²⁴⁶.

Établi en 1990, le principe du « principal mécanisme d'action » sera privé de définition statutaire jusqu'en 2005. Dans l'intervalle, et dès le tout début en 1990, les produits mixtes ont généré un grand nombre de disputes entre les centres de la FDA (les CBER, CDER et CDRH) à propos de la compétence juridictionnelle de l'un ou de l'autre sur les produits mixtes. Par ailleurs, lorsqu'un produit mixte était dirigé vers un centre en particulier, il arrivait que ce centre n'applique pas toutes les règles appropriées à toutes les composantes du produit mixte en question. Devant pareilles circonstances, deux mesures importantes virent le jour :

1- La FDA initia en 1998 le *Tissue Reference Group* composé notamment de représentants des centres, afin de régler les litiges (entre les centres) liés à la juridiction des produits mixtes, assigner les produits mixtes à un centre particulier sur la base du principe de principal mécanisme d'action du produit, clarifier les règles applicables aux produits mixtes, et émettre des lignes directrices.

2- Plusieurs ententes inter-centres ont été développées (et sont régulièrement mises à jour)²⁴⁷ pour clarifier comment les centres devraient opérer en matière de produits mixtes et coopérer entre eux.

Finalement, dans un souci d'assurer une réglementation qui soit claire, non contradictoire et le plus prévisible possible pour les promoteurs de produits mixtes, c'est à la fin de l'année 2002 qu'une structure organisationnelle se consacrant aux produits mixtes fut

²⁴⁶ FD&C Act, art. 503(g)(1).

²⁴⁷ Entente entre CDER et CBER, en ligne : www.fda.gov/oc/ombudsman/drug-bio.htm ; entente entre CDER et CDRH, en ligne : www.fda.gov/oc/ombudsman/drug-dev.htm ; entente entre CBER et CDRH, en ligne : www.fda.gov/oc/ombudsman/bio-dev.htm (date d'accès : 28 juillet 2008).

constituée par la FDA : l'OCP (le bureau des produits mixtes). Il s'agit là d'une particularité propre aux États-Unis que nous n'avons pas au Canada.

L'OCP relève du *Commissioner* du DHHS²⁴⁸. Ses responsabilités sont larges et visent à couvrir le cycle de vie réglementaire des produits mixtes : attribuer au centre le plus approprié la compétence principale (*primary jurisdiction*) pour l'évaluation du produit mixte; s'assurer de l'évaluation de mise en marché rapide et efficace des produits mixtes en surveillant les évaluations impliquant plus d'un centre; s'assurer de la cohérence et la convenance des réglementations « post-mise en marché » des produits mixtes; résoudre les disputes relatives à la vitesse des évaluations de mise en marché des produits mixtes; assurer la mise à jour des ententes, lignes directrices et pratiques spécifiques à l'assignation des produits mixtes; soumettre des rapports annuels au Congrès américain sur les activités et l'impact du OCP; collaborer avec les centres de la FDA pour développer des lignes directrices et règlements visant à clarifier la réglementation des produits mixtes; et servir de point tournant pour les questions en matière de produits mixtes pour tous les intervenants internes et externes²⁴⁹.

Contrairement aux centres, l'OCP n'a pas l'autorité d'homologuer les produits mixtes; cette responsabilité revient à chacun des CBER, CDER et CDRH, vers qui l'OCP dirige les promoteurs suite à sa détermination du mécanisme d'action principal qui permet au produit mixte d'exercer ou atteindre l'effet ou l'action allégué.

Un produit mixte sera donc assigné à la juridiction principale de l'un ou l'autre des centres, basé sur la détermination du principal mécanisme d'action du produit mixte²⁵⁰. Par exemple, un produit mixte constitué d'une composante produit biologique et d'une composante instrument médical qui a pour principal mécanisme d'action celui d'un instrument médical sera assigné au CDRH c'est-à-dire au centre de la FDA responsable des instruments médicaux.

²⁴⁸ Créé le 24 décembre 2002, FD&C Act, art. 503(g)(1).

²⁴⁹ FD&C Act, art. 353(g). Pour une vulgarisation des tâches du OCP, voir la page Web du OCP, en ligne : <<http://www.fda.gov/oc/combo/overview.html>>

²⁵⁰ *Ibid.*

Comme le centre principal ne peut à lui seul étudier l'entièreté du produit thérapeutique, les autres centres concernés sont mis à contribution : comme au Canada, on prône l'approche collaborative entre les différentes autorités.

Une définition de « principal mécanisme d'action » est finalement codifiée en 2005 : le principal mécanisme d'action est le mécanisme d'action seul qui fournit l'action thérapeutique la plus importante du produit mixte, c'est-à-dire qui apporterait la plus grande contribution dans les effets thérapeutiques globaux du produit mixte :

« Primary mode of action is the single mode of action of a combination product that provides the most important therapeutic action of the combination product. The most important therapeutic action is the mode of action expected to make the greatest contribution to the overall intended therapeutic effects of the combination product. »²⁵¹

La définition de *primary mode of action* (principal mécanisme d'action) doit être lue en lien avec la définition de *mode of action* (mécanisme d'action), qui constitue le moyen par lequel un produit atteint son effet ou son action thérapeutique allégué. Pour les fins de cette définition, une action ou un effet thérapeutique inclut toute action ou tout effet du produit mixte pour diagnostiquer, guérir, atténuer, traiter ou prévenir une maladie ou affecter la structure ou une fonction du corps. Quand il est question d'attribuer la juridiction sur le produit mixte, la FDA considère jusqu'à trois mécanismes d'action (les actions fournies par la drogue, l'instrument médical ou le produit biologique). Parce que les produits mixtes sont constitués de plus d'un type de produit réglementé (drogue, instrument médical et produit biologique) et que chacune des composantes (drogue, instrument médical ou produit biologique) contribue un mécanisme d'action, les produits mixtes vont généralement avoir plus d'un mécanisme d'action identifiable²⁵².

²⁵¹ 21 CFR, Part 1270, art. 3.2(m).

²⁵² *Ibid.*, art. 3.2(k) fournit la définition suivante :

« Mode of action is the means by which a product achieves an intended therapeutic effect or action. For purposes of this definition, "therapeutic" action or effect includes any effect or action of the combination product intended to diagnose, cure, mitigate, treat, or prevent disease, or affect the structure or any function of the body. When making assignments of combination products under this part, the agency will consider three types of mode of action: The actions provided by a biological product, a device, and a drug. Because combination products are comprised of more than one type of regulated article (biological product, device, or drug), and each constituent part contributes a biological product, device, or drug mode of action, combination products will typically have more than one identifiable mode of action. »

En effet, la composante a un mécanisme d'action d'une drogue si elle rencontre la définition de drogue et n'a pas le mécanisme d'action d'un produit biologique ou d'un instrument médical²⁵³; la composante a un mécanisme d'action d'un instrument médical si elle rencontre la définition d'instrument médical, n'a pas de mécanisme d'action d'un produit biologique, n'atteint pas sa fin alléguée principale au travers d'une action chimique dans (ou sur) le corps et n'est pas dépendant d'être métabolisé pour l'atteinte de sa fin alléguée²⁵⁴; et la composante a un mécanisme d'action d'un produit biologique si elle agit comme un produit biologique tel que définit dans la loi²⁵⁵.

Dans certains cas, il pourrait arriver qu'il soit impossible de déterminer avec raisonnablement de certitude quel mécanisme d'action apporterait l'action ou l'effet thérapeutique la plus importante du produit mixte; il pourrait également arriver qu'un produit mixte ait deux mécanismes d'action indépendants et qu'aucun de ces mécanismes ne soit subordonné à l'autre. Pour répondre à ces situations, la FDA a développé un algorithme pour assigner les produits mixtes au centre le plus approprié. Cet algorithme indique l'assignation à un centre sur la base de la cohérence ou de l'expertise : le produit sera assigné au centre qui est déjà responsable des produits mixtes qui présentent des questions similaires de sécurité et d'efficacité à l'égard du produit mixte en tant que tout; s'il n'existe pas d'autres produits mixtes présentant des questions similaires de sécurité et d'efficacité à l'égard du produit mixte en tant que tout, alors le produit mixte sera assigné au centre possédant la plus grande expérience à l'égard des plus importantes questions de sécurité et d'efficacité présentées dans ce produit mixte²⁵⁶.

Les règles en matière de juridiction des produits mixtes ont été établies dans l'intention de promouvoir la santé publique en codifiant les critères de la FDA pour l'attribution de

²⁵³ *Ibid.*, art. 3.2(k)(3) :

« A constituent part has a drug mode of action if it meets the definition of drug contained in section 201(g)(1) of the act and it does not have a biological product or device mode of action. »

²⁵⁴ *Ibid.*, art. 3.2(k)(2) :

« A constituent part has a device mode of action if it meets the definition of device contained in section 201(h)(1) to (h)(3) of the act, it does not have a biological product mode of action, and it does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes. »

²⁵⁵ *Ibid.*, art. 3.2(k)(1) :

« A constituent part has a biological product mode of action if it acts by means of a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, or analogous product applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings, as described in section 351(i) of the Public Health Service Act. »

²⁵⁶ *Ibid.*, art. 3.4(b).

juridiction des produits mixtes et de tout produit pour lequel la juridiction principale est disputée ou ambiguë²⁵⁷; ces règles sont perçues comme établissant une procédure transparente, non contradictoire, et prévisible.²⁵⁸ Sans les définitions claires de *mode of action* et *Primary mode of action*, la procédure d'attribution de juridiction aurait paru sembler imprévisible et discrétionnaire²⁵⁹.

Comme au Canada, il revient au promoteur d'un produit mixte d'identifier et de décrire le mécanisme d'action principal, puis de recommander à la FDA le centre le plus approprié pour avoir la compétence principale sur le produit, au moyen d'une procédure appelée requête pour désignation (*Request for Designation*)²⁶⁰. Pour assister les promoteurs dans la détermination de la classification de leur produit mixte, l'OCP publie régulièrement sur son site Internet des mises à jour des décisions rendues sur les désignations de produits²⁶¹.

Les évaluations réglementaires sont conduites sur la base de cas par cas et le promoteur est responsable pour démontrer la sûreté et l'efficacité de son produit²⁶². La sûreté et l'efficacité seront évaluées en ce qui concerne la fabrication du produit, sa performance clinique et l'utilisation projetée (c'est-à-dire la population visée, et le rôle du produit dans le diagnostic, la prévention, le monitoring, le traitement et la guérison d'une maladie ou d'une condition). Pour les PIGT, les questions de fabrication de produits incluent les sources, le traitement et la caractérisation des cellules, tissus, biomatériaux et molécules; la détection et le traitement d'agents secondaires; la stabilité et la consistance; les procédures de contrôle et d'assurance de la qualité²⁶³. Malgré tout, de l'avis de certains auteurs, il n'existe pas de chemin réglementaire uniforme pour les PIGT encore aujourd'hui, et la difficulté d'initier des essais cliniques varient considérablement d'un produit à l'autre²⁶⁴.

²⁵⁷ *Ibid.*, art. 3.4.

²⁵⁸ Hellman, *supra* note 258227.

²⁵⁹ Foote, *supra* note 224.

²⁶⁰ 21 CFR Part 3. Sur la performance du OCP en matière de requêtes pour désignation, voir les rapports de l'OCP disponibles sur la page Web de l'OCP en ligne : <<http://www.fda.gov/oc/combination/updates.html>> (date d'accès: 20 août 2008).

²⁶¹ FDA, en ligne : <<http://www.fda.gov/oc/combination/updates.html>> (date d'accès: 20 août 2008).

²⁶² Hellman, *supra* note 258227.

²⁶³ *Ibid.* p. 14.

²⁶⁴ Lysaght, *supra* note 232 à la p.1266.

D. Les produits cellulaires, tissulaires et à base de cellules et tissus humains (HCT/P)

Jusqu'en 2005, le cadre réglementaire américain pour les cellules et tissus humains et les produits à base de cellules et tissus humains (*human cells, tissues, or cellular- or tissue-based products*, les « HCT/P ») était principalement limité à certains produits biologiques bien déterminés^{264a} utilisés pour des fins homologues, c'est-à-dire que le HCT/P exécute les mêmes fonctions dans l'hôte que le tissu source exécutait dans le donneur^{264b}.

La FDA a reconnu qu'un important segment des produits thérapeutiques qu'elle réglemente résulte des applications des nouvelles technologies comme le génie tissulaire, la thérapie cellulaire et les autres approches de la médecine régénérative, et qu'assurer la sécurité de ces produits soulève bien souvent des questions nouvelles et complexes²⁶⁵.

Les preuves documentées de la transmission de maladies au moyen de tissus infectés, l'arrivée de nouvelles technologies fabriquées à partir de cellules et tissus, le non respect de certaines normes volontaires (*standards* en anglais) et des demandes du public amenèrent la FDA à développer des règles visant les HCT/P^{265a}.

Les HCT/P sont définis comme étant des éléments contenant ou consistant en des cellules ou tissus humains pour implantation, transplantation, infusion ou transfert dans un hôte humain²⁶⁶.

^{264a} Le sang, les os, les ligaments, la peau, les tendons et la cornée.

^{264b} Par exemple, la cornée était utilisée pour rétablir la vue, et les fragments d'os étaient utilisés pour traiter des blessures de nature orthopédique.

²⁶⁵ Hellman, *supra* note 227 à la p. 3.

^{265a} Kiki B. Hellman et David Smith, « FDA Final "Current Good Tissue Practice" rule » (2005) 25 Genetic Engineering News 12.

²⁶⁶ La définition statutaire des HCT/Ps à 21 CFR Part 1271.3(d) se lit ainsi :

« *Human cells, tissues, or cellular or tissue-based products (HCT/Ps) means articles containing or consisting of human cells or tissues that are intended for implantation, transplantation, infusion, or transfer into a human recipient. Examples of HCT/Ps include, but are not limited to, bone, ligament, skin, dura mater, heart valve, cornea, hematopoietic stem/progenitor cells derived from peripheral and cord blood, manipulated autologous chondrocytes, epithelial cells on a synthetic matrix, and semen or other reproductive tissue. The following articles are not considered HCT/Ps: (1) Vascularized human organs for transplantation; (2) Whole blood or blood components or blood derivative products subject to listing under parts 607 and 207 of this chapter, respectively; (3) Secreted or extracted human products, such as milk, collagen, and cell factors; except that semen is considered an HCT/P; (4) Minimally manipulated bone marrow for homologous use and not combined with another article (except for water, crystalloids, or a sterilizing, preserving, or storage agent, if the addition of the agent does not raise new clinical safety concerns with respect to the bone*

La définition statutaire des HCT/P prévoit expressément que sont des HCT/P les éléments biologiques suivants : les os; les ligaments; la peau; la dure-mère; les valvules cardiaques; la cornée; les cellules souches hématopoïétiques dérivées du sang de cordon ou du sang périphérique; les cellules chondrocytes (cellules de cartilage) autologues manipulées; les cellules épithéliales (cellules de la peau) sur une matrice synthétique; le sperme et autres tissus reproductifs.

La même définition prévoit aussi que ne sont pas des HCT/P les éléments biologiques suivants : les organes humains vascularisés pour fins de transplantation; le sang entier ou les composantes du sang ou les produits dérivés sanguins; les produits humains sécrétés ou extraits comme le lait, le collagène et les facteurs cellulaires (sauf le sperme qui est expressément considéré un HCT/P); la moelle osseuse minimalement manipulée pour fins homologues et qui n'est pas combinée à certains produits prédéterminés (sauf l'eau et les agents de conservation, de stérilisation ou d'entreposage qui ne soulèvent de question de sûreté clinique en ce qui concerne la moelle osseuse); les produits auxiliaires utilisés dans la fabrication de HCT/P; les cellules, tissus et organes dérivés d'animaux; et certains produits diagnostiques *in vitro*.

L'approche réglementaire pour les HCT/P est organisée selon le niveau de risque, c'est-à-dire que l'étendue des exigences réglementaires du produit est proportionnelle au degré de risque potentiel de ce produit. Cette approche fut élaborée en 1997 par l'initiative réglementaire connue sous le nom *Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue-Based Products*²⁶⁷. C'est dans la lignée de la *Proposed Approach* que la FDA a mis en place en 2004 et 2005 trois importants règlements visant les HCT/P :

marrow); (5) Ancillary products used in the manufacture of HCT/P; (6) Cells, tissues, and organs derived from animals other than humans; and (7) In vitro diagnostic products as defined in §809.3(a) of this chapter. »

²⁶⁷ Ci-après la « *Proposed Approach* ». Food and Drug Administration, *Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products*. Rockville, MD, February 28, 1997, en ligne : <<http://www.fda.gov/CbER/gdlns/celltissue.pdf>> (date d'accès : 20 août 2008). La *Proposed Approach* établit un plan de surveillance réglementaire pour les produits tissulaires basé sur une matrice qui évalue les produits selon un rang, classifie selon certaines caractéristiques, dans les champs identifiés. Les produits tissulaires seraient classifiés selon la relation entre le donneur et le receveur du matériel biologique utilisé dans la fabrication du produit tissulaire; le degré de manipulation *ex vivo* des cellules qui constituent le tissu; et si le produit tissulaire est destiné à une utilisation homologue, des fins métaboliques ou structuraux, ou destiné à être combiné avec un instrument médical, une drogue ou un autre produit biologique. La *Proposed Approach* identifie 5 domaines de préoccupation réglementaire soulevés par le développement des nouveaux produits thérapeutiques dérivés de la manipulation de matériel biologique humain : la transmission de

- 1- l'enregistrement des établissements qui prélèvent, transforment, entreposent, étiquettent, emballent et distribuent des HCT/P, ou qui dépistent des donneurs ou des échantillons de donneurs pour les maladies transmissibles²⁶⁸;
- 2- le dépistage des donneurs et l'analyse des échantillons²⁶⁹; et
- 3- des bonnes pratiques tissulaires afin d'assurer la manipulation et la fabrication appropriées des HCT/P²⁷⁰.

Ensemble, ces trois règlements établissent un cadre réglementaire détaillé pour les HCT/P. Il est important de préciser que ce cadre ne vise pas à remplacer les cadres réglementaires déjà en place pour les drogues, les instruments médicaux et les produits biologiques, mais plutôt s'y ajoute lorsque des HCT/P sont utilisés dans ces produits ou constituent de tels produits.

Les HCT/P sont tellement diversifiés qu'ils ne peuvent être traités de la même façon (au même titre que les instruments médicaux) et ils sont divisés en trois classes, selon l'approche de réglementation basée sur les risques par niveau, et l'étendue de l'intervention réglementaire de la FDA variera en fonction des caractéristiques d'un produit tissulaire donné. Il y aura des exigences minimales pour toutes les cellules et tous les tissus, et des exigences additionnelles lorsque nécessaire pour assurer la sûreté et l'efficacité des produits.

La première classe de HCT/P est composée de produits biologiques (soit le sang entier, les produits dérivés du sang, les produits humains extraits comme le lait et le collagène, et la moelle osseuse) aucunement ou minimalement manipulés et qui sont destinés à un

maladies; transformation et manipulation; sûreté et efficacité cliniques; utilisations indiquées et revendication promotionnelles; et surveillance et éducation.

²⁶⁸ Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, « Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: donor screening and testing, and related labeling », 70 *Fed. Regis.* 29949, 25 mai 2005.

²⁶⁹ Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, « Final rule: eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products », 69 *Fed. Regist.* 29786, 25 mai 2004.

²⁷⁰ Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, « Final rule: current good tissue practice for human cell, tissue, and cellular and tissue-based product establishment, inspection and enforcement », 69 *Fed. Regist.* 68612, 24 novembre 2004 (ci-après les « CGTP »).

usage homologue; ces HCT/P sont réputés représenter le risque le plus faible et de ce fait, ils sont exemptés de la réglementation.

La deuxième classe de HCT/P regroupe les HCT/P qui sont minimalement manipulés ou qui posent un risque minimal de transmission de maladie, et qui sont destinés à un usage homologue²⁷¹; le degré de risque est tel qu'aucune autorisation de mise en marché préalable n'est requise à leur endroit, cependant ils sont assujettis aux règles établies pour les tissus, dans les CGTP^{271a} et le règlement sur le dépistage des donneurs²⁷². Ils sont sous la supervision du CBER.

La troisième classe regroupe les HCT/P qui sont plus que minimalement manipulés ou qui sont destinés à un usage non-homologue ou qui sont combinés avec une drogue ou un instrument médical et/ou qui sont implantés chez un receveur non apparenté au donneur²⁷³; ce sont les HCT/P au risque le plus élevé. À ce jour, la plupart si non tous les PIGT sont de tels produits²⁷⁴. En plus d'être assujettis aux CGTP, la FDA exige des démonstrations de sûreté et d'efficacité par le biais d'essais cliniques appropriés préalablement à leur mise en marché²⁷⁵; ils sont donc soumis aux régimes des drogues, des instruments ou des produits biologiques en tant que produits mixtes et sous la responsabilité de l'un ou l'autre des centres selon le *primary mode of action*. Au surplus, ces produits doivent être fabriqués en conformité avec les exigences des bonnes pratiques de fabrication et les réglementations de systèmes de qualité en place qui s'appliquent à ces produits.

La « manipulation minimale » réfère à une procédure qui n'altère pas les caractéristiques biologiques pertinentes des cellules²⁷⁶; la FDA a affirmé qu'elle considère le prélèvement et la sélection de cellules et la cryoconservation de tissus comme de la manipulation

²⁷¹ PHS&A, art. 361.

^{271a} Les *Current Good Tissue Practices* ou les « CGTP » couvrent tous les aspects de la production (les exigences réglementaires) notamment le prélèvement de cellules et tissus, le dépistage des donneurs et des échantillons, les éléments de détermination de l'éligibilité des donneurs, les contrôles de transformation et de procédures, les approvisionnement, les équipements, les locaux et installations, les contrôles des environnements et de l'étiquetage, les conditions d'entreposage, la réception, la distribution des produits, la publicité et le traçage du donneur vers le consignataire du produit. Tous les établissements doivent développer et maintenir un programme couvrant ces exigences réglementaires, dans la mesure où ils sont concernés.

²⁷² *Supra* notes 268 à 270.

²⁷³ PHS&A, art. 351.

²⁷⁴ Hellman, *supra* note 227 à la p. 3.

²⁷⁵ Smith, *supra* note 226 à la p.22.

²⁷⁶ 21 CFR., art. 1271.3(f),

minimale, mais que la culture cellulaire et l'activation cellulaire sont des exemples de manipulation plus que minimale.

En résumé, lorsqu'un HCT/P à transplanter est « minimalement manipulé » (un HCT/P visé par l'article 361), il est soustrait au régime des produits thérapeutiques mais soumis à certaines normes de transformation et de manipulation (les « CGTP »); lorsqu'un HCT/P à transplanter est « plus que minimalement manipulé » (un HCT/P visé par l'article 351), il devient soumis au régime des produits thérapeutiques (instruments médicaux ou produits biologiques) et ainsi assujetti aux exigences en matière de sûreté et efficacité, en plus des normes CGTP.

E. Les normes (standards)

Notre bref survol de l'approche américaine ne serait pas complet si on ne mentionnait pas, même très brièvement, qu'en parallèle aux cadres réglementaires en place pour chacune des catégories de produits thérapeutiques et à la réglementation des HCT/P, des groupes se sont organisés aussitôt qu'en 1997 pour mettre sur pied des normes visant précisément les PIGT. En effet, la ASTM²⁷⁷ a reçu en 1997 le mandat de la FDA de développer des normes à l'égard des PIGT (les TEMPS). La ASTM prévoit fournir une définition des PIGT misant sur les composantes (de ces produits mixtes destinés à réparer, restaurer et régénérer les tissus et cellules humains) utilisées en combinaison avec des molécules biologiques ou des biomatériaux peu importe la nature de ces derniers. On peut suivre le développement des travaux sur le site de la ASTM à www.astm.org ou encore sur le site de la FDA²⁷⁸.

En conclusion à ce chapitre portant sur l'approche américaine, nous ne pouvons faire autrement que de constater les nombreux rapprochements entre le Canada et les USA. Il est vrai que l'approche américaine est plus poussée et structurée, peut-être l'est-ce en raison des moyens dont dispose la FDA, ou encore du nombre de ce type de produits thérapeutiques nouveaux qui contraint les autorités à élaborer et mettre en place des normes pour répondre aux besoins.

²⁷⁷ ASTM F04 – Division IV – TEMPS.

²⁷⁸ Voir FDA, *Tissue engineered medical products standards*, en ligne: <<http://www.fda.gov/CDRH/Tisseng/TEMPS.html>> (page consulté le 20 août 2008). Bien que la page ne soit pas à jour depuis le 16 août 2002, on nous a confirmé par téléphone en avril 2008 que les travaux étaient toujours bien en cours.

Autre continent, autre approche en matière de réglementation des PIGT ? C'est l'étude que nous proposons de couvrir ci-après.

Chapitre 2 – L’approche de l’Union européenne

Au dire de certains auteurs, le domaine de l’ingénierie²⁷⁹ tissulaire commercial était uniquement américain jusqu’à la fin des années 1990 : les États-Unis occupaient à eux seuls le terrain en raison notamment de l’absence de culture de *start-up* en Europe et en Asie, de l’inconfort des scientifiques de ces régions du globe en rapport avec les risques associés au domaine, et un support financier minimal de la part des gouvernements et des secteurs privés locaux. Ces mêmes auteurs ont répertorié qu’en 2007, 25% des activités commerciales dans le domaine du génie tissulaire se passait hors des États-Unis, et majoritairement en Europe²⁸⁰.

Jusqu’en 2007²⁸¹, les PIGT ne relevaient d’aucun cadre législatif communautaire européen. Sans grande surprise, les PIGT étaient difficilement classifiables sous les différents régimes réglementaires nationaux en vigueur en Europe; il en résultait des approches nationales divergentes en ce qui concerne leur classification juridique et leur autorisation. Prenons l’exemple d’Apligraf®²⁸² : selon le pays, Apligraf® était soumis au régime national des médicaments²⁸³, des dispositifs médicaux²⁸⁴, des thérapies cellulaires²⁸⁵, des banques de tissus accréditées²⁸⁶, des implants²⁸⁷, ou il n’était tout simplement pas réglementé²⁸⁸. Cette diversité rencontrée dans l’autorisation des PIGT était perçue comme faisant obstacle à la libre circulation des PIGT dans la Communauté européenne, fragmentait le marché européen et gênait ainsi l’accès par des patients à ce

²⁷⁹ En Europe, la discipline du génie tissulaire est plutôt appelée « ingénierie tissulaire »; le lecteur est avisé qu’il s’agit de la même chose. Dans le présent chapitre, afin d’être conséquent avec les textes que nous aborderons, nous délaisserons la terminologie « génie tissulaire » au profit de « l’ingénierie tissulaire ». Nous maintiendrons cependant l’utilisation de l’acronyme « PIGT » pour désigner les produits issus de l’ingénierie tissulaire.

²⁸⁰ Lysaght, *supra* note 11 aux pp. 311 et 313.

²⁸¹ Avec l’adoption en décembre 2007 du *Règlement (CE) 1394/2007*, *supra* note 32. Le *Règlement (CE) 1394/2007* est prévu pour entrer en vigueur 20 jours après sa publication au *Journal officiel de l’Union européenne*, et est applicable à partir du 30 décembre 2008 : *Règlement 1394/2007*, *supra* note 32, art. 30. Les PIGT légalement sur le marché de la Communauté en vertu d’une législation nationale ou communautaire au 30 décembre 2008 doivent se conformer aux dispositions du *Règlement (CE) 1394/2007* au plus tard le 30 décembre 2012 : *Règlement 1394/2007*, *supra* note 32, art. 29(2).

²⁸² Auditions du Parlement européen sur les thérapies innovantes (*European Parliament Advanced Therapies Hearing*), tenues le 11 mai 2006, document PowerPoint, en ligne: <<http://www.epp-ed.eu/Press/pdoc06/060511DetlefNiese.ppt>> (date d’accès: 18 août 2008).

²⁸³ Allemagne, Suède, Danemark, Norvège, Espagne et Portugal.

²⁸⁴ Finlande.

²⁸⁵ France.

²⁸⁶ Belgique.

²⁸⁷ Suisse.

²⁸⁸ Royaume-Uni, Italie, Irlande, Autriche et Pays-Bas.

nouveau type de thérapie (particulièrement les patients issus des pays les moins peuplés qui représentent des marchés qui autrement ne seraient pas d'intérêt pour les promoteurs), et constituait un frein à l'investissement privé et à la compétitivité pour les promoteurs de ces produits²⁸⁹. Au terme d'études et de consultations sur le sujet des PIGT, il apparut nécessaire aux yeux des autorités européennes de combler le vide réglementaire communautaire²⁹⁰.

L'Union européenne avait déjà réglementé sur les thérapies génique et cellulaire en 2003 : l'approche alors retenue était de traiter les produits qui en sont issus comme des médicaments biologiques²⁹¹. Puisque l'ingénierie tissulaire partage plusieurs caractéristiques scientifiques, réglementaires et économiques fondamentales avec les thérapies génique et cellulaire, il apparut cohérent de traiter ces trois thérapies dans un cadre intégré unique, sous le vocable « thérapies innovantes », qui tienne pleinement compte de leurs caractéristiques scientifiques et techniques et des spécificités des opérateurs économiques concernés²⁹².

Les différentes études menées en 2001 et 2003²⁹³ à la demande de la Direction Générale – Entreprise de la Commission Européenne identifièrent l'absence de cadre réglementaire communautaire comme l'un des plus importants défis du secteur du génie tissulaire. Suivant des consultations publiques tenues en 2002 et 2004, la Commission européenne déposa la *Proposition de Règlement (CE) 1394/2007* pour consultation en mai 2005^{293a} ; au terme de deux ans et demi de débats, le *Règlement (CE) 1394/2007* fut adopté en 2007^{293b}.

²⁸⁹ Commission des communautés européennes, *Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004*, Bruxelles, 2005, p. 3, en ligne : <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/com_2005_567_fr.pdf> (date d'accès: 14 août 2008) (ci-après la « *Proposition de Règlement (CE) 1394/2007* »).

²⁹⁰ Certaines de ces études sont citées *supra* notes 17 et 18.

²⁹¹ Les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique sont définis et réglementés par l'annexe I de la Directive 2001/83/CE, *infra* note 304, modifiée par l'annexe I de la Directive 2003/63/CE, *infra* note 311.

²⁹² *Proposition de Règlement (CE) 1394/2007*, *supra* note 289, p. 2.

²⁹³ Études *supra*, notes 17 et 18.

^{293a} *Proposition de Règlement (CE) 1394/2007*, *supra* note 288. Lire le communiqué de presse dévoilant les règles proposées : Commission européenne, « Ingénierie tissulaire: la Commission consulte le public sur les modalités de réglementation des thérapies avancées », Bruxelles, 19 mai 2005, en ligne : <europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/05/575&format=PDF&aged=1&language=FR&guiLanguage=en> (date d'accès: 14 août 2008) (communiqué de presse numéro IP/05/575).

^{293b} *Règlement (CE) 1394/2007*, *supra* note 32.

Le présent chapitre vise à étudier l'approche européenne en matière de PIGT : nous présenterons d'abord l'organisation communautaire européenne en matière de produits thérapeutiques (point A); nous verrons ensuite les différents produits thérapeutiques reconnus par la législation communautaire susceptibles de couvrir les PIGT, avant la mise en place du nouveau cadre réglementaire spécifique aux PIGT (point B); finalement, l'Europe ayant décidé de soumettre les PIGT à une législation spécifique, nous couvrirons ce nouveau cadre réglementaire (point C).

A. L'organisation communautaire européenne des produits thérapeutiques

On pourrait passer des heures à circonscrire la situation européenne tant elle est complexe; en effet, 27 juridictions nationales et une juridiction communautaire ont tous compétence pour réglementer et approuver pour mise en marché des produits thérapeutiques. Nous nous limiterons au droit communautaire pour les fins de notre étude.

L'Union européenne²⁹⁴ est une union intergouvernementale et supranationale composée de 27 États²⁹⁵. Elle est dotée d'institutions parmi lesquelles figurent le Parlement européen²⁹⁶, la Commission européenne²⁹⁷ et le Conseil de l'Union européenne²⁹⁸.

L'Union européenne repose elle-même sur la Communauté européenne. L'Union européenne se distingue des associations classiques d'États par une nouveauté fondamentale : elle réunit en son sein des États membres qui renoncent à une partie de leur souveraineté au profit de la Communauté européenne et dotent cette dernière de pouvoirs propres et indépendants des États membres²⁹⁹.

²⁹⁴ L'Union européenne est née le 7 février 1992 par la signature du Traité de Maastricht par les douze États qui composait alors la Communauté économique européenne (CEE), elle-même fondée en 1957 par la signature du Traité de Rome.

²⁹⁵ Depuis le 1^{er} janvier 2007, l'Union européenne est composée de 27 États : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède, République Tchèque.

²⁹⁶ Il est composé de députés directement élus par les citoyens des États membres et il a un rôle co-législatif avec le Conseil de l'Union européenne.

²⁹⁷ Elle constitue l'organe exécutif (le « moteur ») de l'Union européenne.

²⁹⁸ Il représente la composante législative de l'Union européenne où se réunissent les ministres par spécialité, représentant les gouvernements des États membres.

²⁹⁹ Klaus-Dieter Borchardt, *L'ABC du droit communautaire*, Bruxelles, 2000, pp. 7 et 18-20, en ligne: <http://ec.europa.eu/publications/booklets/eu_documentation/02/txt_fr.pdf> (date d'accès: 19 août 2008).

Ainsi, bien que les pays membres de l'Union européenne demeurent souverains pour légiférer sur les questions se rapportant aux produits thérapeutiques dans les limites de leur territoire respectif, aux législations nationales doit s'ajouter une législation communautaire. Au cœur de la Communauté européenne se trouve le marché intérieur avec ses libertés fondamentales de circulation des biens, des personnes, des capitaux et des services (les quatre libertés) et ses règles de concurrence. Le *Traité instituant la Communauté européenne* (1957) vise à réaliser une intégration progressive des États européens et à établir un marché commun fondé sur les quatre libertés. Le rapprochement progressif des politiques économiques (en d'autres mots, « l'harmonisation » réglementaire) étant incontournable, les États membres ont de ce fait accepté de renoncer à une partie de leur souveraineté et ont donné aux institutions communautaires le pouvoir d'adopter des législations directement applicables dans les États membres (par voie de règlement, directive, ou décision) et ayant une prééminence sur le droit national³⁰⁰. C'est par le biais de la libre circulation des marchandises et l'achèvement du marché intérieur que l'Europe des produits thérapeutiques s'est édifié et ce sont sur ces bases que le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne ont adopté une série d'instruments réglementaires visant les produits thérapeutiques et la santé publique en Europe³⁰¹. Comme les produits thérapeutiques ne sont pas des marchandises inoffensives, ils sont régis par des exigences spécifiques.

La création de l'Agence européenne des médicaments en 1995³⁰² et d'une procédure

³⁰⁰ Communauté européenne, *Traité instituant la Communauté européenne* (1957), art. 95,

³⁰¹ *Ibid.*, art. 95 et 152 (4)(b).

³⁰² L'Agence européenne des médicaments est active depuis le 1^{er} janvier 1995 et est instituée par le *Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments*, JO L 214 du 24.08.1993, p.1 (ci-après le « *Règlement (CEE) 2309/93* »), remplacé par le *Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne des médicaments*, JO L 136 du 30.4.2004, p. 1 (ci-après, le « *Règlement (CE) 726/2004* »). L'Agence européenne des médicaments est un organe décentralisé de l'Union européenne dont la principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'Agence européenne des médicaments est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée). Pour mener sa mission à terme, elle ressemble des ressources scientifiques provenant des États membres. Plusieurs comités sont constitués en son sein, agissant respectivement dans leurs champs d'expertise spécifique : le Comité des médicaments à usage humain, le Comité des médicaments à usage vétérinaire, le Comité des médicaments orphelins et le Comité des médicaments à base de plantes en sont des exemples. Pour plus de détails, voir le site Web de l'Agence européenne des médicaments, en ligne : <www.emea.europa.eu>.

centralisée d'autorisation de mise en marché des médicaments³⁰³ constitue des étapes décisives du processus d'harmonisation réglementaire dans l'Union européenne.

B. Les catégories de produits thérapeutiques et les textes réglementaires communautaires applicables aux PIGT, avant le *Règlement (CE) 1394/2007*

Selon le droit communautaire, les produits thérapeutiques entrent dans l'une ou l'autre des deux catégories suivantes : les médicaments (aussi appelé « produits médicinaux », les deux expressions étant utilisées de façon interchangeable) (sous-point 1) et les dispositifs médicaux (sous-point 2).

1. Les médicaments (ou produits médicinaux)

Depuis 2001, la *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*³⁰⁴ est la législation européenne en vertu de laquelle les médicaments sont approuvés pour mise en marché en Europe. La *Directive 2001/83/CE* (amendée par quelques actes subséquents) codifie et consolide, dans un acte unique, l'ensemble de la législation communautaire en matière d'autorisation de mise sur le marché, de fabrication, d'étiquetage, de classification, de distribution et de publicité des médicaments à usage humain.

La définition communautaire du terme « médicament » et le champ d'application de la *Directive 2001/83/CE* essaient de tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

³⁰³ Le *Règlement (CEE) 2309/93*, remplacé par le *Règlement (CE) 726/2004*, *ibid.* établit et décrit la procédure centralisée d'approbation des demandes d'autorisation de mise en marché des médicaments. Lorsqu'il est recouru à la procédure centralisée, les promoteurs n'ont qu'une seule demande à soumettre à seule autorité pour tout le marché européen, l'Agence européenne des médicaments. Cette dernière (au travers du Comité des médicaments à usage humain) évalue les demandes d'autorisation de mise en marché des médicaments et l'autorisation est délivrée par la Commission européenne (sur avis de l'Agence européenne des médicaments). Lorsqu'une autorisation de mise en marché est délivrée pour un médicament, cette autorisation s'applique immédiatement à l'ordre juridique interne des États membres de l'Union européenne tel un règlement de l'Union européenne; en d'autres mots, ce médicament est autorisé pour mise en marché dans les 27 pays de l'Union européenne sans possibilité de modification de la part des États membres (ces derniers peuvent s'opposer à cette autorisation seulement qu'en cas de risque majeur pour la santé publique ou l'environnement). La procédure centralisée est obligatoire pour certains médicaments prédéterminés (notamment les médicaments issus des biotechnologies) et facultative pour les autres. Pour une vulgarisation de la procédure centralisée, voir Caroline Mascret, « Sept ans de réflexion... ou la nouvelle réglementation communautaire sur les médicaments pédiatriques » (15 mai 2007) 97 *LPA* à la p. 4.

³⁰⁴ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67 (ci-après la « *Directive 2001/83/CE* »).

Cette définition se lit comme suit :

« Médicament :

*a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou
b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical; »³⁰⁵*

Le mot « substance », quant à lui, représente :

*« toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être:
- humaine, telle que: le sang humain et les produits dérivés du sang humain,
- animale, telle que: les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang,
- végétale, telle que: les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction,
- chimique, telle que: les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse; »³⁰⁶*

Ainsi, la définition de « médicament » se veut large : en y précisant le type d'action qu'un médicament peut exercer sur les fonctions physiologiques, on souhaite prendre en compte, d'une part, l'émergence de nouvelles thérapies (on tient compte des nouveaux produits issus des biotechnologies tel que les thérapies génique et cellulaire, et les produits radiopharmaceutiques³⁰⁷) et, d'autre part, le nombre croissant de produits dits « frontière » entre le secteur des médicaments et les autres secteurs. En fait, la définition de « médicament » a été conçue dans l'intention :

« (...) [d'] éviter, lorsqu'un produit répond pleinement à la définition du médicament, mais pourrait aussi répondre à la définition d'autres produits réglementés, que subsiste un doute sur la législation applicable. »³⁰⁸

³⁰⁵ Directive 2001/83/CE, *supra* note 304 art. 1(2), modifié par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L 136 du 30.4.2004, p. 34 (ci-après « Directive 2004/27/CE »).

³⁰⁶ Directive 2001/83/CE, *supra* note 304 art. 1(3).

³⁰⁷ Geneviève Michaux, « La réforme de la législation pharmaceutique européenne » (2005) 7 Contrats Concurrence Consommation 8.

³⁰⁸ Directive 2004/27/CE, *supra* note 305 para. 7 du préambule.

La *Directive 2001/83/CE* s'applique à tous les médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, à l'exclusion des médicaments suivants : les médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale (formule magistrale); les médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée (formule officinale); les médicaments destinés aux essais de recherche et de développement; les produits intermédiaires destinés à une transformation ultérieure; les radionucléides utilisés sous forme scellée; et le sang, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine³⁰⁹.

La *Directive 2001/83/CE* règle le cas des « produits combinés » et « produits frontières » comme on les appelle en Europe, c'est-à-dire des produits mixtes : en cas de doute sur l'applicabilité de la réglementation sur les médicaments à un produit thérapeutique donné, lorsque ce produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un « médicament » et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la *Directive 2001/83/CE* s'appliquent³¹⁰.

Avant d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans un ou plusieurs États membres, un médicament à usage humain doit généralement faire l'objet d'études approfondies visant à assurer sa sécurité, sa qualité et l'efficacité de son utilisation sur la population cible. Les règles et les procédures d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché sont énoncées dans l'annexe I de la *Directive 2001/83/CE*, modifiée par la *Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*³¹¹ ainsi que dans le *Règlement (CE) 726/2004*³¹².

Cette annexe I a pour but, d'une part, d'établir les règles scientifiques et techniques permettant d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments en vue de leur accorder l'autorisation de mise en marché, et d'autre part, de fixer les instructions quant à

³⁰⁹ *Directive 2001/83/CE*, *supra* note 304 art. 2 et 3, modifiés par la *Directive 2004/27/CE*.

³¹⁰ *Ibid.* art. 2(2).

³¹¹ JO L 159 du 27.6.2003, p.46 (ci-après la « *Directive 2003/63/CE* »).

³¹² *Directive 2004/27/CE*, *supra* note 305 à la p. 1.

la présentation et le contenu du dossier de demande d'autorisation de mise en marché. Précisons qu'elle contient des règles spécifiques à des médicaments particuliers, comme les médicaments biologiques, les médicaments radiopharmaceutiques, les médicaments homéopathiques ainsi que les médicaments de thérapies innovantes.

En terminant ce point portant sur les médicaments, et avant de passer aux dispositifs médicaux, permettons-nous une courte note sur les cellules et tissus humains qui sont, sommes toutes, des médicaments biologiques. La transplantation de tissus et cellules humains est perçue dans l'Union européenne comme un secteur de la médecine en forte croissance, offrant des possibilités importantes pour le traitement de maladies jusqu'à présent incurables. Comme de plus en plus de produits thérapeutiques (médicaments et dispositifs médicaux) intègrent des tissus et des cellules, et comme la sécurité de ces produits repose sur un contrôle rigoureux de leurs matières de départ, l'Union européenne a réglementé pour assurer la qualité et la sécurité des substances concernées, et ainsi prévenir la transmission de maladies. C'est le cas en ce qui concerne le sang humain et les composants sanguins³¹³, et les tissus et cellules humains³¹⁴.

2. Les dispositifs médicaux

La *Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux*³¹⁵ est la législation européenne en vertu de laquelle les dispositifs médicaux sont approuvés pour mise en marché en Europe.

On y retrouve la définition de « dispositif médical » suivante :

« tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :
- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,

³¹³ *Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins*, JO L 33 du 8.2.2003, p. 30.

³¹⁴ *Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains*, JO L 102 du 7.4.2004, p. 48 (ci-après la « *Directive 2004/23/CE* »).

³¹⁵ JO L 169 du 12.07.1993, p. 1 (ci-après la « *Directive 93/42/CEE* »).

- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
 - d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
 - de maîtrise de la conception,
 et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens; »³¹⁶

La Directive 93/42/CEE prévoit expressément au 5^e paragraphe de l'article premier que sont exclus de son champ d'application les produits suivants : les dispositifs destinés au diagnostic *in vitro*³¹⁷ ; les dispositifs implantables actifs ; les médicaments à usage humain, y compris les médicaments dérivés du sang³¹⁸ ; les produits cosmétiques ; le sang humain, les produits sanguins, le plasma ou les cellules sanguines d'origine humaine, et les dispositifs qui contiennent au moment de leur mise sur le marché des produits sanguins, du plasma ou des cellules d'origine humaine³¹⁹ ; les organes, tissus et cellules d'origine humaine et produits incorporant des tissus ou cellules d'origine humaine, ou qui en sont dérivés³²⁰ ; et les organes, tissus et cellules d'origine animale, sauf si, pour la fabrication d'un dispositif, on utilise un tissu d'origine animale rendu non viable ou des produits non viables dérivés de tissus d'origine animale³²¹.

Les États de l'Union européenne doivent prendre les dispositions nécessaires pour que les dispositifs médicaux ne puissent être mis sur le marché et mis en service que s'ils ne compromettent pas la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers lorsqu'ils sont correctement installés, entretenus et utilisés conformément à leur destination³²². Lorsque les dispositifs médicaux peuvent être mis sur le marché, ils doivent obligatoirement porter le marquage CE pour leur libre circulation dans l'Union Européenne. Les organismes notifiés (des compagnies accréditées pour faire l'évaluation

³¹⁶ Directive 93/42/CEE, *supra* note 315 art. 1.

³¹⁷ Lesquels sont couverts par la Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, JO L 331 du 07.12.1998, p. 1

³¹⁸ Lesquels sont couverts par la Directive 2001/83/CE, *supra* note 304.

³¹⁹ Lesquels sont couverts par la Directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains, JO L 313 du 13.12.2000, p. 22.

³²⁰ Lesquels sont couverts par la Directive 2004/23/CE, *supra* note 314.

³²¹ Lesquels sont couverts par la Directive 2003/32/CE de la Commission du 23 avril 2003 introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale, JO L 105 du 26.04.2003, p. 18.

³²² Directive 93/42/CEE, *supra* note 315 art. 2.

des dispositifs et attester de leur conformité) effectuent la validation technique des dispositifs médicaux pour l'apposition du marquage CE, renouvelable tous les 5 ans.

Les dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles figurant à l'annexe I qui leur sont applicables en tenant compte de la destination des dispositifs médicaux concernés³²³, relatives à leur conception et construction, notamment en ce qui concerne le choix des matériaux, la compatibilité entre ces matériaux et les tissus ainsi que les cellules biologiques, de manière à minimiser le risque de contamination pour le personnel participant au transport, au stockage et à l'utilisation et pour les patients. Les dispositifs médicaux sont classés en quatre classes, les classes 1, 2a, 2b et 3, correspondant à des niveaux de risques croissants³²⁴, et par conséquent, les exigences augmentent selon le type de dispositif médical³²⁵.

C. Le Règlement (CE) 1394/2007

Le Règlement (CE) 1394/2007 fournit maintenant un encadrement réglementaire communautaire aux médicaments combinés de thérapie innovante, c'est-à-dire les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire, mais aussi des médicaments issus des thérapies génique et cellulaire somatique. Il établit des règles spécifiques pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance des PIGT³²⁶. Les propos de notre analyse portant spécifiquement sur les PIGT et l'autorisation de mise en marché des PIGT, nous nous y limiterons.

Les principaux éléments du Règlement (CE) 1394/2007 sont les suivants: 1) une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, pour bénéficier de la mise en commun des compétences au niveau européen et de l'accès direct au marché de l'Union européenne; 2) un nouveau comité d'experts multidisciplinaire (appelé le Comité pour les thérapies innovantes), agissant dans le cadre de l'Agence européenne des médicaments, pour évaluer les produits de thérapie innovante et suivre les développements scientifiques dans ce domaine; 3) des exigences techniques adaptées aux caractéristiques particulières

³²³ *Ibid.*

³²⁴ *Directive 93/42/CEE, supra* note 315315 art. 9. Les règles de classification sont énoncées à l'annexe IX de la *Directive 93/42/CEE*; ces règles ont été instituées sur la base des critères suivants : la durée d'utilisation du dispositif, le caractère invasif du dispositif, le type chirurgical du dispositif, le caractère actif du dispositif, la partie vitale du corps concernée par le dispositif.

³²⁵ *Ibid.* art. 11.

³²⁶ *Règlement (CE) 1394/2007, supra* note 32 art. 1 et 2.

de ces produits; 4) des exigences renforcées concernant la gestion des risques et la traçabilité; 5) un système de conseils scientifiques peu coûteux et de grande qualité délivrés par l'Agence européenne des médicaments; et 6) des mesures d'incitation spéciales pour les petites et moyennes entreprises.

Nous avons choisi d'aborder certains éléments bien particuliers du *Règlement (CE) 1394/2007* : le choix de passer par le règlement pour légiférer sur les PIGT (point 1), la définition des PIGT et le champ d'application du *Règlement (CE) 1394/2007* (point 2), la procédure centralisée de mise en marché et la création d'un comité dédié (point 3), les exigences en matière d'autorisation de mise en marché des PIGT (point 4), et la problématique « éthique » qui a retardé l'adoption du *Règlement (CE) 1394/2007* (point 5).

1. Le choix du règlement pour encadrer les PIGT

En Europe, tout un arsenal de règlements et directives communautaires encadre les activités reliées à la commercialisation des produits thérapeutiques, chaque produit thérapeutique ayant sa réglementation propre (sans compter les lois et autres instruments nationaux).

Les règlements communautaires sont des instruments contraignants d'applicabilité directe : lorsqu'ils sont ratifiés, ils entrent automatiquement en vigueur (dès leur parution dans le *Journal Officiel de l'Union européenne*) et simultanément dans tous les États membres de l'Union européenne sans que ne soit requise la ratification nationale. Lorsque les règlements sont adoptés par le Parlement Européen, ils peuvent être qualifiés de « lois européennes »; lorsqu'ils sont arrêtés par le Conseil de l'Union européenne ou la Commission européenne, ils ne bénéficient pas formellement des caractéristiques essentielles d'une loi mais ne sont pas moins contraignants pour autant³²⁷.

Quant à elles, les directives communautaires sont des recommandations qui cherchent à concilier l'unité du droit communautaire et la préservation de la diversité des particularités nationales; contrairement au règlement, la directive n'a pas pour objectif l'harmonisation juridique mais le rapprochement des législations pour éliminer les

³²⁷ Borchardt, *supra* note 299, pp. 67-68.

contradictions entre les États membres. La directive lie les États en ce qui concerne le résultat à atteindre et laisse le choix de la forme et des moyens à l'ordre juridique interne. Les dispositions d'une directive ne remplacent pas automatiquement les règles juridiques nationales, mais imposent aux États membres l'obligation d'adapter leur droit national aux dispositions communautaires. Les directives ne seront contraignantes que si elles sont ratifiées par les pays membres de l'Union européenne (ainsi transposées en droit national)³²⁸.

Le choix du règlement plutôt que de la directive pour légiférer sur les thérapies innovantes démontre l'importance, pour l'Union européenne, des enjeux adressés et la reconnaissance de la place de l'ingénierie tissulaire et des PIGT parmi l'arsenal des nouvelles thérapies.

2. La définition réglementaire des PIGT et le champ d'application du *Règlement (CE) 1394/2007*

Une des problématiques soulevées dans les études effectuées sur les PIGT pour le compte de la Commission européenne était le manque d'une définition claire de l'ingénierie tissulaire et des PIGT; le *Règlement (CE) 1394/2007* fournit maintenant une définition des PIGT appelés « produits issus de l'ingénierie tissulaire ». Nous ne sommes pas convaincus que l'objectif de clarté soit atteint, nous laissons au lecteur le soin d'en juger par lui-même. Cette définition s'inscrit dans une série de définitions qui suivent le principe des poupées russes : pour comprendre une définition, il faut en lire une autre³²⁹.

Ainsi, un « médicament combiné de thérapie innovante » est :

« un médicament de thérapie innovante qui satisfait aux conditions suivantes :

- il doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE, et

³²⁸ *Ibid.*; Johannes Dommers, « An introduction to European Union Health Law » (1997) 4 *European Journal of Health Law* 19.

³²⁹ Pour bien saisir la définition de « médicament combiné de thérapie innovante », il faut tenir compte de la définition de « médicament de thérapie innovante », qui elle-même doit tenir compte de « produit issu de l'ingénierie tissulaire », qui doit à son tour tenir compte de « issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire ».

- *sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou*
- *sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.* »³³⁰ [les soulignés sont de nous]

Un « médicament de thérapie innovante » désigne :

« l'un des médicaments à usage humain suivants :

- *un médicament de thérapie génique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE;*
- *un médicament de thérapie cellulaire somatique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE;*
- *un produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini au point (b).* »³³¹ [les soulignés sont de nous]

Est un « produit issu de l'ingénierie tissulaire » :

« un produit :

- *qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et*
- *qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.*

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices.

*Les produits contenant ou consistant exclusivement en des cellules et/ou des tissus humains ou animaux non viables, qui ne comprennent pas de cellule ou tissu viable et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, sont exclus de la présente définition; »*³³² [les soulignés sont de nous]

Sont considérés comme « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » :

³³⁰ Règlement (CE) 1394/2007, *supra* note 32, art. 2(1)(d).

³³¹ *Ibid.*, art. 2(1)(a).

³³² *Ibid.*, art. 2(1)(b).

« les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes:

- les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurales utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. Les manipulations énumérées à l'annexe I, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles,
- les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisées pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur; »³³³

Ces manipulations (de cellules ou tissus qui ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles) énumérées à l'annexe I du *Règlement (CE) 1394/2007* sont les suivantes : le découpage; le broyage; le façonnage; la centrifugation; le trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes; la stérilisation; l'irradiation; la séparation, la concentration ou la purification de cellules; la filtration, la lyophilisation; la congélation; la cryoconservation; et la vitrification.

À tout événement, nous avons vu que pour bien saisir la définition de « produits issus de l'ingénierie tissulaire », il faut aussi tenir compte de la définition de « issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire ». Comme l'ingénierie tissulaire constitue une thérapie parmi d'autres et qu'ensemble ces thérapies constituent un concept plus englobant (les « thérapies innovantes »), nous sommes d'avis qu'il ne soit pas erroné de substituer, lors de la lecture du *Règlement (CE) 1394/2007*, l'expression « médicament combiné de thérapie innovante » par « produits issus de l'ingénierie tissulaire » ou PIGT. C'est ce que nous nous permettrons parfois de faire ci-après.

Le champ d'application du *Règlement (CE) 1394/2007* exclut les PIGT qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé³³⁴.

³³³ *Ibid.*, art. 2(1)(c).

³³⁴ *Ibid.*, para. 6 du préambule.

Comme les exigences peuvent varier d'un produit de thérapie innovante à l'autre, le *Règlement (CE) 1394/2007* prévoit d'avance une certaine catégorisation de produit lorsqu'on est en présence de produits particuliers; par exemple : un médicament de thérapie innovante contenant à la fois des cellules ou tissus autologues (provenant du patient) et des cellules ou tissus allogéniques (provenant d'un autre être humain) est considéré comme médicament de thérapie innovante à usage allogénique³³⁵; un produit qui peut répondre à la fois à la définition de « produit issu de l'ingénierie tissulaire » et à celle de « médicament de thérapie cellulaire somatique » est considéré comme un produit issu de l'ingénierie tissulaire³³⁶; et un produit susceptible de relever de la définition de « médicament de thérapie cellulaire somatique » ou de « produit issu de l'ingénierie tissulaire », et de « médicament de thérapie génique », est considéré comme médicament de thérapie génique³³⁷.

Quand un produit contient des cellules ou tissus viables, l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ces cellules ou tissus doit être considérée comme le mécanisme d'action principal du produit³³⁸.

Tout demandeur ayant mis au point un produit à base de gènes, de cellules ou de tissus peut demander à l'Agence européenne des médicaments de formuler une recommandation scientifique visant à déterminer si le produit concerné répond, d'un point de vue scientifique, à la définition de médicament de thérapie innovante³³⁹.

3. La procédure de mise en marché centralisée et le comité dédié

Parmi les objectifs que visait l'établissement du *Règlement (CE) 1394/2007*, on comptait celui d'établir un cadre réglementaire européen harmonisé, ce qui était perçu comme nécessaire pour assurer la libre circulation des produits et le bon fonctionnement du marché intérieur dans le secteur de la biotechnologie³⁴⁰; dans ces conditions, la procédure communautaire centralisée déjà en place de façon obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies apparut comme étant la procédure d'autorisation de mise en marché

³³⁵ *Ibid.*, art. 2(3).

³³⁶ *Ibid.*, art. 2(4).

³³⁷ *Ibid.*, art. 2(5).

³³⁸ *Ibid.*, art. 2(2).

³³⁹ *Ibid.*, art. 17(1).

³⁴⁰ *Ibid.*, para. 5 du préambule.

toute désignée. Non seulement la procédure centralisée permet-elle de pallier à la pénurie d'expertise dans la Communauté et d'assurer un niveau élevé d'évaluation scientifique de ces médicaments dans la Communauté, mais elle permet au surplus de préserver la confiance des patients et des professions médicales dans l'évaluation et de faciliter l'accès de ces technologies novatrices au marché communautaire³⁴¹.

La demande d'autorisation de mise en marché d'un PIGT est donc soumise à l'Agence européenne des médicaments, précisément au Comité des médicaments à usage humain.

L'évaluation des PIGT (et des autres médicaments de thérapie innovante) demande souvent une expertise très spécifique qui va au-delà du domaine pharmaceutique traditionnel et comprend des aspects à la frontière d'autres disciplines, telles que la biotechnologie et les dispositifs médicaux. C'est pourquoi il fut convenu de créer au sein de l'Agence européenne des médicaments un comité des thérapies innovantes qui rassemble la meilleure expertise disponible en matière de médicament de thérapies innovantes dans la Communauté³⁴². Le Comité des thérapies innovantes travaille étroitement avec le Comité des médicaments à usage humain pour qu'il prépare des avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits nécessitant une expertise spécifique relevant de son domaine de compétence³⁴³.

Dans le cas des PIGT comme des autres médicaments combinés de thérapies innovantes, l'ensemble du produit fait l'objet d'une évaluation finale par l'Agence européenne des médicaments, incluant donc aussi la portion « dispositif médical »; les résultats de l'évaluation de la portion « dispositif médical » par un organisme notifié conformément à la directive (sur les dispositifs médicaux) applicable devront être joints à la demande d'autorisation³⁴⁴.

³⁴¹ *Ibid.*, para. 9 du préambule.

³⁴² *Ibid.*, art. 20. La composition du Comité des thérapies innovantes couvre les domaines scientifiques qui se rapportent à la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire, les dispositifs médicaux, la pharmacovigilance et l'éthique; les associations de patients et les cliniciens ayant une expérience scientifique des médicaments de thérapie innovante y seraient également représentés : *Ibid.*, para. 11 du préambule et art. 21.

³⁴³ *Ibid.*, para. 10 et 11 du préambule et art. 8 et 23.

³⁴⁴ *Ibid.*, art. 9.

4. Les exigences en matière d'autorisation de mise en marché des PIGT

Le régime communautaire établi par le *Règlement (CE) 1394/2007* est conçu sur mesure aux réalités des PIGT (et des autres médicaments combinés de thérapie innovante) puisque chacune des caractéristiques du produit, à savoir la caractéristique « médicament biologique » (sous-point a) et la caractéristique « dispositif médical » (sous-point b) sont reconnues et prises en compte; au surplus, on y prévoit des exigences particulières en matière de bonnes pratiques cliniques et de bonnes pratique de fabrication (sous-point c).

a. Les exigences issues du régime des médicaments biologiques

Les PIGT sont des médicaments biologiques au sens de l'annexe I de la *Directive 2001/83/CE*, lue conjointement avec la définition des médicaments contenue dans la même directive³⁴⁵. En conséquence, les PIGT doivent respecter les exigences issues du régime des médicaments.

Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée conformément aux dispositions combinées du *Règlement (CE) 726/2004* et du *Règlement (CE) 1394/2007*³⁴⁶.

Toutefois, il est à noter que dans le cas des PIGT (comme des autres produits de thérapies innovante), les exigences techniques peuvent être très spécifiques, notamment le type et la quantité de données de qualité, ainsi que de données précliniques et cliniques nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Les exigences sont déjà définies à l'annexe I de la *Directive 2001/83/CE* dans le cas des médicaments de thérapie génique et des médicaments de thérapie cellulaire somatique; le *Règlement (CE) 1394/2007* définit maintenant les exigences pour ce qui est des PIGT selon une procédure comportant suffisamment de souplesse pour tenir compte aisément de l'évolution rapide de la science et de la technologie³⁴⁷.

³⁴⁵ *Ibid.*, para 2 du préambule.

³⁴⁶ *Règlement (CE) 726/2004*, *supra* note 302 art. 6(1), modifié par le *Règlement (CE) 1394/2007*, *supra* note 32.

³⁴⁷ *Ibid.*, para. 13 du préambule.

Nous avons vu que la *Directive 2004/23/CE* établit des normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. Le *Règlement (CE) 1394/2007* prévoit qu'il ne déroge pas aux principes fondamentaux énoncés dans la *Directive 2004/23/CE*, bien au contraire il les complète, le cas échéant, par des exigences supplémentaires. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou des tissus humains, la *Directive 2004/23/CE* ne s'applique qu'en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle, les autres aspects étant couverts par le *Règlement (CE) 1394/2007*³⁴⁸.

b. Les exigences issues du régime des dispositifs médicaux

Tout dispositif médical faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées soit à l'annexe I de la *Directive 93/42/CEE*, soit à l'annexe I de la *Directive 90/385/CEE*, afin d'assurer un niveau de qualité et de sécurité suffisant³⁴⁹. Cela implique une évaluation du dispositif médical par un organisme notifié.

La demande d'autorisation de mise en marché d'un médicament de thérapie innovante contenant des dispositifs médicaux, des biomatériaux, des supports ou des matrices doit inclure les éléments prouvant que la partie dispositif médical du médicament répond aux exigences essentielles énoncées à la directive sur les dispositifs médicaux qui est concernée³⁵⁰, à défaut de quoi l'Agence européenne des médicaments peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical à un organisme notifié indépendant (à moins qu'il ne soit conseillé par des experts qu'il ne soit pas nécessaire de faire intervenir un organisme notifié)³⁵¹. La demande d'autorisation de mise en marché doit aussi inclure une description des caractéristiques physiques et du fonctionnement du produit, ainsi qu'une description de ses méthodes de conception, conformément à l'annexe I de la *Directive 2001/83/CE*³⁵².

³⁴⁸ *Ibid.*, para. 14 du préambule et art. 3.

³⁴⁹ *Ibid.*, para. 18 du préambule et art. 6(1) et (2).

³⁵⁰ *Ibid.*, para. 18 du préambule et art. 6, 9(2) et 9(3).

³⁵¹ *Ibid.*, art. 9(3) *in fine*.

³⁵² *Ibid.*, art. 7.

- c. Les exigences en matière de bonnes pratiques cliniques et bonnes pratiques de fabrication

Pour le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne, il importe que les essais cliniques des PIGT soient menés conformément aux principes généraux et aux exigences éthiques énoncées à la *Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain*³⁵³. Les règles de la *Directive 2001/20/CE* en ce qui concernent les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique s'appliquent aussi aux PIGT³⁵⁴. Toutefois, la *Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments*³⁵⁵, devrait être adaptée par l'adoption de règles particulières afin de tenir pleinement compte des caractéristiques techniques spécifiques des médicaments de thérapie innovante.

Pour le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne, il importe aussi que la fabrication de médicaments de thérapie innovante soit conforme aux principes des bonnes pratiques de fabrication, tels que définis par la *Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain*³⁵⁶, principes adaptés, le cas échéant, pour tenir compte de la nature spécifique de ces médicaments. En outre, il convient de définir des lignes directrices spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, de manière à refléter correctement la nature particulière de leur processus de fabrication.

Le *Règlement (CE) 1394/2007* prévoit qu'en ce qui concerne les Bonnes pratiques cliniques et les Bonnes pratiques de fabrication, les médicaments de thérapie innovante

³⁵³ JO L 121 du 01.05.2001, p. 34 (ci-après « la Directive 2001/20/CE »).

³⁵⁴ *Règlement (CE) 1394/2007*, supra note 32, art. 4(1).

³⁵⁵ JO L 91 du 9.4.2005, p. 13.

³⁵⁶ JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.

auront des règles spécifiques; ces règles seront formulées par la Commission européenne, après consultation avec l'Agence européenne du médicament³⁵⁷.

Les lignes directrices relatives aux demandes d'autorisation pour procéder à des essais cliniques pour des PIGT sont actuellement en cours d'amendement. Il sera nécessaire d'amender au passage le formulaire de demande d'autorisation afin d'y ajouter les changements apportés par le *Règlement (CE) 1394/2007*³⁵⁸.

5. La problématique « éthique » qui a retardé l'adoption du *Règlement (CE) 1394/2007*

Bien que notre analyse n'aborde pas intentionnellement les considérations éthiques du génie tissulaire ou de la mise en marché de PIGT tel que nous l'avons annoncé dans notre introduction, ce sont des divergences sur des aspects éthiques qui ont longtemps retardé la mise en place du *Règlement (CE) 1394/2007*. En conséquence, il nous apparaissait impossible de traiter du *Règlement (CE) 1394/2007* sans aborder, ne serait-ce que très brièvement, la problématique « éthique » qui a retardé son adoption.

Des amendements de nature éthique au projet de *Règlement (CE) 1394/2007* ont été proposés à quelques reprises et visaient notamment à :

- 1- exclure de la procédure centralisée les médicaments contenant ou issus de cellules embryonnaires ou fœtales humaines et de cellules germinales primitives ou dérivés d'hybrides ou de chimères : plusieurs pays n'autorisent pas ces techniques pour des raisons éthiques et certains parlementaires craignaient qu'elles leur soient imposées par ce *Règlement (CE) 1394/2007*; et

³⁵⁷ *Règlement (CE) 1394/2007*, supra note 32, art. 4(2) et 5.

³⁵⁸ European commission, Enterprise and Industry Directorate-General, *Implementation of the 'advanced therapies regulation, Regulation (EC) No 1394/2007, public consultation paper, draft detailed guideline on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products*, 2 July 2008, en ligne: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/2008_07/Consultation%20paper-NR-2008-07-02.pdf> (date d'accès: 18 août 2008); voir aussi European commission, Enterprise and Industry Directorate-General, *Implementation of the 'advanced therapies regulation, Regulation (EC) No 1394/2007, public consultation paper, draft amendments to the clinical trial application form as regards advanced therapy medicinal products*, 22 July 2008, en ligne: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/consultation_paper-2008-07-22.pdf> (date d'accès: 8 août 2008).

- 2- rappeler dans le texte toutes les règles éthiques européennes, comme la non-commercialisation du corps humain.

Les différentes commissions parlementaires (en septembre 2006 et en janvier 2007) rejetèrent les amendements éthiques, mais le député slovaque Miroslav Mikolášik, rapporteur du Parlement européen, contesta ces décisions et décida d'entreprendre des négociations avec le Conseil de l'Union européenne et la Commission européenne. Les amendements éthiques furent finalement soumis au vote de la plénière du 25 avril 2007 qui réunit le Parlement européen, la Commission européenne et le Conseil de l'Union européenne; finalement, la plénière trancha en faveur d'un « paquet de compromis » proposés par le Conseil de l'Union européenne, mais rejeta tous les amendements éthiques³⁵⁹.

Au final, compte tenu de la divergence d'opinions entre les États membres, le *Règlement (CE) 1394/2007* n'adresse pas la question éthique : chaque État reste libre d'interdire un produit thérapeutique s'il considère qu'il pose un problème éthique ou viole la « moralité publique »; l'utilisation des cellules souches embryonnaires ou des cellules animales demeure une responsabilité nationale³⁶⁰. Par ailleurs, en matière de don de cellules ou tissus humains, il est convenu de respecter les principes de l'anonymat, de l'altruisme (don volontaire et non rémunéré) et de la solidarité³⁶¹. Finalement, le *Règlement (CE) 1394/2007* respecte les droits fondamentaux et les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne et tient compte de la *Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine* d'Oviedo de 1997³⁶².

Avec le *Règlement (CE) 1394/2007*, l'Union européenne est incontestablement le pionnier en matière de réglementation des PIGT. En statuant que les PIGT sont des drogues biologiques, elle établit sa position et les règles du jeu de façon claire. L'Union européenne a-t-elle amorcé une tendance qui sera suivie par d'autres juridictions ? Il reste maintenant à savoir si le Canada, les États-Unis et d'autres pays suivront.

³⁵⁹ Sur les péripéties qui entourent l'adoption du *Règlement (CE) 1394/2007*, voir Elsa Godet, « La réglementation des thérapies innovantes par l'Union européenne », TechnologyReview.fr, en ligne: <<http://www.technologyreview.fr/?id=287>> (date d'accès: 20 août 2008).

³⁶⁰ *Règlement (CE) 1394/2007*, *supra* note 32, para. 7 du préambule.

³⁶¹ *Ibid.*, para. 15 du préambule.

³⁶² *Ibid.*, para. 8 du préambule.

CONCLUSION

Lors de nos recherches sur le modèle européen, nous avons constaté qu'il est dit des États-Unis et du Canada que ces pays règlementent les PIGT en vertu de leurs régimes respectifs des instruments médicaux³⁶³. Nous nous sommes demandé sur quoi pouvait-on se baser pour arriver à une telle conclusion, compte-tenu que les États-Unis et le Canada règlementent les PIGT au travers des cadres établis pour les drogues, les instruments médicaux et les produits biologiques suivant un exercice de catégorisation au moyen du principe du principal mécanisme d'action. Nous avons conclu qu'il fallait forcément qu'on se soit basé sur les approbations délivrées; or, en effet, il s'avère qu'aux États-Unis, du moins, les PIGT approuvés l'ont été en vertu du régime des instruments médicaux^{363a}. Les faits demeurent les faits, et la pratique est parfois plus éloquente que la théorie surtout quand cette théorie est problématique et donc difficile d'application.

Comme nous l'avons vu lors de la partie préliminaire de notre étude, les PIGT peuvent être très variés mais deux choses les caractérisent définitivement : une structure 3D et l'utilisation de matériel biologique vivant. Par conséquent, les PIGT seront toujours des produits mixtes bien particuliers et complexes. À savoir maintenant si un PIGT sera classifié une drogue, un instrument médical ou un produit biologique, cela pourrait peut-être tout simplement dépendre du souhait du promoteur.

En effet, les promoteurs semblent avoir la possibilité de choisir leur régime réglementaire et ils font ce choix, c'est le constat auquel sont arrivés certains auteurs³⁶⁴. Si non, comment justifier que tous les PIGT approuvés pour mise en marché à ce jour aux États-Unis (à peut-être une seule exception près comme nous le verrons) soient des instruments médicaux ?

Aux États-Unis, une étude³⁶⁵ révèle de grandes différences entre les processus d'approbation des drogues et des instruments médicaux. Les nouveaux produits qui

³⁶³ Auditions du Parlement européen sur les thérapies innovantes, *supra* note 282282.

^{363a} Lysaght, *supra* note 11. Il ne nous est pas possible de confirmer (ou d'infirmer) que la situation est la même au Canada, en raison de la difficulté à colliger soi-même cette information au Canada et de l'absence de publication l'ayant fait.

³⁶⁴ *Ibid.*

³⁶⁵ *Ibid.*

répondent aux définitions des drogues pharmaceutiques ou biologiques doivent passer au travers d'un processus long et fort coûteux afin d'atteindre le marché alors que les nouveaux produits qui se qualifient instruments médicaux sont assujettis à un fardeau réglementaire considérablement inférieur, ce qui se traduit en économies de temps et d'argent significatives pour les promoteurs dont les produits thérapeutiques atteignent le marché plus rapidement :

1- Le processus d'approbation des drogues implique des milliers de personnes, prend entre 6 à 12 ans d'essais et d'études, et nécessite des investissements considérables oscillant entre 500 millions et 1,5 milliards de dollars US;

2- Le processus d'approbation des instruments médicaux de la classe III (la plus haute classe aux États-Unis, l'équivalent de la classe IV au Canada) requiert typiquement de 1 à 3 années d'essais expérimentaux impliquant quelques centaines de patients, et des dépenses de l'ordre de 25 à 100 millions de dollars US³⁶⁶.

Ce n'est donc pas surprenant, aux yeux des analystes, que les PIGT soient présentés par les promoteurs comme des instruments médicaux à la FDA :

« Not surprisingly, to our knowledge all tissue engineering products, which have been FDA approved to date, have gone through the cheaper and simpler device pathway »³⁶⁷

Un bémol doit être apporté, dans une certaine mesure, à cette affirmation : après avoir d'abord été lancé aux États-Unis comme un instrument médical, Carticel® fut retiré du marché sur ordre de la FDA jusqu'à ce qu'une demande d'autorisation de mise en marché d'un produit biologique soit déposée et approuvée³⁶⁸; l'approbation fut accordée en 1997 en vertu du régime des drogues biologiques. Carticel® est le seul PIGT commercialisé aux États-Unis en tant que produit biologique. Les promoteurs de produits mixtes auraient-ils retenu des leçons du cas de Carticel® et orienteraient-ils le développement de leurs produits mixtes en conséquence ?

³⁶⁶ *Ibid.*

³⁶⁷ *Ibid.*

³⁶⁸ Meredith Lloyd-Evans, « Regulating tissue engineering » (mai 2004) *Materials Today* 48 à la p. 49.

Nous avons vu que la règle (au Canada comme aux États-Unis) est à l'effet que si le produit mixte remplit une fonction mécanique, le produit sera catégorisé instrument médical; si le principal mécanisme d'action du produit mixte est biochimique, alors le produit sera assujéti au régime des drogues (pharmaceutiques ou biologiques). Rappelons que dans les deux juridictions, les promoteurs font catégoriser leur produit mixte très tôt dans le processus de développement de leur produit. Somme toutes, les réglementations actuelles influenceraient le développement du produit.

Les promoteurs qui peuvent convaincre les autorités que leur produit mixte est un instrument médical ont l'avantage significatif d'accéder aux marchés plus rapidement, par conséquent de faire des ventes, générer des revenus, satisfaire (ou conforter) les investisseurs et possiblement atteindre la profitabilité. Généralement, lorsque le promoteur est une petite société de biotechnologie, c'est une question de survie.

La FDA reconnaît que les régimes réglementaires en place ne sont pas appropriés pour les PIGT et qu'elle éprouve de grandes difficultés à faire entrer les instruments médicaux dans les procédures rigides d'essais cliniques des drogues selon les phases I, II et III. L'approche de la FDA est d'étudier les demandes d'essais et les PIGT au cas par cas. En 2007, il y aurait environ 55 PIGT en cours d'essais cliniques (selon les phases I à III des drogues) sans égard à la catégorisation instrument médical³⁶⁹; les détails ne sont malheureusement pas disponibles pour des raisons de confidentialité, mais les auteurs qui rendent disponibles ces informations soulignent que si l'on s'en tient aux dépenses encourues des compagnies visées, il apparaîtrait évident, du nombre de patients enrôlés et des coûts des essais (lesquels sont de loin inférieurs à ce que l'on est habitué avec les drogues conventionnelles), qu'il s'agirait d'instruments médicaux³⁷⁰. Le cas par cas favoriserait les promoteurs à convaincre les autorités réglementaires que leur produit thérapeutique est un instrument médical.

La FDA et Santé Canada ont pré-classifié certains tissus humains utilisés pour des fins médicales comme des instruments médicaux (c'est le cas de la dure-mère, des valvules cardiaques et des lentilles cornéennes) ou comme des produits biologiques (c'est le cas du sang, des composantes sanguins et des produits dérivés du sang); cette pré-

³⁶⁹ Lysaght, *supra* note 11 à la p. 313.

³⁷⁰ *Ibid.*

classification suggérerait que des produits tissulaires utilisés pour des applications structurales seraient classifiés comme des instruments médicaux alors que les tissus utilisés pour un effet systémique seraient des produits biologiques³⁷¹. Qu'en est-il de la peau ? Aux États-Unis, la peau est expressément classifiée comme un produit biologique³⁷²; or, Apligraf® (un équivalent vivant de peau) a été approuvé pour mise en marché aux États-Unis sous le régime des instruments médicaux au motif qu'il remplissait une fonction mécanique (par opposition à produire un mécanisme d'action biochimique comme le ferait un organe). Pourtant, pour certains, les PIGT qui visent la peau devraient être des produits biologiques :

*« An important point to keep in mind is that once tissue/cells has/have been removed from the patient and 'leave' the operating room or surgical suite and is/are brought to the laboratory to be cultured, where the cellular component is amplified and mucosal equivalent fabricated, it becomes biologic and is no longer considered a device. It is referred to as a 'combination product' which is a product that would normally be regulated under different types of regulatory authorities, and frequently by different FDA centers, such as a device-biologic, into which category a skin or mucosal equivalent would fall. »*³⁷³

Un auteur est d'avis qu'en lisant la définition américaine d'instrument médical, certains PIGT ne devraient pas être catégorisés comme tels, dans la mesure où les bénéfices thérapeutiques ou diagnostiques qu'ils génèrent ont lieu d'une manière exclue par la définition :

*« With respect to engineered tissue products, the consequences inuring to the device and biologic classifications deserve particular attention. First, and most importantly, a medical product cannot be a device if its therapeutic or diagnostic benefit is obtained through metabolization, a limitation in the statutory definition of a device that might appear to exclude any product incorporating and depending on the function of any living human tissues. Nevertheless, allogeneic skin products such as Organogenesis's Apligraf have been classified and granted market approval as devices. As engineered tissue products become less "structural" and more "functional" in nature, a "device" classification may become more difficult to square with the current statutory definition, although a product sponsor's desire to obtain this classification for its product may be undiminished. »*³⁷⁴

³⁷¹ Smith, 2006, *supra* note 226, p.21. Voir aussi Hellman, *supra* note 227.

³⁷² Selon la définition statutaire des HCT/Ps à 21 CFR §1271.3(d) reproduite à la note 272.

³⁷³ Izumi *supra* note 6.

³⁷⁴ Smith, *supra* note 237.

Pendant que certains produits thérapeutiques sont simplement ce qu'ils sont sans ambiguïté (par l'exemple, l'Aspirine® est une drogue et une prothèse artificielle est un instrument médical), le concept des produits mixtes suggère que les caractéristiques pertinentes et les utilisations projetées d'un nouveau produit puissent exister principalement dans l'œil de celui qui les regarde, ou tout au moins la classification peut être influencée par ce que le promoteur revendique ou ne revendique pas et comment le produit a été conçu pour atteindre un certain bénéfice thérapeutique³⁷⁵.

Lors de cette étude, nous avons conclu que les cadres réglementaires actuellement en place pour les produits thérapeutiques conventionnels ne sont pas du tout appropriés pour adresser la situation des PIGT et qu'en fait, ces cadres sont « étirés au maximum » pour les y faire entrer. Au surplus, sous la réglementation actuelle, la tendance est clairement à la catégorisation des PIGT comme instruments médicaux (même lorsqu'ils ne devraient pas l'être) et restera ainsi tant et aussi longtemps qu'une réforme réglementaire ne changera pas les règles. Il apparaît donc nécessaire d'apporter des modifications à l'encadrement normatif des produits thérapeutiques; en ces temps de réforme de la législation des produits de santé et des aliments, le moment est approprié. Malheureusement, la réforme proposée au travers du défunt Projet de loi C-51 ne nous est pas apparue suffisante pour adresser les PIGT, ni même les autres produits mixtes issus des biotechnologies qui combinent une composante biologique et une composante instrument médical.

Un cadre réglementaire moderne doit prévoir et accueillir les changements technologiques. Afin de faire des suggestions de réforme, nous avons étudié comment les États-Unis et l'Union européenne adressent la question des PIGT. Le cadre américain partage de nombreuses similitudes avec l'actuel système canadien^{375a}; le cadre européen, quant à lui, est complètement différent et innovateur en ce qu'il prévoit un règlement particulier aux PIGT avec le *Règlement (CE) 1394/2007*.

³⁷⁵ *Ibid.*

^{375a} En effet, comme au Canada, les États-Unis vont réglementer un PIGT au travers des règles établies pour les produits mixtes et les produits thérapeutiques conventionnels (drogue, instrument médical ou produit biologique): ils vont faire entrer un PIGT donné dans le cadre du régime de la catégorie de produit thérapeutique qui s'avère appropriée en se basant sur le principal mécanisme d'action. Les États-Unis ont cependant développé toute une gamme de règles et un processus beaucoup plus sophistiqués qu'au Canada.

Les produits mixtes peuvent varier énormément; ce qui démarque les PIGT des autres produits mixtes, c'est leur nature « vivante » : ils sont dynamiques dans le corps plutôt que statiques comme le sont généralement les instruments médicaux. À savoir maintenant si un PIGT sera classifié instrument médical ou produit biologique, à notre avis cela devrait tout simplement dépendre de la composante biologique : dès qu'il y a une composante produit biologique « plus que minimalement manipulé », le produit thérapeutique devrait être catégorisé drogue biologique.

Le principal mécanisme d'action devrait-il continuer à déterminer le régime réglementaire d'un PIGT ? Le recours au principal mécanisme d'action est peut-être valable en ce qui concerne les produits mixtes qui combinent une drogue pharmaceutique avec un instrument médical, mais il ne nous apparaît plus valable, ni même souhaitable, quand le vivant est une composante du produit mixte.

Tous les produits thérapeutiques sont porteurs de risques qui doivent être mesurés aux avantages et bienfaits potentiels. Parmi les catégories traditionnelles de produits thérapeutiques, ce sont donc les produits biologiques qui présentent les plus grands enjeux en termes de sécurité, efficacité et qualité; ces produits sont plus sensibles au moindre changement ou variation notamment dans la production, composition et la performance³⁷⁶. Comme les PIGT sont ultimement des produits cellulaires et tissulaires, ils contiennent *de facto* des substances actives qui posent des risques nouveaux et inconnus et cela devrait mener inévitablement à des restrictions réglementaires plus élevées sur le développement et l'utilisation du produit³⁷⁷. Une des plus grandes préoccupations des autorités est d'assurer la création d'un système réglementaire qui empêche les produits cellulaires et tissulaires contenant des pathogènes transmissibles ou autres agents dangereux de pénétrer le marché.

Comme dans toute chose, le succès dépend de la solidité de la base; dans le cas d'une éventuelle réforme, la base serait l'établissement de catégories de produits pertinentes et flexibles qui pourraient adresser les besoins futurs qu'on ne peut anticiper à ce jour. La

³⁷⁶ European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, The scientific committee on medicinal products and medical devices, *supra* note 17, p.4.

³⁷⁷ Précisons que les risques sont non seulement associés à la matière première, mais aussi à chacune des étapes et procédures telles que l'approvisionnement et la manipulation des cellules, leur culture dans des bioréacteurs ou avec des charpentes, leur préservation subséquente, leur conservation ou emmagasinage puis la ré-implantation des PIGT qui en résulte dans le corps d'un patient. Les risques (sécurité virale et la transmission des maladies infectieuses, ainsi que de la pyrogénéicité, etc.) sont très nombreux.

réponse n'est peut-être pas dans la création de plusieurs catégories mais bien peut-être tout simplement dans la révision des catégories actuelles. Dans l'Union européenne, tous les produits thérapeutiques entrent dans l'une ou l'autre des deux catégories : les médicaments et les dispositifs médicaux. La catégorie « médicament » est en quelque sorte une catégorie « fourre-tout » : tout ce qui n'est pas un dispositif médical entre dans les médicaments, il n'y a pas de produits mixtes. Par ailleurs, les définitions reliées à ces catégories ou produits devraient être rédigées avec soin. Ainsi, l'Union européenne s'est dotée d'une définition de « médicament » flexible qui puisse englober tout nouveau produit issu des biotechnologies, ce qui lui permet d'adresser les produits thérapeutiques du futur. Elle a aussi établi une définition du génie (ou ingénierie) tissulaire, des PIGT et des médicaments combinés de thérapies innovantes (définitions pas toujours simples, c'est vrai, mais l'effort est là). Nous sommes d'avis qu'il s'agit là d'une approche à suivre puisque, s'il y a un cadre qu'il faut privilégier plus que tout autre en ce qui concerne les PIGT, c'est bien le cadre des drogues biologiques.

Les produits biologiques sont dérivés de l'activité métabolique d'organismes vivants. Leur structure est plus complexe et leur contenu tend à varier davantage que les drogues synthétisées par voie chimique. Les produits biologiques sont généralement labiles et sensibles aux modifications apportées aux conditions et aux processus de fabrication. Les matières sources biologiques, les cellules de production ou leur milieu de fermentation pourraient présenter des risques, notamment la présence initiale d'agents pathogènes, ou la croissance d'agents adventices comme des virus. C'est pourquoi une attention particulière est accordée au contrôle des matières premières, à l'inactivation ou à l'élimination des virus et bactéries pendant la purification des produits, et à l'essai des produits. Les modifications apportées aux matières sources, aux processus de fabrication, à l'équipement ou aux installations pourraient entraîner d'importants changements imprévus au produit intermédiaire et/ou final³⁷⁸.

Puisque la variation du niveau de risque des PIGT peut énormément varier, l'étendue du contrôle réglementaire devrait aussi varier, et une approche réglementaire par niveaux, où le degré de réglementation varie en fonction du risque (comme le modèle des instruments médicaux) semble très intéressant. En d'autres mots, ceci impliquerait une classification de PIGT par niveau; à cet égard l'approche américaine en matière de HCT/P pourrait

³⁷⁸ Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, *supra* note 213.

servir de modèle ^{378a}. Puisque le niveau de risque est difficile à établir, certains suggèrent pour l'instant une classification confinée à « risque faible » et « risque élevé »³⁷⁹.

Une structure organisationnelle particulière dédiée aux produits issus des biotechnologies comme les PIGT semble nécessaire; qu'elle prenne la forme d'un comité dédié aux produits issus des biotechnologies faisant partie de la DPT (comme le modèle du Comité sur les thérapies innovantes en Europe auprès du Comité sur les médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments ^{379a}) ou d'un bureau sur les produits mixtes qui assigne les produits mixtes entre la DTP et DPBTG (comme l'OCP aux États-Unis ^{379b}). De nombreux groupes de recherche travaillent activement au Canada à développer le génie tissulaire et des PIGT, et cette situation justifie à elle seule la création d'une structure dédiée. Par ailleurs, dans le cas des promoteurs étrangers, s'ils proviennent des États-Unis ou de l'Union européenne, ils s'attendent forcément à une certaine organisation minimale et des processus clairs, sans quoi ils risquent de faire le choix de mettre le marché canadien de côté. À tout événement, une structure organisationnelle en place clarifiera les processus, assurera une application et une efficacité appropriées de la réglementation et servira de guichet unique pour les promoteurs.

Les promoteurs réclament légitimement des exigences claires et exécutoires qui protégeront les patients, l'industrie et les produits, et contribueront à assurer l'accès continu à des produits thérapeutiques jugés médicalement nécessaires³⁸⁰; ils réclament aussi des exigences réglementaires prévisibles qui supporteront par la bande l'innovation en technologie et l'industrie, et qui minimiseront les éléments d'incertitude dans la

^{378a} En effet, le spectre des HCT/P étant très large (ces produits peuvent être très variés et différents de l'un à l'autre), nous avons vu dans le 1^{er} chapitre de la 2^e partie de cette étude que la FDA a prévu que les exigences réglementaires d'innocuité, sécurité et qualité varient en fonction des risques générés par les produits, selon une approche en trois niveaux de risques.

³⁷⁹ European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, The scientific committee on medicinal products and medical devices, *supra* note 17, p.9.

^{379a} Rappelons que l'Union européenne s'est dotée d'un organisme dédié aux thérapies innovantes, qui aura à travailler étroitement avec le Comité des médicaments à usage humain, puisque l'évaluation des PIGT (comme des autres médicaments de thérapies innovantes) requiert une expertise spécifique qui ne peut exister dans tous les États membres de l'Union européenne. Voir le 2^e chapitre de la 2^e partie.

^{379b} Les États-Unis ont développé toute une gamme de règles et un processus beaucoup plus sophistiqués qu'au Canada, ce qui fait en sorte qu'un organisme dédié aux produits mixtes (l'OCP) s'est avéré nécessaire. Depuis sa création, l'OCP a à maintes reprises prouvé qu'il est essentiel à l'efficacité du régime américain. Voir le 1^{er} chapitre de la 2^e partie.

³⁸⁰ Smith 2006, *supra* note 226 à la p. 25.

procédure de développement des produits³⁸¹. C'est donc en ayant à l'esprit les intérêts des malades mais aussi les revendications légitimes des promoteurs qu'il faut repenser la réglementation des produits thérapeutiques au Canada.

Évidemment, des dispositions spécifiques aux dispositifs médicaux, aux cellules et tissus, ainsi qu'en matière de bonnes pratiques (de fabrication et cliniques) doivent venir compléter le cadre réglementaire des PIGT, comme c'est le cas dans l'Union européenne pour les thérapies innovantes.

Nous sommes d'avis que l'Europe a amorcé une tendance qui sera suivie par d'autres juridictions; il reste maintenant à savoir si les États-Unis suivront. Si les États-Unis ne suivent pas et maintiennent leur réglementation actuelle permettant ainsi aux promoteurs d'opter pour le cadre des instruments médicaux, les promoteurs qui ne pourront se permettre les coûts associés aux démarches pour colliger les preuves scientifiques requises au soutien de leurs demandes de mise en marché en Europe (régime des drogues biologiques) et aux États-Unis (régime des instruments médicaux) risquent de se trouver devant un choix difficile, celui d'avoir à sacrifier un marché. Avec une population de plus de 494 296 878 habitants et un PIB qui représente plus de 30.82% du PIB mondial (en 2007), l'Union européenne représente le 1^{er} marché de la planète. Quand même, les Américains représentent le 2^e marché le plus important et la population des États-Unis est estimée à environ 302 074 000 habitants³⁸². Les règles de remboursement des produits thérapeutiques les plus avantageuses auront peut-être le dernier mot et feront pencher la balance vers un marché plutôt qu'un autre.

Et le Canada dans tout ça ? Il est facile de conclure à une certaine « influence » américaine dans l'établissement de nos textes normatifs et nos pratiques vu notamment le très grand nombre de similitudes entre les deux systèmes, bien qu'à Santé Canada, on réfute cet argument. Quoi qu'il en soit, le Canada doit se positionner en matière de réglementation de PIGT (ou de produit mixtes cellulaires ou tissulaires plus que minimalement manipulés, quelque soit le vocabulaire retenu), indépendamment de la position américaine, et ce le plus rapidement possible.

³⁸¹ *Ibid.*

³⁸² Données accessibles en ligne : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Union_europ%C3%A9enne> (date d'accès : 21 août 2008).

« *In the next three decades, medical science will move beyond the practice of transplantation and into the era of fabrication.* »³⁸³ Ce sont dans ces mots que se sont exprimés en 1999 Joseph P. Vacanti et Robert Langer, deux figures importantes et incontournables du génie tissulaire. Il est vrai que cette phrase a été écrite pendant une période d'optimisme excessif, voir même d'euphorie, lors de laquelle certains promettaient de fabriquer des organes et même un cœur en l'espace de 10 à 15 ans³⁸⁴. En 2008, presque une décennie plus tard, il semble qu'il reste bien du chemin à parcourir pour arriver à fabriquer un cœur. Qu'à cela ne tienne, on a réussi à régénérer, au moyen du génie tissulaire, certains organes dits simples comme la rate et la vessie pour lesquels les résultats d'essais cliniques sont hautement satisfaisants³⁸⁵. De façon plus accessible et immédiate, une dizaine de produits thérapeutiques issus du génie tissulaire (PIGT) qui permettent la régénération de la peau, des os et du cartilage sont déjà disponibles sur le marché. Ce n'est que le début puisque plusieurs autres PIGT sont engagés dans les différents parcours réglementaires aux fins d'approbation pour mise en marché éventuelle³⁸⁶. Au surplus, nul ne peut prédire avec précision quelle sera la prochaine génération de produits thérapeutiques, mais il est clair pour certains que ces produits prendront la forme de produits complexes et mixtes³⁸⁷. Il est donc plus que nécessaire d'établir un cadre réglementaire approprié qui adressera la question des PIGT, comme de tous les produits mixtes, et en ces temps de réforme, le moment est prêt.

³⁸³ Vacanti, *supra* note 13.

³⁸⁴ C'est le cas d'un consortium international de scientifique connu sous le nom de « LIFE Tissue Engineering Initiative ».

³⁸⁵ Atala, *supra* note 41.

³⁸⁶ Lysaght, *supra* note 11.

³⁸⁷ Foote, *supra* note 224 à la p. 620.

LES SOURCES DOCUMENTAIRES

TABLE DES LÉGISLATIONS

Texte constitutionnel

Loi constitutionnelle de 1867 (R.-U.), 30 & 31 Vict., R.-U. c. 3, reproduite dans L.R.C. 1985, app. II, n°5

Textes fédéraux

Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments médicaux, L.R., 1985, ch. F-27.

Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., ch. 870.

Règlement sur les instruments médicaux, DORS/98-282.

Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation, DORS/2007-118.

Loi sur les dispositifs émettant des radiations, L.R., 1985, ch. R-1.

Loi sur les produits dangereux, L.R., 1985, ch. H-3.

Loi sur la quarantaine, L.R., 1985, ch. Q-1.

Loi sur le ministère de la Santé, L.C. 1996, c.8.

P.L.C-51, *Loi modifiant la Loi sur les aliments et drogues et modifiant d'autres lois en conséquence*, (avril 2008, en ligne: <http://www.parl.gc.ca/common/Bills_Is.asp?lang=F&ls=c51&source=library_prb&Parl=39&Ses=2>.

Textes de la Province de Québec

Code civil du Québec, L.Q., 1991.

Code de déontologie des médecins, R.R.Q., c. M-9, r. 4.1

Textes des États-Unis

Constitution of the United States of America, (1787), art. I, § 8, cl. 3.

Food, Drug, Cosmetics Act, 21 U.S.C., chapitre 9.

Public Health Services Act, 42 U.S.C., chapitre 6A.

Textes de la Communauté Européenne

Traité instituant la Communauté européenne (1957).

Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux, JO L 169 du 12.07.1993, p. 1.

Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, JO L 331 du 07.12.1998, p. 1

Directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains, JO L 313 du 13.12.2000, p. 22.

Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JO L 121 du 01.05.2001, p. 34.

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins, JO L 33 du 8.2.2003, p. 30.

Directive 2003/32/CE de la Commission du 23 avril 2003 introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale, JO L 105 du 26.04.2003, p. 18.

Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L 159 du 27.6.2003, p.46.

Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.

Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L 136 du 30.4.2004, p. 34.

Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, JO L 91 du 9.4.2005, p. 13.

Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne des médicaments, JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.

Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments, JO L 214 du 24.08.1993, p.1.

Commission des communautés européennes, *Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004*, Bruxelles, 2005, p. 3, en ligne: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/com_2005_567_fr.pdf.

European commission, Enterprise and Industry Directorate-General, *Implementation of the 'advanced therapies regulation, Regulation (EC) No 1394/2007, public consultation paper, draft detailed guideline on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products*, 2 July 2008, en ligne: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/2008_07/Consultation%20paper-NR-2008-07-02.pdf;

European commission, Enterprise and Industry Directorate-General, *Implementation of the 'advanced therapies regulation, Regulation (EC) No 1394/2007, public consultation paper, draft amendments to the clinical trial application form as regards advanced therapy medicinal products*, 22 July 2008, en ligne: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/consultation_paper-2008-07-22.pdf.

TABLE DE LA JURISPRUDENCE

R. c. Wetmore [1983] 2 R.C.S. 284

United States v. An article of Drug Bacto-Unidisk, 394 U.S. 784, 800 (1969).

TABLE DES TEXTES NORMATIFS

Association médicale mondiale, *Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains*, adoptée par la 18^e Assemblée générale, Helsinki, juin 1964 et amendée à plusieurs reprises, en ligne : <<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>>

Code de Nuremberg, 1947, en ligne : <http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf>

Conseil de recherches médicales du Canada (CRM), Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH), *Énoncé de politique des trois conseils : éthique de la recherche avec des êtres humains*, Canada, 1997-1998, en ligne : <http://pre.ethics.gc.ca/francais/pdf/TCPS%20octobre%202005_F.pdf>

Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, *Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products*. Rockville, MD, February 28, 1997, en ligne : <<http://www.fda.gov/CbER/gdlns/celltissue.pdf>>

Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, « Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: donor screening and testing, and related labeling », 70 *Fed. Regis.* 29949.

Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, « Final rule: eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products ». 69 *Fed. Regist.* 29786.

Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, « Final rule: current good tissue practice for human cell, tissue, and cellular and tissue-based product establishment, inspection and enforcement », 69 *Fed. Regist.* 68612.

Direction des produits thérapeutiques, *Gestion des demandes d'homologation d'instruments médicaux et d'autorisation d'essais expérimentaux*, 27 mars 2001, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/mdlapp_demhim_pol-fra.pdf>

Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments, *Annexe aux Lignes directrices sur les BPF – Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe D, Partie 1 : Drogues biologiques, incluant les produits de fractionnement du sang*, Ottawa, juin 1999 (février 2002), en ligne à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/sched_d_part1-annexe_d_part1-fra.pdf>.

Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments, *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication, édition 2002, version 2*, Ottawa, juillet 2000 (février 2002), en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/2002v2-fra.pdf>.

National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont report : ethical principles and guidelines for the*

protection of human subjects in research, Washington DC, 1978, en ligne : <<http://www.nuhresearch.nhg.com.sg/obr/Belmont%20Report.pdf>>

Santé Canada, *Décisions relatives aux produits mixtes médicaments/matériels médicaux*, établie le 20 octobre 1998, révisée le 7 juin 1999, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/combo_mixte_dec_pol_f.pdf>.

Santé Canada, *Élaboration d'une demande d'essai expérimental – Instrument médicaux*, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/test_md3_im3-fra.pdf>.

Santé Canada, *Index de mots-clés pour aider les fabricants à vérifier la classification des matériels médicaux*, 12 septembre 2006, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/keyword_motsclés2_f.pdf>.

Santé Canada, *Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés*, 12 juillet 2004, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/anim_tiss_f.pdf>.

Santé Canada, *Lignes directrices à l'intention de la Direction générale des produits de santé et des aliments, Examen des produits réglementés : Politique sur la participation du public*, Canada 2007, p. 3, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/hpfb-dgpsa/blueprint-plan-fra.pdf>

Santé Canada, *Ligne Directrice – Comment remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*, 1er mai 2008; cette ligne directrice remplace la *Directive sur la façon de remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical v.4*, en vigueur depuis le 6 janvier 1999, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/md_gd_licapp_im_ld_demhom-fra.pdf>

Santé Canada, *Liste de médicaments qui ont actuellement le statut de drogue nouvelle de la DPT (révision de 1999)*, disponible en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/ndrugs_ndrogue-fra.pdf>

Santé Canada, *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque (Ébauche)*, 4 mai 1998, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risk5_f.pdf>

Santé Canada, *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV, v.2*, 23 octobre 1998, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/prmkt2_precomm2-fra.pdf>

Santé Canada, *Produits mixtes : médicaments et matériels thérapeutiques*, approuvée le 12 juillet 1997, révisée le 30 novembre 2005 et en vigueur au 1^{er} mars 2006, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/combo_mixte_pol_2006-fra.pdf>

Santé Canada, *Révision des décisions finales sur les présentations de drogues pour usage humain*, Canada, 2005, en ligne: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/decisions_hum_drug_droque-fra.pdf>

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages

Ashammakhi, N. (ed), *Topics in Tissue Engineering*, vol. 4, Tampere, 2008, e-book disponible en ligne : <http://www oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol4/cover.html>

Borchardt, Klaus-Dieter, *L'ABC du droit communautaire*, Bruxelles, 2000, pp. 7 et 18-20, en ligne: <http://ec.europa.eu/publications/booklets/eu_documentation/02/txt_fr.pdf>

Cotnoir, Michel, *La mise en marché du médicament en droit pharmaceutique canadien*, Montréal, Les Éditions Thémis, 1995, aux pages 49-73.

Doucet, Hubert, *L'éthique de la recherche, guide pour les chercheurs en sciences de la santé*, P.U.M., Collection Paramètres, Montréal, 2002.

Gagné, Mathieu, *Le droit des médicaments*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 2005, aux pages 2-3;

Fagniez, Pierre-Louis, *Cellules souches et choix éthiques*, Paris, 2006, La Documentation Française, coll. Rapport officiels, en ligne: <<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/064000623/0000.pdf>>

Lanza, Robert et al, *Principles of tissue engineering*, 3^{ième} édition, Elsevier, 2007.

Petit, Élodie, *Cellules souches embryonnaires : droit, éthique et convergence*, Montréal, Les Éditions Thémis, 2003.

Documents d'organismes québécois et canadiens

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS), *Le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et l'utilisation optimale d'Apligraf®*. (AÉTMIS 00-5 RF). Montréal, 2000, xiv-134 p., en ligne: <<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=f06feb8a8d23288916d0d5709a7fd792>>

Doern, G. Bruce, *Régimes de réglementation de la sécurité et de l'efficacité des produits de santé issus de la biotechnologie : évolution des pressions, des produits et des procédés*, Comité consultatif canadien de la biotechnologie, 2003, en ligne: <[http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf/\\$FILE/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf](http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf/$FILE/Research-2003_Doern-Regulation-Final_f.pdf)>

Comité consultatif canadien de la biotechnologie, *La biotechnologie et la santé des canadiens - La biotechnologie et l'innovation dans le domaine de la santé : aspects prometteurs, défis et politique publique*, Ottawa, 2004, p.12, en ligne: <[http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf/\\$FILE/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf](http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf/$FILE/BHI-Final_Dec-13-04-F.pdf)>

Comité consultatif canadien de la biotechnologie, *Compléter le cadre de réglementation de la biotechnologie, mémoire consultatif*, février 2004, en ligne : <[http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/regulation_clean_f.pdf/\\$FILE/regulation_clean_f.pdf](http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/vwapj/regulation_clean_f.pdf/$FILE/regulation_clean_f.pdf)>

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, *Résumé de l'étude d'impact de la réglementation*, Ottawa, 2005, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/legislation/gazette1/cto_rias-reir_reg-fra.php>

Santé Canada, *La santé et la sécurité d'abord ! Proposition en vue du renouvellement de la législation fédérale en matière de protection de la santé*, Ottawa, 2003.

Santé Canada, *L'accès aux produits thérapeutiques: Le processus de réglementation au Canada*, Ottawa, 2006, page 5, en ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/access-therapeutic_acces-therapeutique_f.pdf>

Documents d'organismes américains

Herman, W.A. et al., *Future trends in medical device technologies : results of an expert survey* (1998), en ligne à <[www.fda.org http://www.fda.gov/cdrh/ost/trends/TOC.html](http://www.fda.org/http://www.fda.gov/cdrh/ost/trends/TOC.html)>

McIntyre, Larry V., « Chapter 1 – Introduction » dans Larry V. McIntyre, (Chair), *WTEC Panel Report on Tissue Engineering Research, Tissue Engineering Research, Final Report*, January 2002.

National Institute of Health Institute of Bioengineering, *Regenerative medicine: growing tissues and organs, Symposium report*, June 2001, en ligne : <http://www.becon.nih.gov/becon_2001_final_report.pdf>.

Multi-Agency Tissue Engineering Science (MATES) Interagency Working Group, *Advancing tissue science and engineering, a multi-agency strategic plan*, 2007, en ligne : <http://www.tissueengineering.gov/advancing_tissue_science_&_engineering.pdf>

National Science and Technology Council, Multi-Agency Tissue Engineering Science (MATES) Working Group, Loyola College, *WTEC Panel report on tissue engineering research*, Maryland, 2002, en ligne: <http://www.wtec.org/loyola/te/final/te_final.pdf>

Parenteau, Nancy L., « Chapter 3 – Cells », p. 19-32, dans Larry V. McIntyre (Chair), *WTEC Panel Report on Tissue Engineering Research, Tissue Engineering Research, Final Report*, janvier 2002.

Skalak, Richard et C. Fred Fox (dir.) *Tissue engineering: Proceedings of a Workshop held at Granlibakken, Lake Tahoe, California, February 26-29, 1988*. New York: Alan Liss.

David Smith, « Chapter 8 – Legal and regulatory issues », in *WTEC panel report on Tissue Engineering*, Janvier 2002, pages 81-95 en ligne: <http://wtec.org/loyola/te/final/te_final.pdf>.

Viola, Jessica *et al.*, *The emergence of tissue engineering as a research field, final draft report*, Cambridge, 2003, Abt Associates Inc., en ligne: <http://www.abtassociates.com/reports/Emergence_Tissue_Engineering_Research.pdf>

Documents d'organismes européens

Bock, Anne-Katrin, Dolores Ibarreta, Emilio Rodriguez-Cerezo, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Synthesis report*. European Communities, 2003, 62 p. (Technical report EUR 21000 EN) en ligne: <<http://ftp.jrc.es/pub/EURdoc/eur21000en.pdf>>

Bock, Anne-Katrin and Emilio Rodriguez-Cerezo *Human tissue-engineered products : potential socio-economic impacts of a new European regulatory framework for authorisation, supervision and vigilance*, European Communities, 2005, 60 p. (Technical report EUR 21838 EN), en ligne : <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/2nd_ipts_report.pdf>

Commission européenne, « Ingénierie tissulaire: la Commission consulte le public sur les modalités de réglementation des thérapies avancées », Bruxelles, 19 mai 2005, en ligne : <europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/05/575&format=PDF&aged=1&language=FR&guiLanguage=en> (date d'accès: 14 août 2008) (communiqué de presse numéro IP/05/575)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, The scientific committee on medicinal products and medical devices, *Opinion on the state of the art concerning tissue engineering*, 2001, en ligne: <http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scmp/out37_en.pdf>

European Parliament Advanced Therapies Hearing, tenues le 11 mai 2006, document PowerPoint, en ligne: <<http://www.epp-ed.eu/Press/pdoc06/060511DetlefNiese.ppt>> (date d'accès: 18 août 2008).

Hüsing, Bernhard, Bärbel Bührlen et Sibylle Gaisser, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 1: Analysis of the actual market situation - Mapping of industry and products*. Karlsruhe, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, 2003, 122 p. en ligne: <http://agrilife.jrc.es/documents/TE_WP1_FinalReport.pdf> et son annexe en ligne: <http://agrilife.jrc.es/documents/TE_WP1_annex_FinalReport.pdf>

Hüsing, Bernhard et Bärbel Bührlen, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 2: Comparison of tissue engineering treatment costs with conventional treatment*. Karlsruhe, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, 2003, 57 p., en ligne: <http://agrilife.jrc.es/documents/TE_WP2_FinalReport.pdf>

Senker, Jacqueline et Surya Mahdi, *Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 3: Research activities and future developments of human tissue engineering in Europe and the US*. Brighton, SPRU Science and Technology Policy Research, 2003, 46 p., en ligne: <http://agrilife.jrc.es/documents/TE_WP3_FinalReport.pdf>

Senker, Jacqueline, *Human Human tissue engineered products - Today's markets and future prospects. Final report for work package 4: Legal situation and socio-economic impacts of tissue engineering*. Brighton, SPRU Science and Technology Policy Research, 2003, 22 p., en ligne: <http://agrillife.jrc.es/documents/TE_WP4_FinalReport.pdf>

Articles

Anonyme, « Apligraf human skin equivalent approved for marketing in Canada », *BusinessWire*, 7 avril 1997; article disponible en ligne : <http://findarticles.com/p/articles/mi_m0EIN/is_1997_April_7/ai_19284118>

Atala, Antony *et al.*, « Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty » (2006) 367 *Lancet* 124.

Auger, François A, « Le génie tissulaire: du rêve à la réalité » (2000) 16 *Med Sci (Paris)* 1324-31, en ligne: <<http://ist.inserm.fr/BASIS/medsci/fqmb/medsci/DDD/6369.pdf>>

Auger, François A. *et al.*, «Le génie tissulaire au service de la compréhension du vivant» (2003) 19 *m/s* 1003.

V. Barron et Abhay Pandit, « Combinatorial approach in tissue engineering: progenitor cells, scaffolds, and growth factors » dans N. Ashammakhi (ed), *Topics in Tissue Engineering*, vol. 1, Tampere, 2003, e-book disponible en ligne : <http://www oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e/list_of_contr.html>

Bell, Eugene, « Strategy for the selection of scaffolds for tissue engineering » (1995) 1 *Tissue Eng* 163.

Carter, Martha J., « The ability of current biologic law to accommodate emerging technologies » (1996) 51 *Food & Drug L.J.* 375.

Cartier, Patricia I., « Federal regulation of pharmaceuticals in the United States and Canada », (1999) 21 *Loy. L.A. Int'l & Comp. L.J.* 215.

Daar, Abdallah S. et Heather L. Greenwood, « A proposed definition of regenerative medicine » (2007) 1 *J Tissue Eng Regen Med* 179.

Dommers, Johannes, « An introduction to European Union Health Law » (1997) 4 *European Journal of Health Law* 19.

Fauza, Dario O., « Tissue engineering: current state of clinical application » (2003) 15 *Current Opinion in Pediatrics* 267.

Foote, Susan Bartlett et Robert J. Berlin, « Can regulation be as innovative as science and technology? The FDA's regulation of combination products », (2005) 6 *Minn. J.L. Sci & Tech.* 619.

Gagné, Mathieu, « Réflexions sur l'ensemble normatif dans lequel s'organise la régulation des médicaments » (2006) 37 *R.D.U.S.* 59.

Godet, Elsa, « La réglementation des thérapies innovantes par l'Union européenne », TechnologyReview.fr, en ligne: <<http://www.technologyreview.fr/?id=287>>

Kiki B. Hellman, « Tissue engineering: translating science to product » dans N. Ashammakhi (ed), *Topics in Tissue Engineering*, vol. 4, Tampere, 2008, e-book disponible en ligne : <http://www oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol4/cover.html> (date d'accès: 20 août 2008).

Kiki B. Hellman et David Smith, « FDA Final “Current Good Tissue Practice” rule » (2005) 25 Genetic Engineering News 12.

Horch, R.E., « Future perspectives in tissue engineering » (2006) 10:1 J. Cell. Mol. Med. 4.

Izumi, Kenji *et al.*, « Development of a tissue-engineered human oral mucosa : from the bench to the bed side » (2004) 176 Cells Tissues and Organs 134.

Jenkins, D. Denison *et al.*, « Tissue engineering and regenerative medicine » (2003) 30 Clin Plastic Surg 581.

Koh, Chester J. et Anatomy Atala, « Tissue engineering, stem cells, and cloning : opportunities for regenerative medicine » (2004) 15 J Am Soc Nephrol 1113.

Kulynych, Jennifer, « Blood as a biological ‘drug’ : scientific, legal, and policy issues in the regulation of placental and umbilical cord stem cell transplantation » (1998) 32 U. Rich. L. Rev 407.

Kunisaki, Shaun M. et Dario O. Fauza, « Current state of clinical application » dans Robert Lanza *et al.*, *Principles of tissue engineering*, 3^{ième} édition, 2007.

Lloyd-Evans, Meredith, « Regulating tissue engineering » (mai 2004) Materials Today 48.

Lysaght, Michael J. et J.A. O'Laughlin, « The demographic scope and economic magnitude of contemporary organ replacement therapies » (2000) 46 ASAIO J 515.

Lysaght, Michael J. *et al.*, « The tissue-engineering industry » dans Robert Lanza *et al.*, *Principles of tissue engineering*, 3^{ième} édition, Elsevier, 2007, 1265.

Lysaght, Michael J. *et al.*, « Great expectations : private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine and stem cell therapeutics » (2008) 14 Tissue Eng 305.

Malchesky, Paul S., « The need for international communications in artificial organs research and development and clinical practice » (2004) 28(1) Artificial Organs 3.

Mascret, Caroline, « Sept ans de réflexion... ou la nouvelle réglementation communautaire sur les médicaments pédiatriques » (15 mai 2007) 97 LPA à la p. 4.

Michaux, Geneviève, « La réforme de la législation pharmaceutique européenne » (2005) 7 Contrats Concurrence Consommation 8.

Nesic, D. *et al.*, « Cartilage Tissue engineering for degenerative joint disease » (2006) 58 Advanced Drug Delivery Reviews 300.

Ridgway, Anthony A.G et May S.M. Smith « Tissue-engineered products: the Canadian approach » (1997) 3 Tissue Eng 85.

Shieh, Shyh-Jou et Joseph P. Vacanti, « State of the art tissue engineering : from tissue engineering to organ building » (2005) 136 Surgery 1.

Smith, David, « The government's role in advancing regenerative medicine and tissue engineering – science, safety and ethics » (2006) 41 Periodontology 2000 16.

Vacanti, Joseph P., « Tissue and organ engineering : can we build intestine and vital organs ? » (2003) 7 J Gastrointest Surg 831.

Vacanti, Joseph P. et Robert Langer, « Tissue engineering » (1993) 260 Science 920.

Vacanti, Joseph P. et Robert Langer, « Tissue engineering : the challenge ahead » (1999) 280 Sci Am 6265.

Vacanti, Joseph P. et Robert Langer, « Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation » (1999) 354 (suppl I) Lancet 32.

Williams, David, « The power of self-assembly » (novembre 2004) Medical Device Technology 1.

Wolfson, W., « On the trail of Prometheus » (2006) 13 Chemistry & Biology 233.

ANNEXE 1
EXEMPLES DE PIGT COMMERCIALISÉS

Nom commercial (Promoteur)	Application et description	Approbation au Canada et aux États-Unis
<p>Carticel®</p> <p>(développé par Applied Biosciences, maintenant commercialisé par Genzyme Tissue Repair)</p> <p>www.carticel.com</p>	<p>Cartilage de remplacement.</p> <p>Les cellules de cartilage sont prélevées du patient à traiter, cultivées en laboratoire, puis réintroduites dans le patient là où le cartilage doit être réparé.</p>	<p>Canada : Nos recherches n'ont pas indiqué que le produit est approuvé, ni qu'il a été soumis pour approbation</p> <p>États-Unis : 1^{er} PIGT approuvé par la FDA en 1997, d'abord sous le régime des instruments médicaux puis sous le régime des produits biologiques</p>
<p>Apligraf®</p> <p>(développé par Organogenesis, maintenant commercialisé par Novartis)</p> <p>www.apligraf.com</p>	<p>Substitut de peau humaine vivante pour le traitement des pertes de substance partielles ou entières du revêtement cutané imputables à un ulcère d'origine veineuse.</p> <p>Le substitut est cultivé grâce à la création de « réserves » de fibroblastes et de kératinocytes provenant de prépuces de nouveau-nés. Les fibroblastes sont mélangés avec du collagène bovin de type I dans un milieu de culture. Au bout d'une semaine, les fibroblastes entraînent une contraction de la gelée, formant ainsi une matrice dermique. Au cours des deux jours suivants, les kératinocytes couvrent la matrice dermique. Le milieu de culture est ensuite diminué de façon à exposer la couche de l'épiderme à l'air, ce qui permet la maturation du composant de kératinocytes par épithélialisation.</p>	<p>Canada : Approuvé en avril 1997 sous le régime des instruments médicaux (classe IV)</p> <p>États-Unis : Approuvé en mai 1998 sous le régime des instruments médicaux (classe III)</p>
<p>TransCyte®</p> <p>(développé par Advanced Tissue Sciences, maintenant commercialisé par Smith & Nephew)</p> <p>http://wound.smith-nephew.com/za/Product.asp?NodeId=957</p>	<p>Substitut de peau humaine temporaire pour le traitement des brûlures et pour le traitement des ulcères de pied diabétique profonds.</p> <p>Des fibroblastes sont cultivés et génétiquement modifiés à partir de tissus provenant de prépuces de nouveau-nés et cultivés dans un treillis bioabsorbable de polyglactine ou d'acide polyglycolique. Pendant la prolifération, les fibroblastes cultivés sécrètent du collagène, du glycosaminoglycane, de la fibronectine, des facteurs de croissance et des protéines de la matrice extracellulaire. La matrice dermique d'auto-production contourne les problèmes de contracture des plaies et d'instabilité de la greffe.</p>	<p>Canada : Approuvé en 1997 sous le régime des instruments médicaux (classe IV)</p> <p>États-Unis : Approuvé en 1997 sous le régime des instruments médicaux (classe III)</p>

Source : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS), *Le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et l'utilisation optimale d'Apligraf®*. (AÉTMIS 00-5 RF). Montréal, 2000, xiv-134 p., en ligne : <<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=f06feb8a8d23288916d0d5709a7fd792>>