



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

LE LABORATOIRE DE CULTURE ET THÉRAPIE CELLULAIRE DE L'AP-HM : UNE PLATEFORME PLURIDISCIPLINAIRE DÉDIÉE À LA BIOTHÉRAPIE

Chef de service : Pr Florence SABATIER



Les thérapies issues de l'ingénierie cellulaire et les médicaments biologiques connaissent aujourd'hui un essor considérable, émanant notamment de réels progrès dans les connaissances des cellules souches. Ils s'accompagnent de promesses de progrès importants dans différents domaines, dont la médecine régénérative, et proposent aujourd'hui des réponses au besoin d'innovation thérapeutique pour les pathologies où les thérapies conventionnelles sont insuffisantes.

Historique

Le LCTC a été créé en 2005 suite à l'aménagement de locaux de type salles blanches ([subvention du Conseil Départemental 13 de 900 000 €](#)) et labellisé à cette date par l'INSERM dans le cadre du CIC du Pr Berland (CBT-510 puis 1409 module biothérapies).

De 2010 à 2014 il a obtenu successivement les autorisations de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments permettant la montée en charge de ses activités : autorisation d'établissement et de fabrication pour les produits de thérapie cellulaire utilisés dans le cadre de soins courants, puis autorisation d'activité relative aux médicaments de thérapie innovante évalués dans le cadre d'essais cliniques promus par l'AP-HM.

Fin 2014, il a bénéficié d'[une nouvelle subvention du Conseil Départemental 13 de 1.6 M d'euros](#) dédiée à l'extension de ses locaux pour permettre la fabrication de médicaments de thérapie innovante.

2016/2018 : les travaux et investissements conduits au LCTC, lui permettent de se conformer à la nouvelle réglementation européenne relative aux médicaments de thérapie innovante. Celle-ci impose aux unités de thérapie cellulaire un nouveau référentiel et assujettit leur autorisation ANSM au respect des Règles de Bonnes Pratiques de fabrication des Médicaments.

Le Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire de l'AP-HM hisse ainsi son niveau d'infrastructure logistique (zone à atmosphère contrôlée de 220 m², équipements de pointe, effectif technique et biologique) et de management de la qualité pour atteindre celui de l'industrie Pharmaceutique et des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments stériles

En s'adaptant rapidement pour répondre à ce défi, l'AP-HM a ainsi pu conforter son avance en matière de thérapie cellulaire régénérative: le laboratoire de thérapie cellulaire est actuellement l'unique plateforme hospitalière autorisée pour la production de médicaments innovants de la région PACA. Il dispose d'une expertise technologique et biologique reconnue et d'une infrastructure de type « zone à atmosphère contrôlée » performante, grâce au soutien financier permanent du Département des Bouches-du-Rhône.

La dynamique et l'efficacité du LCTC permettent de conduire un projet ambitieux visant à poursuivre et amplifier son rôle dans l'innovation thérapeutique tout en développant des activités de soins courants spécialisés. L'objectif est de conforter la médecine régénérative comme un point fort de l'AP-HM. Le LCTC est aujourd'hui la structure hospitalière la plus active dans ce domaine à l'échelle nationale, avec environ 40 lots de médicaments innovants produits chaque année pour les patients de l'APHM.

■ DES ACTIVITÉS MULTIDISCIPLINAIRES ET INNOVANTES

Depuis sa création, la thérapie cellulaire dédiée à la **régénération de l'épiderme chez les patients gravement brûlés** et la collaboration étroite avec le service de chirurgie plastique et réparatrice de l'hôpital conception (Pr G. Magalon, Pr D. Casanova), le LCTC n'a cessé de diversifier ses expertises et domaines d'application en lien avec de nombreuses spécialités médicales et chirurgicales de l'AP-HM. Les activités du LCTC sont **multidisciplinaires** et orientées non seulement vers la mise en œuvre de thérapies cellulaires validées et indiquées comme actes de soins spécialisés à l'AP-HM, mais également vers le développement d'essais cliniques évaluant des approches de thérapies cellulaires innovantes. Le LCTC a ainsi permis de « greffer » depuis 2012 plusieurs centaines de patients de la région PACA.

Les missions du LCTC dans le cadre de soins spécialisés couvrent :

>> Les photochimiothérapies extracorporelles pour les patients atteints de syndromes dysimmunitaires ou de lymphomes cutanés pris en charge par le service d'Hémaphérese et autotransfusion de l'Hôpital de la Conception (200 procédures par an).

>> Les préparations de collyres de sérum autologue (3000 flacons/an) prescrits par le service d'ophtalmologie et rétrocédés par la pharmacie Conception pour les patients atteints de sécheresse oculaire très sévère

>> La mise à disposition de « salles blanches » pour les activités de préservation de la fertilité en oncologie menées par le CECOS CHU Conception.

Les activités de thérapie cellulaires innovantes du LCTC sont diverses et menées dans le cadre d'essais cliniques de phase précoce.

Le LCTC fonctionne comme une interface assurant le transfert, vers les patients de l'AP-HM, des innovations en médecine régénérative issues des travaux fondamentaux menés dans les unités de recherche d'Aix Marseille Université. Ses essais cliniques sont conduits en lien étroit avec le centre d'investigation clinique en biothérapie et la direction de la recherche clinique de l'AP-HM pour garantir la qualité méthodologique, l'adéquation aux exigences réglementaires et la sécurité des patients.

Aujourd'hui, le LCTC est engagé dans plus de 10 essais cliniques de phase I ou de phase II de promotion AP-HM, dont certains sont multicentriques. Il a développé des stratégies de médecine régénérative nouvelles utilisant des cellules autologues, facilement accessibles et issues de procédés d'ingénierie non complexes, pour garantir une faisabilité d'application rapide aux patients.

Parmi les approches innovantes figurent :

>> L'utilisation de cellules souches du tissu adipeux (fraction vasculaire stromale du tissu adipeux) pour lesquelles le LCTC et le service de chirurgie plastique présente un leadership reconnu à l'échelle internationale. Nous avons été pionniers dans l'évaluation de ces thérapies dans différentes pathologies très invalidantes telles que la **sclérodémie systémique** (Médecine interne Pr B. Granel), la cicatrisation des fistules périanales complexes de la **maladie de Crohn** (Gastroenterologie, Pr JC . Grimaud), la régénération des cordes vocales cicatricielles (ORL, Pr A. Giovanni) la cicatrisation des **plaies chroniques du patient diabétique** (Endocrinologie, Pr P. Darmon), le traitement des **sténoses urétrales** (Urologie, Pr G. Karsenty)

>> Les thérapies basées sur la combinaison de plasma riche en plaquettes et de produits dérivés du tissu adipeux. Le LCTC accompagne leur développement croissant dans la prise en charge des pathologies ostéoarticulaires dégénératives et différents essais cliniques sont en cours et en développement dans l'arthrose du poignet (Pr R. Legré), l'arthrose du genou.

>> L'utilisation de cellules souches du sang de cordon autologue dans la prise en charge de l'asphyxie néonatale. Le LCTC conduit actuellement le premier essai clinique multicentrique dans cette indication (Néonatalogie Pr F. Boubred)

>> La thérapie cellulaire innovante utilisant les cellules souches ectomesenchymateuses de la cavité nasale pour le traitement des lésions traumatiques des nerfs périphériques (Chirurgie de la main Pr R. Legré, ORL Pr Dessi).



Outre ces activités déjà engagées, le LCTC dispose d'une expertise large en biologie et ingénierie cellulaire et d'une réactivité lui permettant de développer tout autre projet potentiel de thérapie cellulaire répondant à une demande clinique diverse croissante, notamment pour des pathologies pour lesquelles les thérapeutiques conventionnelles sont insuffisantes.