



HAL
open science

Impact organisationnel à l'hôpital pour la mise en place d'un traitement par thérapie cellulaire et génique : cas des cellules CAR-T

Aziza El Fellah

► To cite this version:

Aziza El Fellah. Impact organisationnel à l'hôpital pour la mise en place d'un traitement par thérapie cellulaire et génique : cas des cellules CAR-T. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03214002

HAL Id: dumas-03214002

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03214002>

Submitted on 30 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2020

Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie option pharmacie
industrielle et biomédicale tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue le 2 juin 2020

Par **EL FELLAH Aziza**

Née le 5 septembre 1991, à Meknès (Maroc)

**Impact organisationnel à l'hôpital pour la mise en
place d'un traitement par thérapie cellulaire et
génique : cas des cellules CAR-T**

Président du jury :

Pr. VARIN Rémi, Pharmacien

Membres du jury :

Dr. MARTINET Jérémie, Pharmacien

Directeur de thèse et juge

Dr. WINTERGERST Delphine, Pharmacien

Juge

Dr. CONTENTIN Nathalie, Médecin

Juge

Pr. BOURDON Olivier, Pharmacien

Juge

« L'université de Rouen et l'UFR de Médecin et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

**Professeur Guillaume
SAVOYE**

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbières	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie

M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Pysiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	18
Introduction	21
I- Cellules CAR-T : une thérapie cellulaire et génique innovante.....	23
1. Présentation des cellules CAR-T.....	23
1.1 Définition et classification	23
1.1.1 Cellules CAR-T autologues.....	24
1.1.2 Cellules CAR-T allogéniques.....	24
1.2 Structure et mécanisme d'action des cellules CAR-T.....	24
1.2.1 Mécanisme d'action.....	24
1.2.2 Structure d'un CAR.....	25
1.3 Modalités de production des cellules CAR-T	29
1.3.1 La leucaphérèse	29
1.3.2 Activation et transduction cellulaire.....	30
1.3.3 Expansion cellulaire	30
1.3.4 Tests de contrôle qualité.....	31
1.3.5 Coordination avec l'usine de fabrication.....	32
1.4 Gestion de l'élimination des déchets.....	33
2. Kymriah® et Yescarta® : deux thérapies cellulaires et géniques de type CAR-T	35
2.1 Présentation de Kymriah® et Yescarta®	35
2.2 Indications thérapeutiques.....	36
2.2.1 Leucémie aigue lymphoblastique (LAL).....	36
2.2.1.1 Epidémiologie	37
2.2.1.2 Diagnostic.....	38
2.2.1.3 Traitements actuels.....	39
2.2.2 Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	41
2.2.2.1 Epidémiologie	41
2.2.2.2 Diagnostic.....	41
2.2.2.3 Traitements actuels.....	42
2.3 Efficacité thérapeutique.....	43
2.3.1 Efficacité dans la leucémie aigue lymphoblastique à cellules B.....	43

2.3.2	Efficacité dans le Lymphome diffus à grandes cellules B.....	44
2.3.2.1	Essai clinique JULIET	44
2.3.2.2	Essai clinique ZUMA-1	45
2.4	Tolérance clinique	45
2.4.1	Tolérance dans la leucémie aigue lymphoblastique	45
2.4.2	Tolérance dans le lymphome diffus à grandes cellules B	46
3.	Description des effets indésirables principaux	46
3.1	Syndrome de relargage des cytokines (SRC).....	46
3.2	Neurotoxicité.....	50
3.3	Cytopénies hématologiques.....	50
3.4	Neutropénie fébrile et infections	50
3.5	Hypogammaglobulinémie	51
3.6	Syndrome de lyse tumorale	51
4.	Perspectives d'amélioration.....	52
II- Cellules CAR-T : conséquences sur l'organisation des centres hospitaliers – mise en application au centre Henri Becquerel		53
1.	Organisation générale du circuit des cellules CAR-T	54
2.	Contexte réglementaire.....	56
2.1	Arrêté du 8 août 2019.....	57
3.	Plan de Gestion des Risques	61
4.	Processus de qualification des centres hospitaliers	62
5.	Organisation générale du circuit au Centre Henri Becquerel de Rouen.....	63
5.1	Organisation du prélèvement des cellules servant à la fabrication des cellules CAR-T.....	64
5.2	Aphérèse et conservation des cellules	65
5.3	Rôle du pharmacien dans le circuit	66
5.3.1	Analyse de la prescription informatique et commandes des cellules CAR-T	66
5.3.2	Réception des cellules CAR-T	67
5.3.3	Stockage des cellules CAR-T.....	69
5.3.4	Dispensation des cellules CAR-T.....	70
5.3.5	Transport dans le service de soins	70
5.3.6	Elimination des déchets	71
5.3.7	Déclaration des effets indésirables	71
5.4	Le tocilizumab dans la prise en charge du SRC.....	72
5.4.1	Qu'est-ce que le tocilizumab ?	72

5.4.2	Efficacité du tocilizumab dans le syndrome de relargage des cytokines	72
5.5	Collaboration avec le service de réanimation et de neurologie.....	73
5.6	Organisation d'un test à blanc	74
III	- Quelles conséquences pour les autres centres hospitaliers ?	76
1.	Problématique et objectif.....	76
2.	Matériel et méthode	76
3.	Résultats	78
3.1	Résultats des questionnaires destinés aux médecins	79
3.1.1	Indication de cellules CAR-T	79
3.1.2	Aphérèse des cellules.....	81
3.1.3	Production des cellules CAR-T par le laboratoire pharmaceutique	83
3.1.3	Administration du traitement.....	84
3.1.4	Gestion des effets indésirables	85
3.1.5	Suite de prise en charge	88
3.2	Résultats des questionnaires destinés aux pharmaciens.....	89
3.2.1	Commande du médicament.....	89
3.2.2	Réception des cellules CAR-T	92
3.2.3	Cryoconservation des cellules CAR-T	93
3.2.4	Décongélation des cellules CAR-T	94
4.	Discussion.....	96
	Conclusion	109
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	110
	ANNEXES	121

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Action des CAR-T sur les cellules tumorales	25
Figure 2 : Structure d'un CAR	27
Figure 3 : Les différentes générations de CAR	28
Figure 4 : Etapes de fabrication des cellules CAR-T	29
Figure 5 : Circuit des cellules CAR-T	31
Figure 6 : Structure du Kymriah ®.....	36
Figure 7 : Développement des cellules sanguines à partir d'une cellule souche de sang pour les globules rouges et blancs.....	37
Figure 8 : Lignée de cellules B	38
Figure 9 : Les différents grade de SRC	47
Figure 10 : prise en charge du SRC	49
Figure 11 : Organisation générale du circuit des cellules CAR-T	55
Figure 12 : Cartographie des centres autorisés à prescrire des cellules CAR-T en France.....	78
Figure 13 : Nature de la spécialité de CAR-T utilisée en France	79
Figure 14 : Nature du RCP organisé.....	79
Figure 15 : Spécialités des professionnels de santé impliqués	80
Figure 16 : Nature de l'entité responsable de l'aphérèse des cellules	81
Figure 17 : Entité responsable de la cryoconservation	82
Figure 18 : Entité responsable de la réception et de la décongélation.....	82
Figure 19 : Stabilisation du patient durant le délai d'attente	83
Figure 20 : Moyens utilisés pour stabiliser le patient.....	84
Figure 21 : Moyens de coordination entre la personne chargée du transport des cellules CAR-T et le service de soins.....	84
Figure 22 : Moyens de traitement des déchets une fois l'administration terminée.....	85
Figure 23 : Pourcentage de patients ayant nécessité un passage au service de réanimation	88
Figure 24 : Formation spécifique des pharmaciens sur les thérapies cellulaires et géniques...	89
Figure 25 : Moyens de prescription des cellules CAR-T	90
Figure 26 : Annulation de la production de cellules CAR-T après validation de la commande	91
Figure 27 : Réception des cellules CAR-T avant de débiter un traitement lymphodéplétif....	92
Figure 28 : Aménagement d'un local de cryoconservation dans la PUI.....	93

Figure 29 : Lieu de réalisation de la décongélation.....	94
Figure 30 : Présence de poches non conformes à la décongélation.....	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Délai moyen et durée moyenne de survenue des effets indésirables suivants : SRC et neurotoxicité	86
Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant eu un SRC de grade supérieur à 2 pour chacun des centres interrogés	86
Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant eu une neurotoxicité pour chacun des centres interrogés	87

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ALAT : Alanine AminoTransférases
MAb : Monoclonal Antibodies
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS : Agence Régionale de Santé
ASAT : Aspartate AminoTransférase
ATMP : Advanced Therapy Medicinal Products
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CAR : Chimeric Antigen Receptor
CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T cells
CHB : Centre Henri Becquerel
CHO : Cellules d'ovaire de Hamster Chinois
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CRP : C Reactiv Protein
DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DLBCL : Diffuse Large B Cell Lymphoma
DMSO : DiMéthylSulfOxyde
DU : Diplôme Universitaire
EBMT : European Bone Marrow Transplantation
EBV : Epstein Barre Virus
EFS : Etablissement Français du Sang
EMA : European Medicines Agency
FAB : Franco Américano Britannique
FDA : Food and Drug Administration
GHS : Groupe Homogène de Séjour

GHT : Groupements Hospitaliers de Territoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HCB : Haut Conseil de Biotechnologies

HLA : Human Leukocyte Antigen

IL-6 : Interleukine 6

IL-12 : Interleukine 12

INCA : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISCT: International Society for Cell Therapy

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

ITAM: Immunoreceptor Tyrosine based Activation Motif

JACIE: Joint Accredited Committee for ISCT Europe and EBMT

LAL: Leucémie Aigue Lymphoblastique

LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B

LMPGCB : Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B

LYSA : The Lymphoma Study Association

MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

MESRI : Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS : Out Of Specifications

PGR : Plan de Gestion des Risques

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

R-CHOP : Rituximab - Cyclophosphamide doxorubicine Hydrochloride Onconvin Prednisolone

R-DHAP: Rituximab – Dexamethasone Aracytine Cisplatine

R-ICE : Rituximab – Ifosfamide Carboplatine Etoposide

ScFv : Single Chaîne Fragment Variable

SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

SRC : Syndrome de Relargage des Cytokines

T2A : Tarification à l'Activité

TCR : T Cell Receptor

TRUCK: T cell Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing

UTC : Unité de Thérapie Cellulaire

VDJ : Variable Diversité Jonction

VH : Heavy chain Variable Domain

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VL : Light Chain Variable Domain

Introduction

Pendant de nombreuses années, les thérapies anti-cancéreuses reposaient principalement sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Plusieurs avancées scientifiques ont mené à la découverte de nouveaux médicaments dont l'action est dirigée spécifiquement contre les cellules tumorales. On parle aujourd'hui de médecine de précision ou médecine personnalisée qui a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur. Elle repose actuellement sur deux types de traitement, les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique. Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en intervenant à un niveau précis du développement de la cellule tumorale. Les traitements d'immunothérapie spécifique vont quant à eux restaurer l'efficacité du système immunitaire du patient afin de lui permettre d'attaquer les cellules cancéreuses. En effet les tumeurs sont capables par un phénomène d'échappement d'inactiver les cellules immunitaires et particulièrement les lymphocytes T. Les éléments clés de ces mécanismes sont les points de contrôle (CTLA-4, PD-1, PDL-1) qui sont ciblés par des traitements « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » (pembrolizumab, nivolumab...). Le blocage de ces freins réactive les lymphocytes T et leur permet de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales [1].

Ainsi le concept d'immunothérapie spécifique anticancéreuse est récemment devenu une nouvelle option thérapeutique offrant de nouvelles possibilités pour les patients présentant des cancers pour lesquels les traitements « classiques » ne sont pas suffisants [2].

Plus récemment, en France, d'autres médicaments d'immunothérapie spécifique, cette fois de thérapie cellulaire et génique, exprimant notamment des fragments ScFv d'anticorps spécifiques dirigés contre des protéines exprimées à la surface des cellules tumorales, ont complété cet arsenal.

Les cellules CAR-T se présentent ainsi comme une révolution en matière d'immunothérapie grâce aux progrès de l'ingénierie cellulaire qui contournent les mécanismes d'échappement tumoraux. Les progrès récents pour améliorer leurs spécificités et sécurité en font une nouvelle arme contre le cancer [3].

Ces nouveaux médicaments sont associés à de nombreux enjeux, notamment en termes de recherche et d'identification des patients répondeurs, de compréhension de leurs toxicités,

mais aussi en termes de bon usage, d'organisation des soins, du circuit du médicament et de maîtrise des dépenses de santé [4].

Des compétences spécifiques sont mises en œuvre pour les centres hospitaliers qui les manipulent, car il s'agit d'une prise en charge nouvelle et totalement différente des prises en charge classique, ainsi qu'une collaboration étroite entre les différents services impliqués afin d'assurer leurs sécurités optimales.

Dans ce travail nous présenterons dans une première partie la nature de ce nouveau type de traitement, du concept immunologique initial au processus de fabrication. Nous nous intéresserons ensuite particulièrement à leurs utilisation clinique en détaillant les résultats des essais thérapeutiques qui ont prouvés leur efficacité. Dans une seconde partie nous aborderons l'organisation générale du circuit des cellules CAR-T à l'hôpital avant de détailler sa mise en application au Centre Henri Becquerel de Rouen. Puis nous analyserons dans une troisième partie les conséquences organisationnelles pour la mise en place de ce type de traitement pour 10 centres hospitaliers français interrogés en décembre 2019.

I- Cellules CAR-T : une thérapie cellulaire et génique innovante

1. Présentation des cellules CAR-T

1.1 Définition et classification

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T, autologues ou allogéniques, prélevés chez le patient ou un donneur sain, puis modifiés génétiquement *in vitro* de manière à leur faire exprimer un récepteur antigénique chimérique ou Chimeric Antigen Receptor (« CAR-T cells »). Pour cela, un plasmide codant pour ce récepteur spécifique de l'antigène tumoral va être transfecté grâce à un vecteur viral (lentivirus principalement ou retrovirus).

Le traitement par les cellules CAR-T correspond aux définitions à la fois de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique.

En effet, les cellules CAR-T appartiennent à la nouvelle classe de médicaments de thérapie innovante (MTI) tels que définis par le règlement européen (CE) n°1394-2007, et plus précisément à la sous-catégorie des médicaments de thérapie cellulaire et génique innovante [5].

Pour qu'un produit soit considéré comme médicament de thérapie génique, il doit remplir les deux conditions suivantes :

- La substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique.
- L'effet thérapeutique, prophylactique, ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence [6].

Ainsi la cellule acquiert une nouvelle fonction biologique ou remplace une fonction qui était déficiente dans un but thérapeutique.

La classification est importante car elle définit le cadre réglementaire pour le développement et la commercialisation du médicament.

Il existe deux types d'approches pour les traitements par les cellules CAR-T, la majorité des traitements actuels sont des CAR-T autologues, mais il existe également des CAR-T allogéniques en développement [5].

1.1.1 Cellules CAR-T autologues

Les cellules CAR-T autologues sont des lymphocytes T issues du patient et capable de reconnaître spécifiquement les cellules leucémiques après avoir suivi un processus de transformation et d'amplification. Le procédé général consiste à extraire les lymphocytes T d'un patient, les transfecter à l'aide d'un vecteur viral avec du matériel génétique codant pour un CAR spécifique de l'antigène tumoral, à amplifier les cellules transfectées puis à les réinjecter au patient [7].

Les CAR sont donc des molécules artificielles, issues de modifications génétiques, fournissant ainsi aux lymphocytes T un mécanisme de ciblage spécifique qui améliore leur faculté d'identification et de destruction des cellules tumorales porteuses d'un antigène particulier.

1.1.2 Cellules CAR-T allogéniques

Les cellules CAR-T allogéniques sont produites à partir des lymphocytes T d'un donneur sain, voire d'un pool de donneurs, ce qui présente l'avantage d'être immédiatement disponible et dont la production n'est pas limitée par une lymphopénie profonde, qui peut être observée lorsque ces lymphocytes T sont prélevés chez le patient [5]. Les modifications génétiques effectuées sur ces cellules vont permettre, en plus de l'expression d'un récepteur antigénique chimérique, d'éviter une allo-immunisation du patient contre ces cellules une fois injectées ainsi qu'un contrôle de leur activité.

Cependant même si le donneur est choisi pour sa relative compatibilité, cela nécessite néanmoins de détruire le système immunologique du patient receveur pour éviter le rejet ou une maladie du greffon contre l'hôte [8].

1.2 Structure et mécanisme d'action des cellules CAR-T

1.2.1 Mécanisme d'action

L'activation classique d'un lymphocyte T est un phénomène complexe qui requiert plusieurs signaux. Le premier signal est médié par la reconnaissance du TCR (récepteur des cellules T) d'un antigène présenté aux lymphocytes T par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) I ou II exprimés à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Le second signal est médié par l'interaction entre des molécules de co-stimulation avec les récepteurs accessoires du lymphocyte T. Ces deux premiers signaux vont activer de nombreuses voies de signalisation intracellulaire. Les lymphocytes T activés sécrètent entre autres de l'Interleukine 2, une cytokine nécessaire à leur expansion clonale.

Enfin un troisième signal est nécessaire pour induire le cycle cellulaire et la prolifération lymphocytaire (principalement médiée par l'IL-2) [9]. Les lymphocytes T sont alors capables de reconnaître les cellules qui portent l'antigène spécifique et entraînant leur lyse.

Mais dans certains cas, les cellules tumorales échappent au système immunitaire et parviennent ainsi à se développer et à proliférer. Ce phénomène peut s'expliquer par un défaut d'expression des molécules du CMH dans les cellules tumorales. D'autre part certaines tumeurs n'expriment pas de molécules de co-stimulation à leur surface [10].

C'est dans ce contexte que les cellules CAR-T ont donc été élaborées, elles présentent d'une part l'avantage majeur d'activer les lymphocytes T du patient indépendamment du CMH, contrairement au TCR, et d'autre part de mimer le signal cytokinique d'activation lymphocytaire conventionnelle, permettant ainsi la prolifération des cellules CAR-T et l'induction d'une cytotoxicité tumorale efficace (Figure 1).

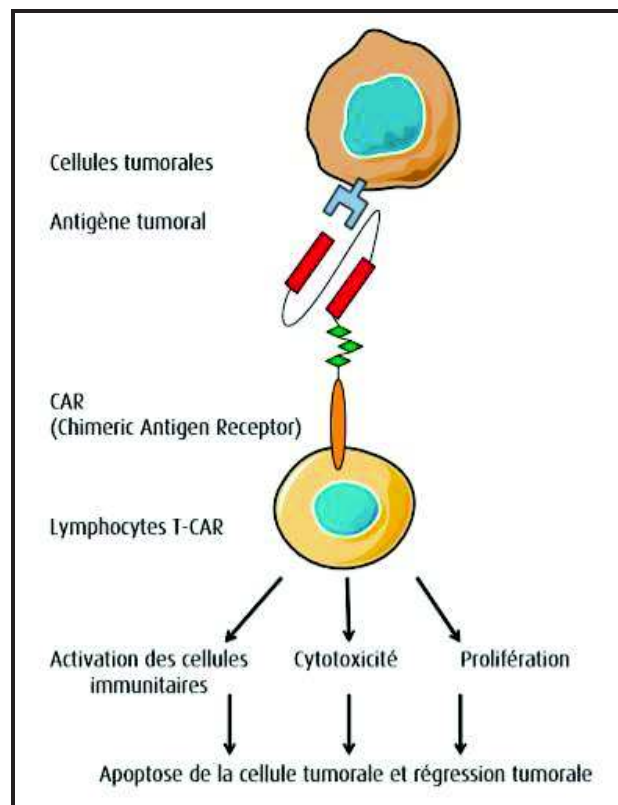


Figure 1 : Action des CAR-T sur les cellules tumorales [11]

1.2.2 Structure d'un CAR

Les CAR comprennent 3 domaines principaux :

- Un domaine extracellulaire de reconnaissance spécifique de l'antigène d'intérêt et dont la morphologie et la fonctionnalité sont calquées sur celles des fractions variables d'immunoglobulines humaines (et donc classiquement présentes sur les lymphocytes B). Ce domaine est plus précisément constitué par l'association, via une séquence d'une quinzaine d'acides aminés, des gènes codant le domaine variable (VDJ) de la chaîne lourde (VH) avec ceux (VL) de la chaîne légère d'une immunoglobuline. Cette association conduit à une protéine linéaire articulée (single chain fragment variable : scFv) ;
- Un domaine transmembranaire de liaison ;
- Un domaine de signalisation intra-cytoplasmique qui est inspiré des domaines de signalisation classiques des récepteurs antigéniques des lymphocytes T. Il est chargé de transmettre un signal d'activation dès la reconnaissance de l'antigène provoquant une attaque du lymphocyte T modifié contre la cellule tumorale porteuse de l'antigène cible [5].

Plus précisément, le récepteur antigénique chimérique présente l'architecture suivante : (voir Figure 2)

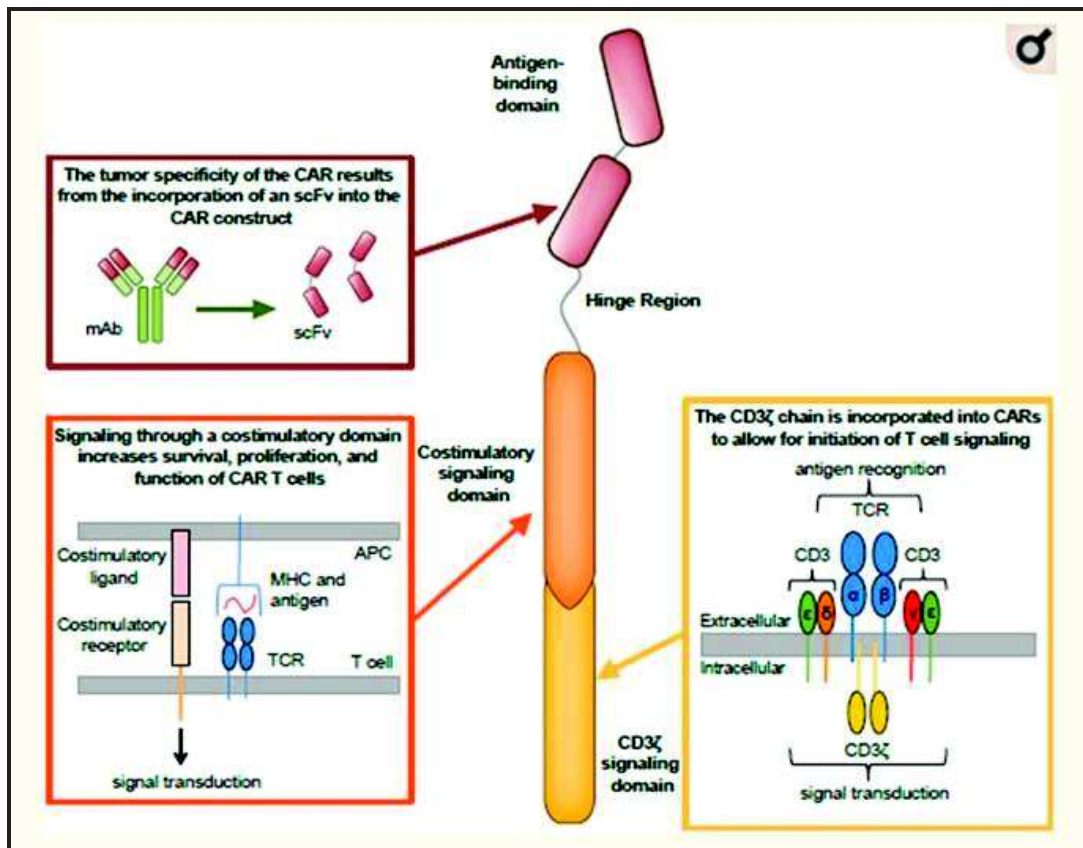


Figure 2 : Structure d'un CAR [12]

Différentes générations de CAR ont été développées.

On parle ainsi de CAR-T de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} génération. (Voir figure 3).

Les CAR de première génération étaient composés d'une région variable (scFv) reconnaissant l'antigène cible, cette région variable étant liée à un domaine intracellulaire de signalisation de la molécule CD3 ζ via une région transmembranaire. Cependant ces cellules CAR-T de 1^{ère} génération n'ont pas démontré un niveau d'activation suffisant pour produire une réponse immune efficace.

Les CAR de deuxième génération acquièrent un domaine supplémentaire CD28 ou 4-1BB qui va fournir un signal de co-stimulation. La majorité des études publiées à ce jour ont utilisés des CAR de seconde génération. Les CAR de 2nde génération avec 4-1BB semblent montrer une moindre activité cytotoxique mais une meilleure persistance par rapport aux cellules CAR-T portant le domaine CD28 [13]. Ce sont ces CAR-T de deuxième génération qui sont utilisés en thérapeutique.

Les CAR de troisième génération incluent quant à eux une ou plusieurs molécules de co-stimulation supplémentaires par deux domaines de co-stimulation le plus souvent 4-1BB,

Ox40 ou Icos. La présence de plusieurs signaux de co-stimulation permet d'éviter l'anergie cellulaire à savoir une tolérance vis-à-vis du système immunitaire et de limiter l'apoptose après la reconnaissance antigénique [9]. A ce jour cependant il n'a pas été montré que ces CAR de 3^{ème} génération permettent d'obtenir de meilleurs résultats que les CAR de 2^{ème} génération.

Récemment une 4^{ème} génération de CAR a été construite dans laquelle l'expression de co-récepteurs, de cytokines solubles, ou d'autres ligands de co-stimulation est induite par l'activation des CAR. Le cas des TRUCKs (T cells Redirected Universal Cytokine product) ou CAR armés est particulièrement intéressant. Ces CAR sont construits avec un élément inductible par activation pour permettre par exemple la sécrétion d'un produit transgénique tel que des cytokines ou bien un ligand activateur. L'exemple le plus abouti est celui des TRUCKs sécrétant l'IL-12. Cette cytokine favorise l'activation et la différenciation des lymphocytes Th1 anti-tumoraux, l'avantage est que l'IL-12 est produite aussi longtemps que le lymphocyte génétiquement modifié reconnaît et engage la cible [9].

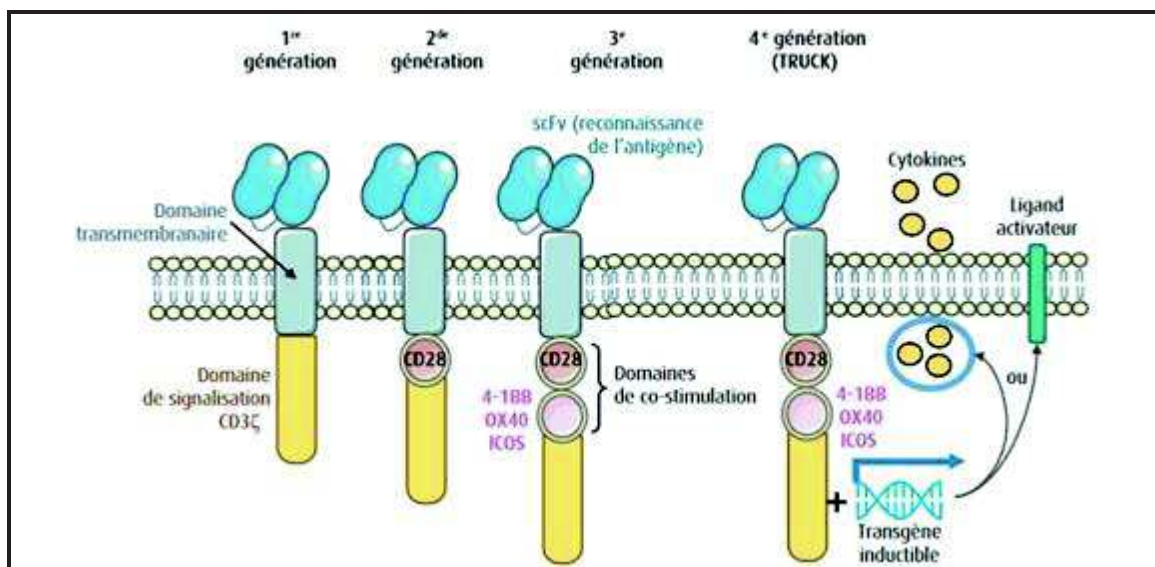


Figure 3 : Les différentes générations de CAR [9]

Le but de cette thérapie est donc de cibler spécifiquement une protéine à la surface d'une cellule délétère à l'image des anticorps monoclonaux. Néanmoins, la réponse immunitaire engendrée par les cellules CAR-T après reconnaissance de l'antigène est bien plus rapide, intense et d'une durée d'action plus importante qu'avec des anticorps monoclonaux [14] [15].

Nous allons maintenant décrire de manière plus détaillée les différentes étapes nécessaires à la fabrication de ces lymphocytes T génétiquement modifiés.

1.3 Modalités de production des cellules CAR-T

Le circuit de production des cellules CAR-T est complexe et nécessite plusieurs étapes. En premier lieu, un prélèvement par leucaphérèse des leucocytes du patient est nécessaire pour isoler les lymphocytes T. On réalise ensuite une modification du génome des cellules T, par transfection, ce qui va permettre l'expression du récepteur particulier capable de reconnaître les cellules cancéreuses. Ces cellules T modifiées vont ensuite se multiplier et subir des tests de contrôle qualité. Enfin ils seront injectés au patient après une étape de déplétion lymphocytaire T [16]. (Figure 4)

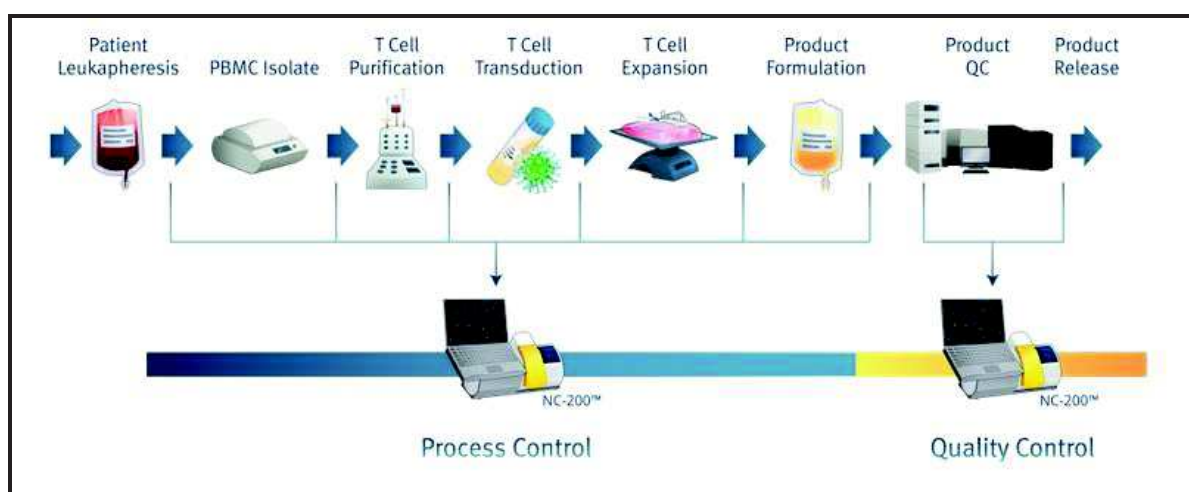


Figure 4 : Etapes de fabrication des cellules CAR-T [15]

1.3.1 La leucaphérèse

Plusieurs acteurs vont être déterminants à la réussite de la leucaphérèse. Cela passe d'abord par une bonne coordination entre le centre de fabrication et le centre de traitement du patient.

De plus le patient doit être informé qu'à tout moment la procédure de leucaphérèse peut être réalisée une seconde fois si la production initiale avait échoué. En effet des difficultés peuvent survenir à plusieurs stades de ce protocole de par sa complexité, les délais qu'il nécessite et la coordination des différents acteurs, entraînant parfois des échecs de fabrication malgré une bonne maîtrise de cette technologie [7].

La leucaphérèse est un prélèvement qui s'effectue sur plusieurs heures (2 à 3h) à l'aide d'un appareil qui va séparer par centrifugation continue les leucocytes des autres cellules (globules rouges, monocytes, plaquettes résiduelles) qui seront réinjectées au patient.

Les leucocytes sont ensuite congelés puis envoyés au site de production agréé aux bonnes pratiques de fabrication. La congélation peut être faite par un site intermédiaire mais elle est faite en systématique.

Des mesures de précautions sont prises chez les enfants durant la procédure de leucaphérèse. En effet chez ces derniers le volume de sang prélevé est faible et ils sont plus susceptibles de faire une hypothermie ou une hypocalcémie. Par conséquent le débit de prélèvement est plus lent par rapport aux adultes [17].

Toute chimiothérapie ou traitement immunosupresseur est arrêté dès que possible avant la leucaphérèse pour permettre un prélèvement maximum de cellules T.

1.3.2 Activation et transduction cellulaire

Les lymphocytes T sont triés à partir de la leucaphérèse après décongélation sur le site de production.

Une fois les cellules T récoltées, elles sont activées par l'utilisation simultanée de billes portant des anticorps anti CD3 et anti CD28. Ces billes peuvent ensuite être facilement retirées de la culture cellulaire par séparation magnétique [7].

Pendant la phase d'activation cellulaire, les lymphocytes T vont être incubés avec le vecteur viral contenant du matériel génétique sous forme d'ARN codant les CARs. Contrairement aux cellules CAR-T qui doivent être fabriqués pour un patient donné, le vecteur peut être fabriqué en grandes quantités et être stocké ensuite pour une utilisation ultérieure.

Deux jours après l'incubation du vecteur viral en question, il est récolté dans le surnageant par ultracentrifugation avant d'être utilisé pour transfecter les lymphocytes du patient. La transfection aboutit à une intégration du génome du CAR dans le lymphocyte T. S'effectue ensuite une transcriptase inverse de l'ARN en ADN puis celui-ci sera intégré de manière permanente dans le génome cellulaire du patient. Le CAR est ensuite traduit puis exprimé à la surface de la cellule. Quelques jours après, le vecteur viral est éliminé de la culture cellulaire par dilution [7].

Les vecteurs viraux les plus utilisés pour la fabrication des cellules CAR-T sont les gammaretrovirus et les lentivirus. Le lentivirus, par exemple, est le vecteur viral utilisé pour la production du Kymriah® et du Yescarta®.

1.3.3 Expansion cellulaire

L'expression des CAR est maintenue au fur et à mesure que les cellules se divisent et se multiplient en grand nombre dans le bioréacteur en présence de cytokines (IL-7, IL-15). Un volume d'environ 5 L (volume qui dépend du procédé de fabrication) est atteint à la fin de l'expansion cellulaire, volume qui sera ensuite adapté en fonction de la réelle quantité

nécessaire à perfuser au patient. Ce temps de production ex-vivo varie entre 10 et 28 jours suivant la méthode [7].

La dose de cellules CAR-T efficace à perfuser au patient est en général poids dépendant. Il n'y a pas à ce jour de dose optimale connue.

Les cellules lavées, concentrées, sont ensuite cryoconservées puis seront libérées après la réalisation de plusieurs tests de contrôles qualités qui seront détaillés par la suite.

La cryoconservation est un stockage des cellules CAR-T à de très basses température ($-120^{\circ}\text{C} < T < -150^{\circ}\text{C}$) afin de garder leur viabilité. A ces températures extrêmement basses, toute activité biologique est suspendue, y compris les réactions biologiques qui provoqueraient la mort cellulaire.

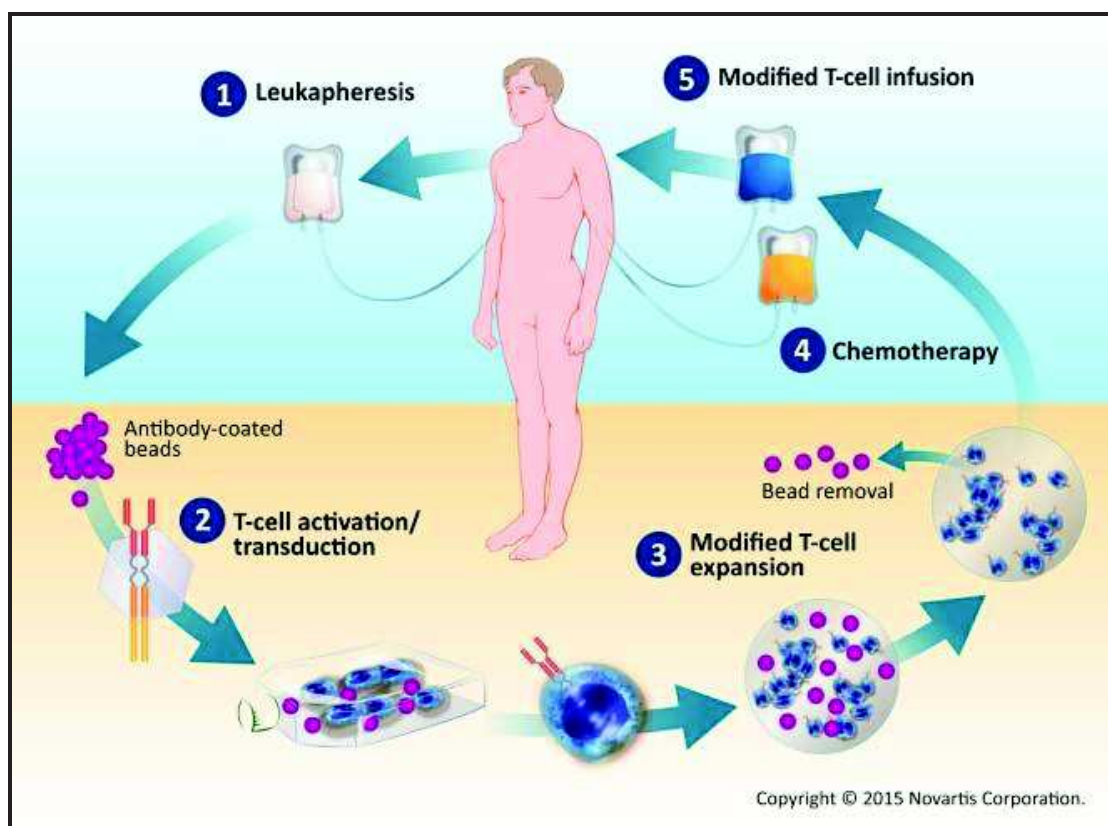


Figure 5 : Circuit des cellules CAR-T [17]

1.3.4 Tests de contrôle qualité

Des tests de contrôles qualité sont réalisés d'une part sur le produit fini et d'autre part sur le vecteur utilisé pour transduire les lymphocytes T.

En effet l'optimisation du vecteur qui sera utilisé avant le début de la fabrication à grande échelle est une étape cruciale pouvant impacter l'efficacité du produit fini. Sa fabrication doit

se dérouler dans un lieu de production conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Il est donc important de s'assurer par des tests divers, de la stérilité, la pureté, l'activité et l'identité de chaque lot de vecteurs. Ils doivent répondre aux normes définies par le centre de fabrication avant d'être utilisés pour transduire les lymphocytes T [18].

En ce qui concerne les tests de stérilités, ils constituent une étape cruciale car les cellules CAR-T une fois produites ne peuvent pas subir de stérilisation par filtration. Ainsi la production des vecteurs se fait en conditions aseptiques, et se termine par une filtration stérilisante et une purification, avant d'être cryoconservés.

Par ailleurs, la conception des vecteurs viraux doit inclure des caractéristiques permettant de prévenir toute réactivation virale, en particulier la ré-acquisition de compétences de réplication.

L'utilisation de vecteurs viraux implique des obligations de suivi à long terme des patients traités par des autorités de santé. La FDA (Food Drug Administration) exige par exemple un suivi de plus de 15 ans de ces patients.

Quant au produit fini, des tests sont également effectués et permettront de s'assurer que le produit est conforme aux spécifications de l'AMM. Le pourcentage de lymphocyte T CD3+ dans le produit, la mesure de l'activité, la réalisation de tests phénotypiques ou encore de tests de viabilité, de stérilité et de fonctionnalité des cellules en sont des exemples. Cependant certains de ces tests peuvent s'effectuer sur plusieurs jours, retardant ainsi la libération et donc l'administration des cellules CAR-T au patient.

Enfin, après la libération, les cellules congelées sont transportées puis décongelés au centre où le patient sera traité [17].

1.3.5 Coordination avec l'usine de fabrication

La maladie du patient, doit être prise en charge pendant la fabrication des cellules CAR-T. Pour cela il peut être amené à recevoir une chimiothérapie d'attente et une fois que le produit fini est prêt, le patient doit être préparé pour le recevoir. Une communication étroite est donc nécessaire entre le centre où le patient est traité et le site de production pour s'assurer que la fabrication des cellules est terminée au moment approprié.

En effet le patient va bénéficier d'une chimiothérapie lymphodéplétive (c'est-à-dire la diminution des lymphocytes en circulation) composé principalement de cyclophosphamide et/ou fludarabine [19] [20]. Et celle-ci va avoir pour rôle de réduire au maximum la toxicité

pour les organes lorsque les cellules CAR-T seront injectées et d'améliorer l'efficacité et la persistance des cellules injectées [5].

Le patient est placé en milieu stérile lors de l'aplasie qui en résulte.

Le temps qui s'écoule entre la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion des cellules CAR-T à proprement parler doit être minutieusement planifié. Cette chimiothérapie lymphodéplétive est réalisée environ 2 à 7 jours avant l'injection des cellules CAR-T [21].

Donc la coordination du centre de traitement du patient avec l'usine de fabrication est une étape critique permettant de s'assurer de l'acheminement de cellules fabriquées pour le patient dans les meilleures conditions possibles.

1.4 Gestion de l'élimination des déchets

De par les modifications génétiques apportées aux cellules pour obtenir un médicament de thérapie génique, les cellules CAR-T appartiennent à la catégorie des **OGM** ou **Organisme Génétiquement Modifié**. L'introduction artificielle de gènes va conduire à la production de protéines qui attribuent de nouveaux caractères à l'organisme génétiquement modifié.

Etant un OGM, les conditions de manipulation et le circuit d'élimination des déchets doivent être conformes à la classification retenue.

Cette classification est le résultat de l'évaluation conjointe de deux instances, le Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur et de l'Innovation (MESRI) ainsi que le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) et est mentionnée dans un avis valide 5 ans [18].

Le HCB est une organisation scientifique qui émet des avis sur toutes questions relatives aux biotechnologies, dont les OGM. Il évalue le risque lié à l'utilisation de l'OGM et se prononce sur l'impact sur l'environnement et la santé publique. Cet avis de classement et de confinement de l'OGM est sollicité par le laboratoire pharmaceutique et cette classification se fait selon 4 niveaux de risque (de I à IV) en fonction du risque pour la santé publique, l'environnement et leur pathogénicité. Ces quatre niveaux correspondent au niveau de confinement de l'OGM. Plus le niveau de confinement est élevé plus les locaux devront être adaptés et spécialisés.

Le MESRI quant à lui se charge de délivrer l'agrément d'utilisation de l'OGM pour la mise en œuvre d'une utilisation confinée d'un OGM, aux sites hospitaliers concernés. Cet agrément est sollicité par les centres hospitaliers et porte sur les procédures expérimentales, les locaux, les équipements.

Ces derniers vont ensemble évaluer les spécificités de l'OGM, les risques pour l'environnement et la santé publique [12].

Le laboratoire doit donc fournir au MESRI un dossier technique sur l'OGM et sur la recherche afin d'obtenir l'avis de classement de sa thérapie génique. Le HCB quant à lui est en charge d'évaluer le risque de dissémination et le niveau de dangerosité de l'OGM en établissant des mesures de confinement qui sont des conditions particulières pour la manipulation de l'OGM et de la surveillance du patient dans un milieu spécifique

Aucune mesure de confinement des patients traités par les cellules CAR-T n'est exigée. Ces derniers appartiennent à la catégorie de confinement numéro 1. Celle-ci est définie comme « constituée d'opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe 1 et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est nul ou négligeable ». Les virus utilisés pour la transduction des lymphocytes in vitro sont défectifs et ne peuvent se répliquer in vivo après administration des cellules CAR-T.

Cet OGM ne présente donc pas de risque dissémination dans l'environnement, mais toutefois il y a certaines règles à respecter conformément à la classification retenue pour cet OGM [22].

L'élimination des déchets issus de la préparation du médicament CAR-T doit se faire en utilisant la filière **DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux)**. En effet ces déchets seront placés dans des containers adaptés avec un étiquetage mentionnant qu'il s'agit d'un OGM en cas d'impossibilité d'inactivation sur place par un traitement chimique ou physique validé.

Ces modalités d'élimination des déchets s'appliquent à tous les acteurs intervenant dans la réception, le stockage transitoire, la délivrance et l'administration du médicament [5].

L'administration et le maintien du patient doivent être effectués en chambre de confinement TL1 ce qui correspond à des chambres conventionnelles et aux procédures habituelles en milieu hospitalier.

Les établissements hospitaliers traitant les patients par ces thérapies géniques appartenant à la catégorie des OGM, ne sont plus dans l'obligation depuis Mars 2020 de fournir un dossier faisant l'état des lieux de chaque service par lequel doit transiter l'OGM, pour pouvoir recevoir un agrément d'utilisation de cet OGM, dès lors que cette utilisation s'inscrit dans le cadre thérapeutique de l'AMM [23].

Deux médicaments de thérapie génique appartenant à la catégorie d'OGM, du fait de la modification rétrovirale des lymphocytes T, sont actuellement utilisés en milieu hospitalier. Il s'agit du Kymriah® et du Yescarta® que nous allons décrire plus précisément ci-dessous.

2. Kymriah® et Yescarta® : deux thérapies cellulaires et géniques de type CAR-T

2.1 Présentation de Kymriah® et Yescarta®

Tisagenlecleucel, Kymriah® (Laboratoire Novartis) et axicabtagene ciloleucel, Yescarta® (Laboratoire Gilead) sont deux médicaments de thérapie génique qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, le 30 Août 2017 pour Kymriah® et le 18 Octobre 2017 pour Yescarta®, sur la base de résultats d'études de phase II représentant un nombre relativement réduit de patients.

L'EMA (European Medicines Agency) a accordé une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne centralisée un an plus tard, à la fin du mois d'août 2018 pour ces deux thérapies.

En France, deux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohortes ont initialement été délivrées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en Juillet 2018. Aujourd'hui ces deux médicaments sont commercialisés et ne sont plus accessible via l'ATU. Les prix suivants ont été fixés et apparaissent sur le journal officiel : 327 000 euros pour le Yescarta® et 297 666 euros pour le Kymriah® [13].

Kymriah® et Yescarta® sont des cellules CAR-T de 2nde génération constituées de lymphocytes T autologues, génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale pour exprimer le récepteur chimérique à l'antigène (CAR) ciblant la protéine CD19, une cible de choix.

En effet le CD19 est un antigène présent à tous les stades de la lignée lymphocytaire B, à l'exception des cellules souches hématopoïétiques. Cet antigène est ainsi présent sur la majorité des cellules tumorales B, responsable des leucémies aiguës lymphoblastiques B, leucémies lymphoïdes chroniques, lymphome folliculaire et des lymphomes non-Hodgkiniens comme le lymphome diffus à grandes cellules B. Cette expression universelle et spécifique d'une seule lignée a fait de CD19 une cible attractive pour les cellules CAR-T [24].

Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19 (cellules cancéreuses et lymphocytes B), les domaines de co-stimulation CD3z et 4-1 BB (pour Kymriah®, figure 6) et CD28 et CD3-zeta (pour Yescarta®) activent la cascade de

signalisation qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événement conduit à la lyse des cellules exprimant le CD19.

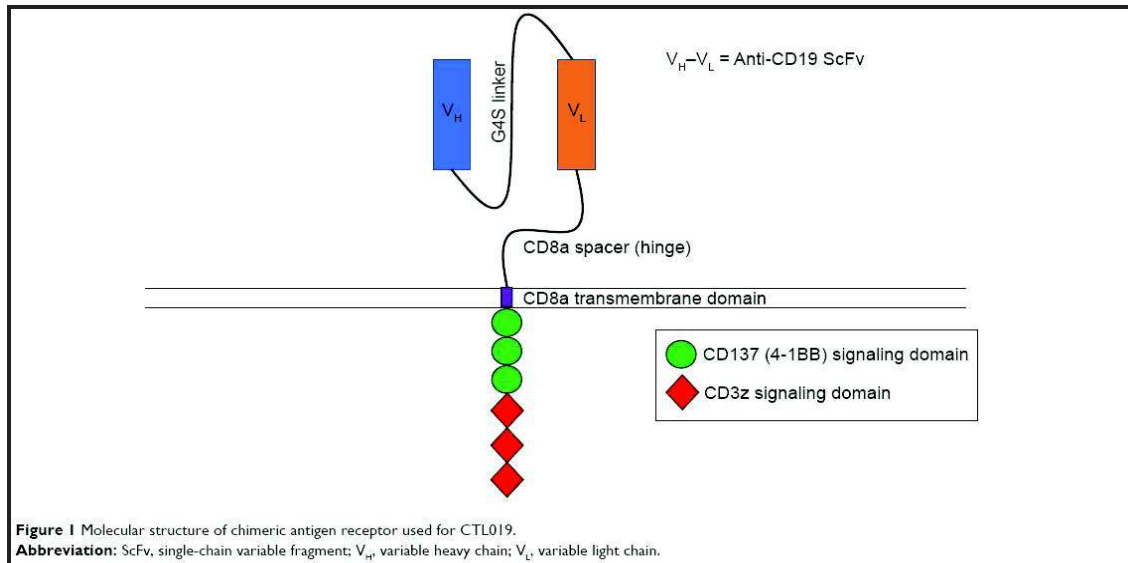


Figure 6 : Structure du Kymriah®[25]

Kymriah® est indiqué dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigue lymphoblastique B réfractaires ou en rechute, et des adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaires, après au moins deux lignes de traitement. Yescarta® quant à lui est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechutes après au moins deux lignes de traitement systémique [26] [27].

2.2 Indications thérapeutiques

2.2.1 Leucémie aigue lymphoblastique (LAL)

La LAL se caractérise par l'accumulation clonale de blastes, dans la moelle et dans le sang. Cela est dû à la prolifération anormale, de cellules immatures de la lignée lymphoïde arrêtées au stade de lymphoblastes (Figure 7), et ne pouvant se développer en lymphocytes.

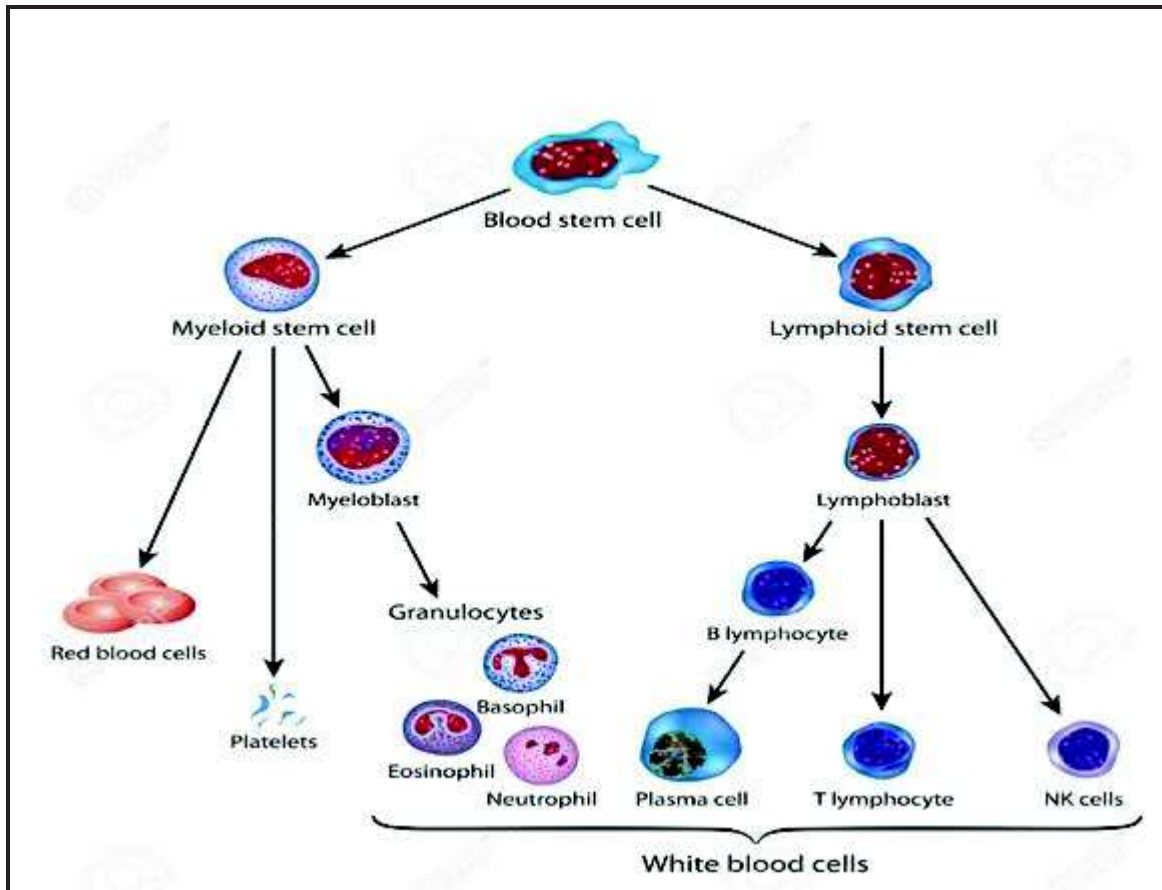


Figure 7 : Développement des cellules sanguines à partir d'une cellule souche de sang pour les globules rouges et blancs [28]

Avec le temps, les cellules blastiques (envahissement médullaire de plus de 20% de blastes) prennent la place des cellules sanguines normales (globules rouges, globules blancs, plaquettes). Il en résulte une insuffisance médullaire qui se traduit par une anémie (pâleur, asthénie, dyspnée d'effort), une neutropénie responsable d'infections et une thrombopénie à l'origine d'un syndrome hémorragique (gingivorragies, purpura) [29] [30].

2.2.1.1 Epidémiologie

La LAL est le cancer le plus fréquent chez les enfants et représente environ un quart de tous les cancers chez les sujets de moins de 15 ans. Elle représente 80% des leucémies aiguës de l'enfant et 20% des leucémies aiguës de l'adulte avec 2 pics de fréquence : chez l'enfant de 2 à 10 ans (diagnostiqués avant 6 ans) et chez l'adulte à partir de 50 ans. Les garçons sont atteints un peu plus souvent que les filles [9].

L'incidence des LAL est estimée à environ 1000 nouveaux cas par an en France.

Leur classification FAB (Franco Américano Britannique) actuellement peu utilisée, différenciait trois sous-groupes de LAL selon la morphologie des blastes et a été remplacé par

la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui regroupe les LAL et les lymphomes lymphoblastiques, du fait de l'existence d'un précurseur commun et d'une prise en charge similaire. Il existe donc les LAL de la lignée B et celles de la lignée T, chacune comprenant plusieurs sous-types d'évolution différentes. Les LAL de la lignée B représentent 85% des LAL diagnostiquées. Comme vu précédemment se sont ces cellules de cette lignée qui pourront être ciblées par les cellules CAR-T, via le marqueur CD19 [31] [20]. (Voir Figure 8)

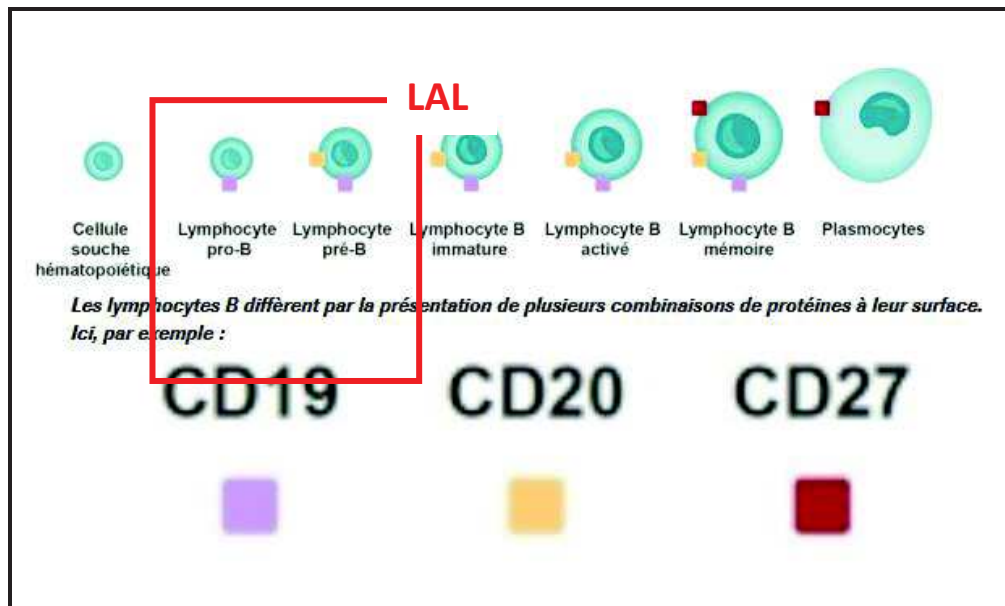


Figure 8 : Lignée de cellules B [31]

Les phénomènes intervenant dans le développement des LAL sont mal connus, néanmoins des facteurs de risques ont été identifiés [32].

On peut citer des facteurs de risques environnementaux tels que l'exposition aux radiations ionisantes, aux champs électromagnétiques à basse fréquences ou aux pesticides. Une leucémie aigüe peut aussi être secondaire à une chimiothérapie par agent alkylant ou inhibiteurs de topoisomérase 2. Certaines anomalies génétiques constitutionnelles telles que la trisomie 21 ou des causes infectieuses telles que le virus de l'EBV (Virus d'Epstein-Barr) peuvent prédisposer aux leucémies [17].

2.2.1.2 Diagnostic

Les patients présentent peu de symptômes au diagnostic et les signes cliniques sont en rapport avec l'insuffisance médullaire (anémie, altération de l'état général, infections, thrombopénie...).

Une numération de la formule sanguine est habituellement réalisée et permet de mettre en évidence les signes biologiques de l'insuffisance médullaire. A cela se rajoute les signes biologiques du syndrome tumoral tel qu'une hyperleucocytose avec la présence de leucoblastes. Mais leur morphologie varie d'une leucémie aigüe à l'autre et leur identification peut être difficile.

Une ponction médullaire quant à elle permet de réaliser un examen cytologique important : le myélogramme, qui va permettre de confirmer le diagnostic. La moelle est souvent dense et les critères cytologiques, cytochimiques et immunologiques concernant les blastes, tel que leur taille qui peut être petite ou moyenne, absence de granules, et la faible abondance du cytoplasme permet d'affirmer le type de leucémie (après confirmation et typage par immunophénotypage), à savoir une leucémie aigüe lymphoblastique [33].

2.2.1.3 Traitements actuels

Le traitement de la LAL va dépendre de la catégorie de LAL dont le patient est atteint mais il faudra aussi tenir compte de l'âge et la présence ou pas d'autres maladies par exemple cardiaque ou pulmonaire [34].

Cependant le traitement de la LAL est basé sur la chimiothérapie et se décompose en plusieurs phases. Une **chimiothérapie d'induction** qui vise à obtenir une rémission complète clinique et cytologique. La triple association vincristine, corticoïdes et anthracyclines reste la base du traitement à laquelle peut s'associer la L-asparaginase. S'ensuit une **chimiothérapie de consolidation et d'intensification** qui consiste souvent en une série de cycles de chimiothérapie courte, toutes les 2-3 semaines et a pour but de réduire la masse de cellules leucémique latentes. Ces cycles de consolidation séquentiels qui associent essentiellement de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine, permettent d'améliorer la survie sans rechute.

Enfin nous avons une **phase d'entretien** qui dure plus longtemps (18-30 mois) et repose sur un traitement continu de chimiothérapie par voie orale constitué de 6-mercaptopurine associé à du méthotrexate hebdomadaire. Ces traitements doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de LAL avec chromosome philadelphie (Ph1) [23].

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1^{ère} ligne, 15 à 20% rechutent. Le traitement de la rechute n'est pas standardisé mais peut inclure : inotuzumab ozogamicine chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22, le blinatumomab en cas d'expression de CD19, ou encore la mise en place de soins palliatifs

Chez les patients avec une 2^{ème} rechute ou une maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%) et la médiane de survie est généralement de moins de 6 mois. A ce stade de la maladie, les traitements sont peu standardisés. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée si non reçue après la 1^{ère} rechute.

En effet, chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de mauvais pronostic, une greffe de cellules souches allogéniques (prélevées chez un donneur sain) ou autologues (prélevées chez le malade en rémission) peut être envisagée. Elle consiste à administrer une chimiothérapie souvent associée à une radiothérapie suivie de la transfusion des cellules souches, et permet à la moelle osseuse de se régénérer. Cependant la greffe de cellules souches autologues est privilégiée car elle supprime le risque important de maladie de greffon contre l'hôte [20] [35].

Chez les personnes porteuses du chromosome Ph1, de plus mauvais pronostic, le taux de rémission est de l'ordre de 60%, mais la survie de ces patients était très mauvaise, de l'ordre de 12% chez les patients recevant une polychimiothérapie suivie d'une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et de l'ordre de 37% à 3 ans chez les patients recevant une allogreffe [36].

L'ensemble de ces traitements entraîne de nombreux effets indésirables et outre la chimiothérapie, d'autres traitements sont importants tels que : la transfusion sanguine pour corriger l'anémie, la transfusion de plaquettes pour traiter ou prévenir les hémorragies, des antibiotiques utilisés pour combattre les infections, des facteurs de croissance injectés après la chimiothérapie pour stimuler la production de leucocytes, une hydratation importante...

Le suivi repose par la suite sur la clinique et l'hémogramme pendant au moins 5 ans. Cependant environ 20% des patients pédiatriques vont rechuter et les chimiothérapies sont beaucoup plus intenses et toxiques avec une diminution de la qualité de vie du patient et une efficacité limitée.

C'est pour cela que l'immunothérapie ciblée par cellules CAR-T constitue une solution très intéressante pour les patients réfractaires à la chimiothérapie classique [37] [38].

Kymriah® par exemple (CAR-T anti CD19), occupe une place importante chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{nde} rechute. Il est donc indiqué en 3^{ème} ligne de traitement pour cette population cible qui est estimée à 50 patients par an [39] [40].

2.2.2 Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Le lymphome diffus à grandes cellules B représente un des plus fréquents sous types histologiques des lymphomes non-hodgkinien et est caractérisé par une prolifération diffuse de grandes cellules lymphoïdes B et T d'origine extramédullaire. Il fait partie des syndromes myéloprolifératifs mature avec une évolution spontanément agressive.

L'accumulation de ces cellules malignes finit par former une ou plusieurs tumeurs qui se développent en général dans les ganglions lymphatiques mais peut également toucher d'autres organes tel que la rate et la moelle osseuse [41] [42].

2.2.2.1 Epidémiologie

Le lymphome diffus à grande cellules B, représente un tiers de l'ensemble des lymphomes et survient le plus souvent chez l'homme (sexe-ratio proche de 2). L'âge médian de diagnostic est proche de 70 ans. En France, 3000 à 4000 nouveaux cas de lymphome diffus à grande cellules B sont diagnostiqués chaque année sans qu'une explication précise de l'augmentation du nombre de nouveaux cas ne soit apportée [42].

Les causes de ces lymphomes demeurent inconnues dans la grande majorité des cas. Différents facteurs susceptibles de favoriser la survenue de cette maladie ont été identifiés : il s'agit par exemple des infections par certains virus, comme le sida. Les patients infectés par le VIH sont 60 à 200 fois plus à risque de développer un lymphome que les patients non infectés. Le lymphome diffus à grande cellules B se trouve au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez les patients infectés par le VIH. Les autres virus en cause sont ceux de l'hépatite C ou le virus EBV de la mononucléose infectieuse. Des facteurs environnementaux (exposition à des pesticides notamment ou à des radiations ionisantes) sont également évoqués. Enfin, les déficits de l'immunité faisant suite à une greffe d'organe favorisent également l'apparition de ce type de lymphome [43].

2.2.2.2 Diagnostic

Le diagnostic du lymphome est fondé sur la mise en évidence d'une prolifération de cellules désorganisant l'architecture normale du tissu lymphoïde concerné et/ou infiltrant des tissus non lymphoïdes. Ainsi le diagnostic peut être évoqué à partir d'un examen cytologique du sang, de la moelle osseuse, d'un liquide d'épanchement ou d'une aspiration de suc ganglionnaire [44] [45].

Le diagnostic clinique est généralement posé suite à la découverte d'adénopathies souvent multiples pouvant siéger dans toutes les aires ganglionnaires avec une prédominance au

niveau cervical et axillaire. Les atteintes extra ganglionnaires sont fréquentes aussi et peuvent concerner tous les tissus avec une prédilection particulière pour la moelle, la rate et le tube digestif. Il existe une altération de l'état général se manifestant par des sueurs nocturnes, de la fièvre, une perte d'appétit, une perte de poids et de la fatigue [46].

2.2.2.3 Traitements actuels

Le traitement du lymphome B à grande cellules va dépendre de sa localisation et du stade d'évolution de la maladie, mais dans tous les cas la chimiothérapie associée à une immunothérapie de type rituximab demeurent le traitement standard de 1^{ère} ligne. Le protocole associe 6 à 8 cycles de chimiothérapie de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) [47] [48].

Cependant malgré une rémission possible chez 50% des patients, la durée de celle-ci est variable d'un patient à un autre et une rechute est susceptible de survenir le plus souvent au cours des deux premières années de rémission.

En cas de résistance primaire ou de rechute, un protocole de 2^{ème} ligne avec des sels de platine est envisagé tels que R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, et etoposide). Si une réponse est obtenue avec le traitement de 2^{ème} ligne, les patients sont considérés comme chimio sensibles et une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose peut être proposée aux patients éligibles. Les patients non éligibles à l'autogreffe, en raison de l'âge, avec une maladie chimio sensible ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés.

En effet 75% des patients qui rechutent ou qui sont réfractaires ne seront pas admissibles à une greffe de cellules souches.

Chez les patients en rechute ou réfractaire au traitement de rattrapage de 2^{ème} ligne, quelques options peuvent être envisagées en tenant compte de l'âge du patient, de l'index pronostic international, et de la réponse thérapeutique. Il n'existe pas de chimiothérapie standard [49].

La réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient peut-être une option thérapeutique envisageable. Cependant le pronostic pour les patients en rechute est particulièrement sombre et les thérapies classiques deviennent uniquement palliatives.

C'est pour cela que de nouvelles classes thérapeutiques représentés par des thérapies cellulaires ciblés, tels que les CAR-T apparaissent comme une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire.

Yescarta® par exemple (CAR-T anti CD19) est destiné aux patients dont la maladie est réfractaire ou qui ont rechuté après au moins deux lignes de traitement systémiques, pouvant être constitués de chimiothérapie ou d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Mais il est également indiqué dans le traitement du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute. Il s'agit d'un sous type de LDGCB qui évolue rapidement mais qui n'est pas fréquent, il affecte le plus souvent les personnes âgées entre 30 et 40 ans et un peu plus la femme que l'homme [50].

La population cible, en France, les deux indications confondues est estimée à 715 patients par an [51].

2.3 Efficacité thérapeutique

Le développement de lymphocytes T porteurs d'un récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T) dirigé contre l'antigène CD19 a connu un développement industriel rapide ces dernières années. De nombreux essais sont en cours et nous allons détailler les trois principaux qui ont été déposés aux autorités de santé dans le cadre de mise sur le marché de ces produits : ZUMA-1 et JULIET dans le lymphome diffus à grandes cellules B et ELIANA dans la LAL.

L'Autorisation temporaire d'utilisation des cellules CAR-T et l'AMM ont été accordé sur la base des résultats de ces études cliniques. Etudes JULIET et ELIANA pour le Kymriah® qui est commercialisé par le laboratoire Novartis et l'étude ZUMA- 1 pour Yescarta® qui est commercialisé par le laboratoire Gilead.

2.3.1 Efficacité dans la leucémie aigue lymphoblastique à cellules B

L'essai thérapeutique ELIANA, étude clinique de phase 2, en ouvert, multicentrique, mono-bras, non comparative, a été mené par le laboratoire Novartis, et a permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par Kymriah® chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteintes d'une LAL à cellules B en rechute et réfractaire [52].

97 patients ont été inclus dans cette étude de phase 2, parmi lesquels 79 ont reçu une injection de Kymriah®. Les patients étaient âgés de 3 à 25 ans (âge médian = 12 ans) avec un taux de lymphoblastes supérieur à 5%. La majorité d'entre eux (60%) avaient déjà subi une greffe de

cellules souches hématopoïétiques et avaient reçu un traitement à base de chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée [53].

Les résultats ont démontré que 62% des patients ont obtenu une rémission complète après un suivi d'une durée moyenne de 13,1 mois.

Le taux sans rechute estimé parmi les patients répondeurs de cette étude était de 60% après 6 mois ainsi qu'un taux de survie globale de 81%, démontrant un bénéfice clinique important des cellules CAR-T pour les patients atteints de LAL-B [54].

2.3.2 Efficacité dans le Lymphome diffus à grandes cellules B

Deux essais cliniques de phase II, multicentrique, non comparatif, JULIET et ZUMA-1 ont été menés respectivement par le laboratoire Novartis (chez 147 patients) et le laboratoire Gilead (chez 111 patients).

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des cellules CAR-T essentiellement chez des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire.

2.3.2.1 Essai clinique JULIET

Dans l'étude JULIET, sur les 147 patients, 99 (67%) ont été traités par Kymriah® dont 92 à partir d'un médicament provenant du site de fabrication américain et 7 du site européen.

La quasi-totalité des patients (92%) ont reçu un traitement dans l'attente de l'administration de Kymriah® (en raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par CAR-T jusqu'à l'acheminement du traitement au patient pour perfusion) [55].

Tous les patients étaient atteints de LDGCB à un stade majoritairement avancé avec un pronostic défavorable. La moitié des patients étaient en rechute et l'autre moitié était réfractaire. Les patients avaient reçu dans la majorité des cas au moins 2 lignes de traitements anticancéreux et près de la moitié avait reçu au moins une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'analyse a porté sur la cohorte principale, à savoir 81 patients parmi les 99 patients ayant reçu le traitement et disposant d'un suivi d'au moins 3 mois [56].

Avec un suivi médian de 5,6 mois, le pourcentage de réponse tumorale a été de 53% dont 39,5% de réponse complète.

Après 8 mois d'observation, il a été démontré que la réponse persistait et que le profil de sécurité était toujours maintenu sans apparitions de nouveaux signes de rechute. Ainsi 40%

des patients ont obtenu une réponse complète et 12% ont eu une réponse partielle 15 mois après le traitement.

Quant à la probabilité de survie globale, elle a été estimée à 12 mois à 40%.

2.3.2.2 Essai clinique ZUMA-1

Sur les 111 patients inclus dans l'étude, 101 (91%) ont reçu l'administration de Yescarta®.

Les patients avaient un LDGCB (76%) ou un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (8%) ou un lymphome folliculaire transformé (16%) majoritairement à un stade avancé avec un pronostic défavorable.

Les 101 patients traités par Yescarta® étaient tous considérés comme « réfractaires », principalement réfractaires à une seconde ligne de traitement ou plus (77%), et 21% dans le cadre d'une rechute dans les 12 mois suivant l'autogreffe.

Avec un suivi médian de 8,7 mois, le pourcentage de réponse objective a été de 71% avec 51% de réponse complète.

Les pourcentages de survie globale ont été estimés à 59% à 12 mois et à 49% à 18 mois [57].

Ces résultats démontrent donc la forte efficacité et la réponse durable obtenue plus d'un an après la perfusion des patients [58].

Au total à moyen terme, le taux de réponse prolongée est d'environ 30% à 40% (jusqu'à plus d'un an après le traitement)

2.4 Tolérance clinique

Les toxicités sont surtout représentées par le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et des troubles neurologiques parfois sévères tandis que d'autres patients développent des cytopénies ou une hypogammaglobulinémie.

2.4.1 Tolérance dans la leucémie aigue lymphoblastique

Dans l'étude **ELIANA**, sur l'ensemble des patients traités, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement a été de 95,2%, 77,9% pour au moins un EI grave lié au traitement, et 66,4% pour au moins un EI de grade 4. Les EI les plus fréquents (>30% des patients) ont été les suivants : SRC (77,9%) dont la physiopathologie sera détaillée plus bas, de grade 3-4 reporté chez 46% des patients, des hypogammaglobulinémie (38%), fièvres (41,8%), des effets neurologiques de grade 3 chez 13% des patients, une diminution de l'appétit, des neutropénies fébriles (34,2%), céphalées, anémie, vomissement, diminution des plaquettes et une diminution des leucocytes [33] [53].

2.4.2 Tolérance dans le lymphome diffus à grandes cellules B

Dans l'étude **JULIET** des événements indésirables de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 90% des patients traités par Kymriah®. Le pourcentage d'événements indésirables graves a été de 69%. Au cours des 8 premières semaines suivant l'administration de Kymriah®, le profil de tolérance a été marqué par : le SRC de grade ≥ 3 (57,4%), avec 26,6% des patients qui ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab et/ou des corticoïdes, des effets neurologiques de grade ≥ 3 dans 20% des cas, des neutropénies fébriles observées chez 14,8% des patients, des infections de grade ≥ 3 chez 19% des patients et une hypogammaglobulinémie chez 14% des patients [55] [56].

Dans l'étude **ZUMA-1**, des événements indésirables de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 95% des patients traités par Yescarta®. Le pourcentage d'événements indésirables graves a été de 51%. Au cours de l'étude, trois événements indésirables ont conduit à un décès. Le profil de tolérance est marqué par : le syndrome de relargage cytokinique avec 43% des patients qui ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab et/ou des corticostéroïdes, des effets indésirables neurologiques de grade ≥ 3 avec près d'un tiers des cas, des cytopénies chez 89% des patients, des neutropénies fébriles observées chez un tiers des patients, des infections de grade ≥ 3 chez près d'un quart des patients, une hypogammaglobulinémie chez 19% des patients et une supplémentation en immunoglobulines pour 6 patients [57] [58].

Le SRC ainsi que les neurotoxicités apparaissent comme les effets indésirables les plus graves et les plus fréquents pouvant survenir après l'administration de cellules CAR-T.

3. Description des effets indésirables principaux

3.1 Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Le SRC ou CRS (pour Cytokine Release Syndrome) est attribué à la libération de cytokines (molécules impliqués dans le développement et la régulation des réponses immunitaires) par les lymphocytes ou les monocytes activés.

Le SRC a été associé de façon classique aux perfusions thérapeutiques de MAb (Monoclonal Antibodies), plus particulièrement les perfusions d'anti-CD3 (OKT3), d'anti-CD52 (alemtuzumab), d'anti-CD20 (rituximab). Dans ces conditions, l'apparition des symptômes survient habituellement dans les minutes ou les heures qui suivent le début de la perfusion.

Il correspond plus précisément à un syndrome inflammatoire systémique lié à la prolifération de cellules T activées et des macrophages de l'hôte associé à un relargage de cytokines pro-inflammatoires tels que l'interleukine-6 (IL-6).

Il n'existe pas de critères objectifs permettant une définition diagnostique consensuelle du SRC. Le diagnostic est basé sur les signes et symptômes cliniques, en particulier de la forte fièvre, frissons, des myalgies, des arthralgies, des nausées, des vomissements, une hypotension artérielle, des encéphalopathies et une dyspnée. Les SRC ont également été associés à une défaillance d'organe (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire).

Il apparaît dans les 24h à 10 jours avec un délai d'apparition médian de 3 jours après la perfusion.

Le tableau ci-dessous détaille les différents grades possibles pour le SRC, du grade 1 le moins sévère jusqu'au grade 5 le plus sévère.

Grade	Toxicity
1	Symptoms, e.g., fever, nausea, fatigue, headache, myalgia, and malaise, requiring only symptomatic management
2	Symptoms responding to moderate intervention, including oxygen requirement < 40%, grade 2 organ toxicity, or hypotension responding to IV fluids or low doses of one vasopressor (e.g., < 20 mg/min of norepinephrine)
3	Oxygen requirement > 40%, hypotension requiring high-dose or multiple vasopressors, grade 4 transaminitis, and grade 3 organ toxicity at other sites
4	Life-threatening symptoms requiring ventilator support or grade 4 organ toxicity other than transaminitis
5	Death

Figure 9 : Les différents grade de SRC [59]

Les facteurs de risque du SRC sévère chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B sont une masse tumorale élevée ou non contrôlée après la chimiothérapie lymphodéplétive, une infection active et une apparition précoce du SRC après la perfusion de cellules CAR-T. Le facteur de risque connu de développement d'un SRC sévère chez les adultes atteints de LDGCB est une masse tumorale élevée ou non contrôlée, les autres facteurs de risque ne sont pas connus. La sévérité de ce syndrome est corrélée à la précocité de son apparition, de la fièvre et de la charge tumorale.

La prise en charge d'un SRC menaçant le pronostic vital est décrite dans les protocoles d'essais cliniques et dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des produits

commercialisés mais également dans les recommandations de la SFGM-TC (Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire) [60].

Cette prise en charge nécessite dès que le diagnostic du SRC est fait, une hospitalisation en unité de soins intensifs pour recevoir un traitement symptomatique spécialisé [26].

Dès l'apparition de la fièvre, il est recommandé de réaliser un bilan infectieux et la mise en route rapide d'une antibiothérapie à large spectre. L'usage de corticostéroïdes est contre-indiqué en première intention. En effet le risque que la corticothérapie ait un impact sur l'activité des CAR-T est controversé. Toutefois les données restent limitées et ne permettent pas de trancher [17]. Il est donc préférable d'éviter leur utilisation pour les grades <3 au risque d'altération des cellules CAR-T.

Ensuite un traitement symptomatique à base d'antipyrétiques et d'oxygénothérapie doit être instauré.

En cas d'hypotension artérielle, il est recommandé de commencer un remplissage vasculaire par cristaalloïdes en IV sur 30min maximum. Les remplissages vasculaires seront renouvelés après évaluation de l'efficacité et de la tolérance clinique. La noradrénaline est l'amine vasopressive de première intention en réanimation [60].

Un traitement spécifique à base de tocilizumab IV (anti-récepteur de l'IL-6) est ensuite instauré dans le service d'hématologie avant le transfert en réanimation, à la posologie de 8mg/kg sans dépasser un maximum de 800mg. Il s'agit d'un traitement recommandé pour la prise en charge d'un SRC sévère lié à un traitement par cellules CAR-T. Il va avoir, entre autres, une action anti-inflammatoire par inhibition de l'action de l'IL-6.

La fièvre et l'hypotension devraient s'améliorer dans les 8h qui suivent l'administration du tocilizumab. En l'absence d'amélioration ce traitement peut être répété à la même dose.

La prise en charge complète est détaillée dans la figure ci-dessous :

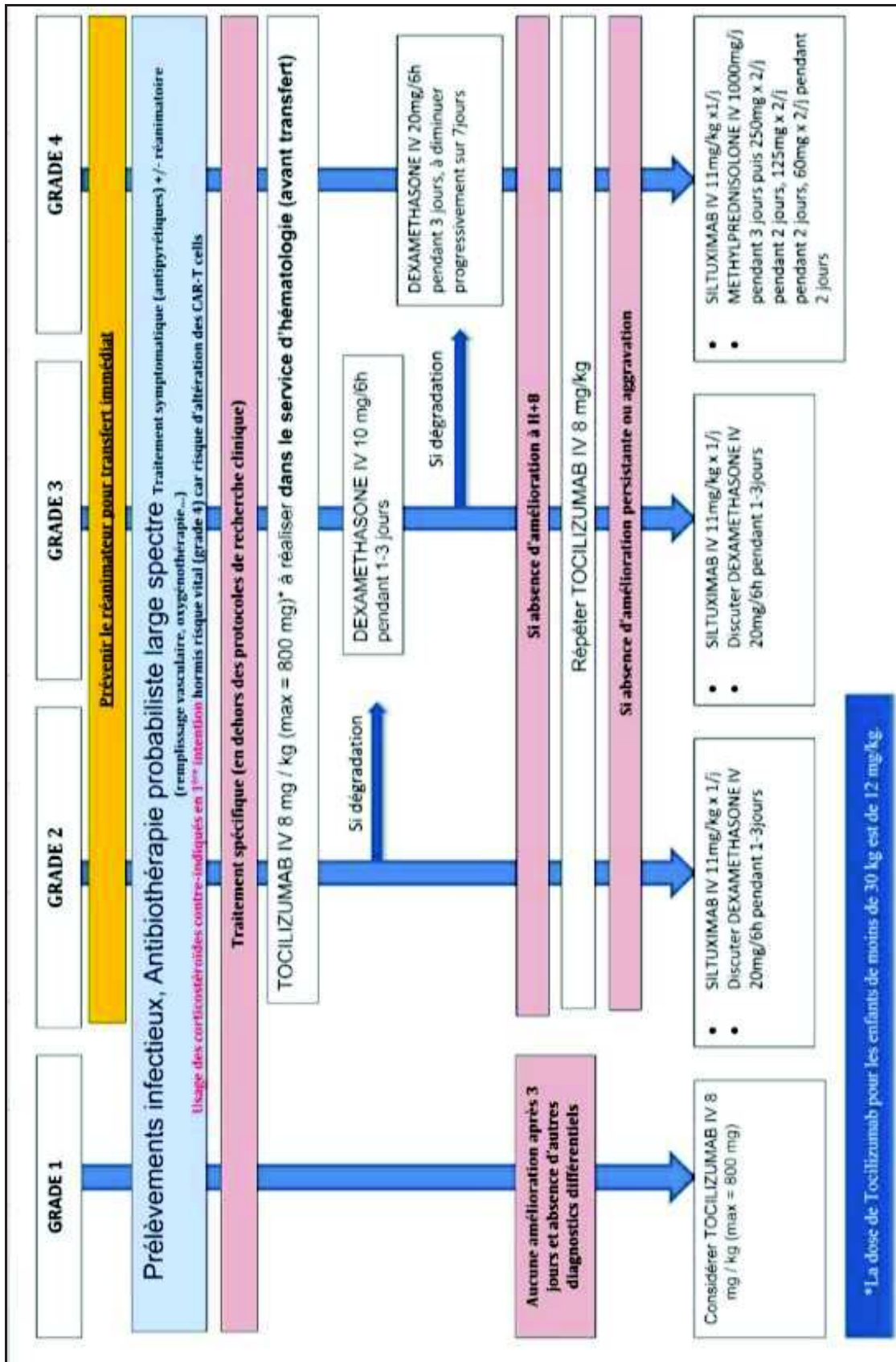


Figure 10 : prise en charge du SRC [59]

En dehors de la prise en charge thérapeutique, une surveillance biologique est nécessaire une fois par jour par la réalisation d'hémogramme, d'un bilan hépatique complet, ionogramme/créatinine, bilan de coagulation, ferritine et CRP.

Lorsqu'il ne menace pas le pronostic vital, un SRC a un délai médian de résolution de 7 jours [59].

La maîtrise de cette complication du traitement par cellules CAR-T est un des enjeux important du développement de ces thérapies. Les équipes médicales administrant ces produits devront être bien formées et préparées à ces événements indésirables.

3.2 Neurotoxicité

Des événements neurologiques pouvant être sévères voir menacer le pronostic vital en particulier une encéphalopathie, un état confusionnel ou des délires peuvent survenir suite à un traitement par cellules CAR-T. Les autres manifestations sont des convulsions, aphasie, tremblements, agitation, anxiété, faiblesse, altération de la conscience, insomnie, etc...

La majorité de ces événements neurologiques peuvent survenir dans les 8 semaines suivant l'administration de Kymriah® ou de Yescarta® avec un délai médian d'apparition de 7 jours. Ils sont majoritairement transitoires et des soins de support peuvent les traiter, ils peuvent ainsi se résoudre spontanément. La durée médiane de résolution est de 12 jours pour Kymriah® et de 17 jours pour Yescarta®[26][27].

Ces événements arrivent le plus souvent de façon concomitante à un SRC, mais ils peuvent également survenir après la résolution du SRC ou en l'absence de SRC.

3.3 Cytopénies hématologiques

La survenue de cytopénie est très fréquente durant le traitement par cellules CAR-T. Il s'agit d'une diminution des cellules hématologiques (leucocytes, neutrophiles, lymphocytes, thrombocytes et hématies). Elles incluent une thrombopénie, une neutropénie, une anémie, une leucopénie et une lymphopénie [30][61]. Les patients ont souvent présenté ces cytopénies pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de cellules CAR-T[27] [26].

3.4 Neutropénie fébrile et infections

Une neutropénie fébrile se caractérise par un taux de polynucléaires neutrophiles (principal source de défense de l'organisme) anormalement faible dans le sang, associée à une fièvre importante. Elle constitue l'une des complications les plus fréquentes de la chimiothérapie et

si elle est sévère, peut mettre en jeu le pronostic vital du patient du fait du fort risque d'infections graves [62] [63].

Les infections les plus fréquemment rapportés ont été des infections à *Clostridium difficile*, des pneumopathies et des infections des voies respiratoires hautes.

Avant l'injection de cellules CAR-T, une prophylaxie anti-infectieuse doit être administré et les patients présentant une infection active ne doivent pas débuter le traitement tant que l'infection n'est pas résolue.

Une réactivation du virus de l'Hépatite B peut apparaître après l'injection de cellules CAR-T, elle entraîne une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique, voire le décès du patient.

Des dépistages du VHB, VIH et VHC doivent être réalisés avant le prélèvement des cellules pour fabrication. Il n'existe actuellement aucune expérience de fabrication de cellules CAR-T pour des patients testés positifs à ces différents virus.

La neutropénie fébrile a été observée fréquemment après la perfusion de cellules CAR-T et peut être concomitante au SRC. Le patient est alors pris en charge avec des antibiotiques à large spectre, des solutés de remplissage vasculaire et des traitements symptomatiques.

3.5 Hypogammaglobulinémie

Une aplasie lymphocytaire B, provoquant une hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients traités par cellules CAR-T. Elle a été fréquemment observée chez les patients traités par Kymriah® ou Yescarta®. Le taux d'immunoglobuline doit être surveillé et le patient doit être pris en charge par une antibioprofylaxie et un traitement substitutif par immunoglobulines en cas d'anomalies.

3.6 Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale, pouvant être sévère, a été occasionnellement observé. Il est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales et survient donc chez les patients ayant une charge tumorale importante. Il conduit au relargage de composés intracellulaires dans la circulation sanguine et à la précipitation de cristaux d'acide urique ou phosphocalcique. La lyse tumorale est progressive et n'apparaît pas chez tous les patients. Ces derniers peuvent recevoir de l'allopurinol en prophylaxie ou un autre traitement avant l'injection des cellules CAR-T [64] [65].

Au vu de la sévérité des effets indésirables pouvant rapidement devenir fatals et de la complexité de la procédure, les cellules CAR-T ne sont accessibles qu'aux centres hospitaliers

garantissant un accès suffisamment sécurisé et ayant été qualifié pour leur utilisation (incluant la qualité de la cytophérèse) de façon à prendre en charge ces patients.

Les patients doivent également pouvoir prévenir rapidement les équipes soignantes s'ils présentent ces symptômes.

4. Perspectives d'amélioration

Actuellement ce sont les cellules CAR-T de seconde génération dont l'investigation clinique est la plus avancée. Des cellules CAR-T de troisième voire quatrième génération sont en cours de développement et ouvrent divers perspectives d'améliorations pour ces traitements.

Dans un premier temps, les chercheurs visent à améliorer la durée de la réponse qui semble corrélée au temps de persistance *in vivo* des cellules CAR-T. Cela passe par la modification de l'architecture des récepteurs antigéniques à savoir la modification des domaines de co-stimulation, la modification des conditions de culture cellulaire pour améliorer le phénotype des lymphocytes T réinjectés ou encore l'utilisation de différentes méthodes de transfection [66].

Des rechutes peuvent également être observées du fait de la perte de l'antigène cible donc un autre objectif est de limiter l'échappement antigénique (rechutes CD19-), ce qui serait possible par l'utilisation de cellules CAR-T bi-spécifiques ou par l'injections simultanée ou séquentielle de deux populations de cellules CAR-T avec deux cibles différentes (CD19, CD20, CD22, CD38, CD123).

Une autre voie d'exploitation serait de favoriser l'expression des cellules CAR-T par inhibition du microenvironnement tumoral protecteur (association aux anti PD-1, à l'ibritunib, au lénalidomide, au bortézomib, aux cytokines) [66].

L'amélioration du process de fabrication reste bien évidemment un autre défi à relever. Les délais et coûts de production propre à une thérapie génique personnalisée constituent des freins à une industrialisation et à une commercialisation à grande échelle. Le recours ainsi à des cellules CAR-T allogéniques pourrait résoudre ces problématiques en fournissant aux patients des traitements standardisés. Ces questionnements seront par ailleurs plus amplement détaillés à la suite de cette thèse.

II-Cellules CAR-T : conséquences sur l'organisation des centres hospitaliers – mise en application au Centre Henri Becquerel

Nous allons nous intéresser au cours de cette partie à l'impact organisationnel à l'hôpital de la mise en place d'un traitement par cellules CAR-T, et plus précisément du Kymriah®, CAR-T cell commercialisé par le laboratoire Novartis.

Comme nous l'avons vu précédemment les effets indésirables sévères et les conditions de conservation et de préparation des cellules constituent une des limites majeures à la mise en place d'un traitement par cellules CAR-T. Le personnel impliqué dans le circuit doit donc être formé et habilité. L'établissement, quant à lui doit être structuré de façon à prendre en charge dans les meilleures conditions les patients bénéficiant d'un traitement par cellules CAR-T.

D'un point de vue réglementaire, l'activité des cellules CAR-T doit faire l'objet d'une déclaration à l'ARS (Agence Régionale de Santé) qui sera validé par la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). Celle-ci réalise une enquête adressée aux directeurs des établissements de santé hospitaliers concernés afin de récolter des preuves de la capacité d'administration de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dit cellules CAR-T. L'administration de ce médicament ne sera possible que si l'ensemble des critères prévus par **l'arrêté du 8 août 2019** sont remplis par l'établissement de santé déclarant cette activité.

L'ARS se charge ensuite d'informer le déclarant par tout moyen écrit ou individuel qu'il satisfait ou non les conditions pour procéder à ces actes. A défaut de déclaration en temps utiles l'établissement de santé s'expose au risque d'une absence de prise en charge du coût des traitements par l'Assurance Maladie.

De plus, la responsabilité de l'industriel commercialisant le CAR-T est également mise en jeu. En effet un PGR (Plan de Gestion des Risques) européen est validé par les autorités de santé dans le cadre de l'AMM et constitue donc une obligation réglementaire pour les industriels pour qualifier et former les centres. Ceci toujours dans le but de dispenser et d'administrer le traitement CAR-T en question dans les conditions les plus sécurisées.

Les conditions d'éligibilité des centres dépendent donc essentiellement de l'évaluation de la part des autorités de santé qui s'assurent que la structure générale de l'établissement en question et son organisation prévu à cet effet soient adaptés à la mise en place de ce type de

traitement. L'industriel ensuite pourra mettre en place un processus de **qualification** du centre conformément au PGR spécifique au CAR-T que l'on décrira plus précisément par la suite.

Tout d'abord, nous allons exposer les principales étapes de la mise en place de ce type traitement à l'hôpital.

1. Organisation générale du circuit des cellules CAR-T

Les principales étapes permettant la mise en place d'un traitement par cellules CAR-T au sein d'un établissement hospitalier s'organisent selon le circuit précis décrit dans le schéma ci-dessous (Figure 11).

Indication des cellules CAR-T et prise en charge clinique initiale des patients.

Des réunions régionales hebdomadaires de concertation pluridisciplinaire d'Hématologie sont tenues en vue de discuter puis confirmer l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T.

Aphérèse et conservation des cellules

Une fois que l'éligibilité du patient est confirmée via les réunions de concertation pluridisciplinaires, les cellules du patient sont collectées par cytophérèse, échantillonnées puis conservées par cryoconservation dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'AMM.

Fabrication des cellules CAR-T par l'industriel

Les cellules sont ensuite transportées au centre de tri puis au centre de production (en Europe ou aux Etats-Unis en général) de l'établissement pharmaceutique exploitant l'AMM.

Les cellules T récoltées seront ensuite activées puis incubés avec le vecteur viral contenant le matériel génétique. Il s'ensuit une étape de prolifération des cellules qui commencent à exprimer le CAR à leur surface. Les cellules CAR-T sont ainsi fabriquées puis expédiés à l'unité de thérapie cellulaire de l'hôpital qui se charge de leur conservation.

Réception des cellules CAR-T par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

Etant donné qu'il s'agit d'un médicament, le pharmacien hospitalier doit assurer la réception, la conservation et la mise en forme en vue de l'administration au patient avant délivrance et transport ou à défaut dispose de locaux autorisés pour ces activités.

En effet certaines étapes du circuit, tel que la réception et la conservation peuvent être déléguées à l'Unité de Thérapie Cellulaire (UTC) grâce à une convention de partenariat entre les deux établissements, PUI et UTC.

Administration des cellules CAR-T au patient

Lorsque le patient est prêt à recevoir des cellules CAR-T, celles-ci sont décongelées puis administrés au patient. Toutefois avant l'administration de cellules CAR-T, le patient reçoit une chimiothérapie lymphodéplétive qui a pour rôle de réduire au maximum la toxicité pour les organes lors de la perfusion des cellules CAR-T.

Surveillance du patient après la perfusion des cellules CAR-T

Etant donné la sévérité des effets indésirables pouvant survenir après la perfusion de cellules CAR-T, une prise en charge spécifique du patient en hospitalisation est nécessaire, notamment une collaboration étroite avec les services de neurologie d'imagerie et de réanimation médicale. Le pharmacien de la PUI joue également un rôle primordial dans cette étape notamment en ce qui concerne la déclaration des effets indésirables et la gestion des stocks de Tocilizumab (thérapeutique essentielle au traitement du SRC).

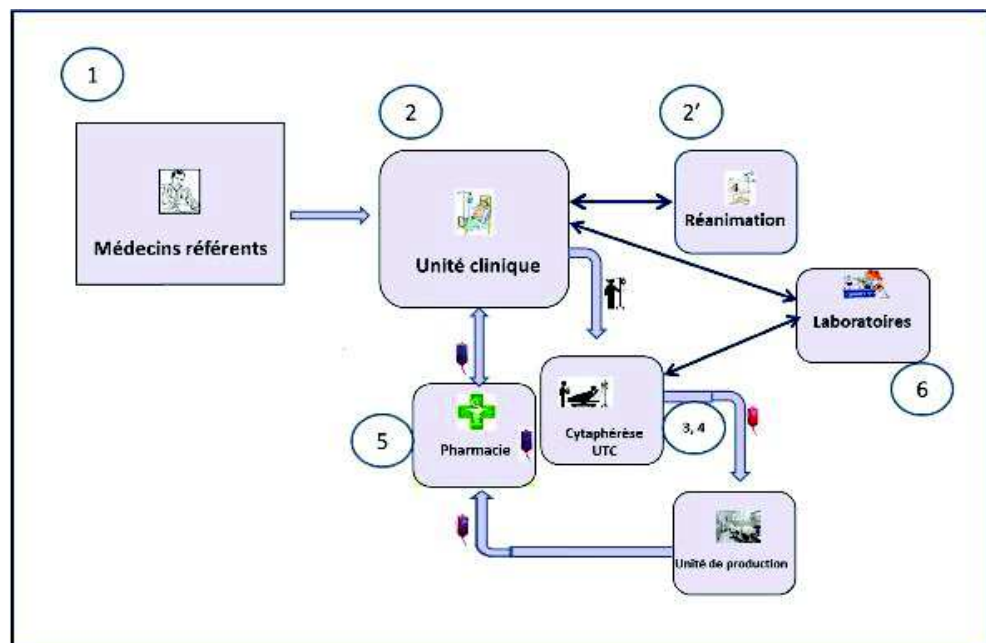


Figure 11 : Organisation générale du circuit des cellules CAR-T [5]

Enfin, le laboratoire de biologie médicale présent au sein de l'hôpital peut également intervenir dans le circuit, car il peut être chargé de réaliser des examens de biologie médicale permettant le dépistage des affections transmissibles sur la personne prélevée en conformité

avec la réglementation sur les prélèvements d'éléments dérivés du corps humains à finalité thérapeutique [5].

Tous ces éléments sont en faveur d'une collaboration étroite entre le laboratoire pharmaceutique et le centre hospitalier qualifié pour la prise en charge des patients traités par des cellules CAR-T.

2. Contexte réglementaire

Un premier arrêté ministériel est paru le 28 mars 2019 dans lequel l'INCa a travaillé pour définir les critères « officiels » que devront remplir les centres prescripteurs de cellules CAR-T.

L'INCa ou l'Institut National du Cancer est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'Etat chargée de coordonner les actions de luttés contre le cancer. Groupement d'intérêt publique créée par la loi de santé publique du 9 août 2004, elle est placée sous la tutelle conjointe du ministère des Solidarités et de la Santé d'une part, et du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation d'autre part.

Ses missions sont :

- D'assurer une approche globale des pathologies cancéreuses
- Stimuler l'innovation
- Produire des expertises et recommandations pour les décideurs et professionnels de santé
- Animer les organisations territoriales en cancérologie
- Analyser les données pour mieux orienter l'action
- Informer et diffuser les connaissances liées aux cancers

Les autorisations des centres seront délivrées par le ministère de la santé sur avis de l'INCa.

En effet même si les centres doivent obligatoirement être qualifiés par les laboratoires industriels, cette qualification n'est pas suffisante car l'arrêté paru le 28 mars 2019 précise que les établissements de santé sont obligés de se déclarer auprès de l'ARS pour exercer cette activité de cellules CAR-T.

Et compte tenu du profil d'effets indésirables des cellules CAR-T, un arrêté modificatif est paru le 8 août 2019. Celui-ci modifie considérablement les critères d'éligibilité des établissements pouvant recourir aux cellules CAR-T.

2.1 Arrêté du 8 août 2019

L'arrêté du 8 août 2019 (Annexe 1) est paru au Journal Officiel de la République Française et modifie l'arrêté du 28 mars 2019 (Annexe 2) visant à limiter l'utilisation de médicament de type cellules CAR-T autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique à cellule B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique.

L'article L.1151-1 du code de la santé publique stipule que « la pratique des actes, procédés, techniques et méthode à visée diagnostique ou thérapeutique [...] nécessite un encadrement spécifique [...] et peuvent être soumises à des règles relatives : à la formation et la qualification des professionnels pouvant les prescrire ou les mettre en œuvre, aux conditions techniques de leur réalisation » [67].

Les principaux points soulevés par cet arrêté sont les suivants :

Premier alinéa de l'article 1^{er} : « Le prélèvement des lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par des CAR-T cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B ne peut être réalisé que dans un établissement autorisé à prélever des cellules à des fins thérapeutiques conformément aux articles R. 1248 et suivants du code de la santé publique. Le stockage des cellules prélevées est organisé dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'autorisation de mise sur le marché ».

Le premier alinéa de l'article premier souligne les éléments suivants :

- ➔ Il est nécessaire pour les établissements de santé de disposer d'une autorisation à prélever par aphérèse des cellules à des fins thérapeutiques. Cette autorisation est délivrée par l'ARS (pas de changement par rapport à l'arrêté du 28 mars).
- ➔ L'établissement de santé est responsable de la conservation des cellules avant leur prise en charge par le laboratoire pharmaceutique (pas de changement par rapport à l'arrêté du 28 mars).
- ➔ Il est nécessaire d'avoir une équipe multidisciplinaire impliquant toutes les personnes impliquées dans le circuit (pas de changement par rapport à l'arrêté du 28 mars).
- ➔ Il est nécessaire d'avoir à disposition dans l'établissement des anti-interleukines 6 prêts à l'emploi pour prendre en charge le SRC (pas de changement par rapport à l'arrêté du 28 mars).

- ➔ La PUI doit être autorisé à la reconstitution des MTI notamment via le décret PUI apparu le 21 mai 2019. Donc si la PUI n'exerçait pas déjà cette activité auparavant il faut demander une autorisation à l'ARS pour pouvoir mettre en place ce circuit avant 2021 qui est la fin de validité de l'arrêté du 8 août.

Septième alinéa de l'article 1^{er} : « – l'établissement de santé dispose d'une pharmacie à usage intérieur autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante ou exerçant déjà cette activité avant l'entrée en vigueur du décret no 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. La pharmacie assure notamment la réception, la conservation, la reconstitution en vue de l'administration au patient ainsi que la dispensation des CAR-T cells. Le cas échéant, elle peut organiser la conservation et la reconstitution des CAR-T cells dans les conditions prévues à l'article R. 5126-25 du code de la santé publique »

En effet l'activité liée aux cellules CAR-T est à déclarer à l'ARS mais nécessite également que la PUI soit autorisée.

Le septième alinéa fait suite à l'entrée en vigueur du décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatifs aux pharmacies à usage intérieur. Ce décret modifie les activités qui doivent faire l'objet d'une autorisation et liste celles comportant des risques particuliers dont l'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans.

Selon ce décret, pour qu'une pharmacie à usage intérieur puisse assurer les activités suivantes :

- « La reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante définis à l'article 2 du 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, et celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante ;
- « La mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement y compris expérimentaux, conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine »

La pharmacie à usage intérieur est tenue de disposer d'une autorisation mentionnant cette ou ces activités ou délivrée tacitement à la suite d'une demande mentionnant expressément cette ou ces activités [68].

- ➔ Dans les deux arrêtés, il est précisé que les établissements de santé doivent disposer d'une PUI qui est bien évidemment toujours responsable de la gestion de l'approvisionnement, de la détention de la préparation et du contrôle et de la dispensation des MTI et doit organiser dans ses locaux la réception, conservation, la reconstitution (on parlait de mise en forme dans le décret du 28 mars 2019) et le transport en vue de l'administration. Les centres d'administration des cellules CAR-T en pédiatrie doivent répondre aux mêmes exigences que les centres adultes.
- ➔ La conservation et la reconstitution des cellules CAR-T peut toujours être confiée à une UTC autorisée par l'ARS dans le cadre d'une convention signée et transmise aux autorités.
- ➔ Il est nécessaire d'avoir une unité de soins intensifs d'hémo-oncologie avec un accès à un secteur protégé. Dans l'arrêté du 28 mars il était précisé que cette unité devait être reconnue par l'ARS mais dans l'arrête du 8 août on parle uniquement d'unité permettant l'accueil des patients traités par cellules CAR-T.
- ➔ Il est nécessaire d'avoir une activité de réanimation médicale accessible sur place et permanente, un service de neurologie reconnu par l'ARS et l'arrêté du 8 août précise en plus qu'un neurologue doit faire une évaluation initiale et qu'il doit être présent dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité en cas de problème avec le patient.
- ➔ Il est nécessaire d'avoir un plateau technique permettant une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) notamment une IRM cérébrale sur place et une coordination immédiate et permanente entre hémo-oncologie, neurologue réanimateur et une évaluation périodique des patients.

Dixième alinéa de l'article 1^{er} : « L'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre une accessibilité sur place et permanente à une activité de réanimation médicale prévue au 15^o de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique »

Onzième alinéa de l'article 1^{er} : « l'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre à un neurologue de procéder à l'évaluation initiale des patients traités par

CAR-T Cells et d'être présent sur place dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité durant toute la prise en charge hospitalière des patients traités par CAR-T Cells »

Douzième alinéa de l'article 1^{er} : « l'établissement de santé dispose d'un accès sur son site à des plateaux techniques utilisés permettant la réalisation d'imagerie par résonance magnétique »

En effet, au vu de la sévérité des effets indésirables lié à la perfusion de cellules CAR-T, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, il est demandé par cet arrêté que le centre hospitalier en question qui accueille le patient mette en place avant l'administration de cellules CAR-T un environnement sécurisé, notamment relatif à la gestion des syndrome de relargage des cytokines et des toxicités neurologiques en garantissant l'implication d'un neurologue, d'un réanimateur et d'un infectiologue.

Cela implique plus précisément au vu de l'arrêté, d'une part la présence **sur place** d'un service de réanimation et **sur site** d'un service de neurologie.

Cette partie de l'arrêté modifie donc considérablement les critères d'éligibilité des centres pouvant recourir aux cellules CAR-T, notamment pour les CLCC (Centre de Lutte contre le Cancer) qui ne disposent pas tous d'un service de réanimation en leur sein.

L'article 2 précise encore une fois que toute activité liée aux cellules CAR-T doit faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence Régionale de Santé.

Article 2 : « Les établissements de santé qui réalisent l'activité de prélèvement et/ou d'administration relative aux cellules CAR-T cells se déclarent auprès de l'agence régionale de santé territorialement compétente. Cette dernière assure les contrôles relatifs au respect des critères et conditions définis à l'article 1^{er} »

Enfin la prise en charge par l'assurance maladie est conditionnée par le respect des indications thérapeutiques mais également de toutes les autres modalités d'utilisation précitées.

Par cet arrêté, le ministre en charge de la Santé sur avis de l'INCa et implication de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), limite l'utilisation des médicaments à base de lymphocytes T génétiquement modifiés à certains établissements de santé répondant à un ensemble de critères. Seuls les établissements de santé répondant à plusieurs critères sont autorisés à effectuer d'une part le prélèvement des lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par cellules CAR-T et d'autre part l'administration de cellules CAR-T.

L'utilisation, la conservation et la manipulation de cellules CAR-T seront limitées à certains centres autorisés par l'ARS d'une part et certifiés par le laboratoire pharmaceutique d'autre part. Ces cellules CAR-T ne seront fournies qu'à des patients qui répondent à ces exigences strictes.

Pour cela les résumés des Caractéristiques du Produit, et les PGR (Plan de Gestion des Risques) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

3. Plan de Gestion des Risques

Le PGR fait partie du dossier d'AMM et est requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active. Il permet de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et surveiller les conditions réelles d'utilisation. C'est pour cela qu'il peut impliquer des mesures complémentaires tels qu'une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR ainsi que des mesures de minimisation du risque [69].

Dorénavant et pour la suite de cette partie nous allons prendre l'exemple du Kymriah®.

Son PGR comprend un plan de pharmacovigilance et un plan de réduction des risques [70] [71].

Les principaux risques identifiés importants sont les effets indésirables décrits précédemment. Afin de minimiser ces risques, des mesures additionnelles de réduction du risque ont été définies et comportent : un programme éducationnel destiné aux patients mais surtout aux professionnels de santé impliqués dans le traitement du patient, une qualification des centres par le laboratoire pharmaceutique en question, et enfin il s'agit de s'assurer de la disponibilité sur site et immédiate de 4 doses de tocilizumab pour chaque patient dans les centres hospitaliers concernés permettant la prise en charge dans les plus brefs délais du syndrome de relargage des cytokines.

Quant au plan de pharmacovigilance, il comporte [70] :

- Une étude prospective (CCTL019A2205B) de suivi à long terme (15 ans) des patients de tout âge inclus dans les essais cliniques, exposés à un traitement CAR-T et dont l'objectif principal est de décrire certains événements indésirables suspectés d'être liés à un traitement par cellules CAR-T. Le tisagenlecleucel est le traitement à l'étude.

La collecte des données a débuté en 2015, et la date de fin d'étude est prévue en décembre 2036. Des rapports annuels et quinquennaux de sécurité sont mis à jour et le rapport final des résultats de l'étude est prévu pour décembre 2037.

- Une 2^{ème} étude (CCTL019B2401) utilisant les données des registres EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) et CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) pour évaluer la tolérance à long terme et dont l'objectif principal est de mieux caractériser la tolérance du tisagenlecleucel (Kymriah®) et d'évaluer certains EI et résultats rapportés chez des patients suivis pour une durée de 15 ans.

La collecte des données a débuté à partir du dernier trimestre de l'année 2018, et le rapport final des résultats de l'étude est prévu pour fin décembre 2037. En parallèle, des rapports annuels de sécurité sont mis à jour.

En effet, hormis le fait que l'effet des cellules CAR-T après administration puisse s'exercer pendant plusieurs années chez le receveur et pouvant justifier un suivi à long terme, les agences réglementaires imposent d'ores et déjà un suivi de 15 ans du fait du statut d'OGM de ces cellules.

4. Processus de qualification des centres hospitaliers

Pour une gestion optimale des risques liés à la perfusion des cellules CAR-T, ces dernières ne seront fournis qu'aux hôpitaux et aux centres associés qui sont qualifiés par l'ARS et le laboratoire pharmaceutique et seulement si les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont complété le programme éducationnel et ont un accès immédiat et sur place au tocilizumab.

Un audit est réalisé par le laboratoire pharmaceutique au centre de thérapie cellulaire chargé du prélèvement des lymphocytes chez le patient avant leur envoi pour fabrication. Celui-ci a pour objectif de s'assurer que le prélèvement des cellules se fait conformément aux règles de bonnes pratiques européennes de fabrication des produits de thérapie génique (ATMP guidelines : **A**dvanced **T**herapy **M**edicinal **P**roducts).

Le laboratoire s'assure également que le personnel impliqué dans la collecte, le traitement, la cryoconservation et l'expédition des cellules qui ont été prélevés par aphérèse a bien été formé.

Les objectifs du programme éducationnel dans le cadre du Plan de Gestion des Risques sont les suivants [72] :

- Formation des professionnels de santé qui prescrivent, dispensent ou administrent Kymriah® sur la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines et des événements neurologiques.
- Formation des professionnels de santé pour éduquer chaque patient ou son représentant légal sur l'importance de toujours porter une carte alerte patient, aux risques du SRC et d'effets indésirables neurologiques nécessitant de contacter leur médecin immédiatement, et sur la nécessité d'être hospitalisé lors de l'administration des cellules CAR-T pendant au moins les 10 premiers jours après leurs administrations. Ces patients doivent également être informés de la nécessité de rester à proximité (à moins de 2h) du centre hospitalier pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- Le centre hospitalier doit s'assurer qu'un environnement hospitalier sécurisé notamment relatif à la gestion du SRC et des toxicités neurologiques soit mis en place avant l'administration des cellules CAR-T au patient, en garantissant l'implication d'un neurologue, d'un réanimateur et d'un infectiologue.
- Le centre hospitalier doit obligatoirement s'assurer de la disponibilité immédiate de 4 doses de tocilizumab au minimum par patient pour la prise en charge du SRC.

Puis est réalisé auprès de tous les professionnels de santé intervenant dans le circuit, une formation sur le processus de commande du produit et son suivi depuis la leucaphérèse jusqu'à son acheminement sur site à l'aide d'une plateforme informatique dédiée.

Au centre Henri Becquerel (CHB) de Rouen, un comité de pilotage représentant tous les acteurs impliqués se réunit tous les jeudis depuis mai 2019 pour définir l'organisation future et les responsabilités de chacun.

Ce comité est représenté par : un représentant de l'unité de soins intensifs d'hématologie du CHB, un représentant de l'unité de thérapie cellulaire et un représentant de la pharmacie du CHB.

5. Organisation générale du circuit au Centre Henri Becquerel de Rouen

Nous allons nous intéresser dans cette partie à l'organisation de la mise en place d'un traitement par cellules CAR-T, plus précisément de Kymriah® au CHB de Rouen ainsi que les principales problématiques rencontrées.

Le CHB basé à Rouen, est le pôle de Référence Régional en Cancérologie pour tous les GHT (Groupement Hospitalier de Territoire) de Normandie orientale, il est l'un des 20 centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) qui constituent la Fédération Nationale UNICANCER (Réseau hospitalier français dédié à lutte contre le cancer).

Depuis quatre décennies, le département d'Hématologie du CHB a particulièrement orienté son activité et sa recherche sur les lymphomes. Chaque année, 200 nouveaux patients atteints de lymphome sont pris en charge par le département.

Au niveau national il est co-fondateur du plus grand groupe coopérateur de cancérologie d'Europe, LYSA, groupe d'étude du lymphome de l'adulte. Le volet recherche sur le lymphome s'inscrit au sein de l'Unité INSERM U1245 consacrée à la génétique et aux biomarqueurs dans les lymphomes et tumeurs.

Plus de 400 publications internationales sur les lymphomes témoignent du dynamisme de cette recherche.

A l'international, il est partenaire du Centre de Lutte Contre le Cancer de Batna (Algérie), et de l'institut Bordet de Bruxelles (Belgique) [54].

Enfin pour la mise en place de ce traitement au CHB de Rouen, une collaboration est organisée entre le CHB et le CHU de Rouen (plus particulièrement le service de réanimation, la PUI et l'UTC).

5.1 Organisation du prélèvement des cellules servant à la fabrication des cellules CAR-T

Avant tout prélèvement, l'établissement hospitalier qui sera chargé de l'administration des cellules CAR-T, doit disposer d'une autorisation d'exercer l'activité de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Celle-ci a été délivrée par l'ARS au CHB pour une durée de 7 ans.

A cela s'ajoute une accréditation JACIE de l'établissement hospitalier où les cellules seront prélevées.

L'acronyme JACIE signifie joint accreditation committee for ISCT (International Society for Cell Therapy) Europe and EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Il s'agit d'un dispositif mis en place par la branche européenne de la société internationale de thérapie cellulaire (ISCT) et le registre européen de la transplantation médullaire (EBMT) dans le but de contribuer à l'harmonisation et à l'amélioration des pratiques cliniques et médico-techniques nécessaires à la mise en œuvre des programmes de greffe de cellules

souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques dont les principales applications sont aujourd'hui dans l'hématologie et l'oncologie [73].

En France l'accréditation JACIE fait partie des critères à prendre en compte lors de la demande de renouvellement d'autorisation des programmes cliniques de greffe allogéniques.

Le CHB est titulaire d'une accréditation JACIE depuis 2008. Cette accréditation qui comporte un volet « cellules immunes effectrices » a été confirmée pour la troisième fois en janvier 2019 et a été délivrée pour une durée de 4 ans.

Depuis plus de 30ans, les greffes autologues et allogéniques sont réalisées dans le département. Du fait de cette activité, des liens étroits et fréquents ont été établis entre le CHB et l'Etablissement Français du Sang (EFS).

L'EFS sera donc chargé du prélèvement par aphérèse des lymphocytes du patient en vue de l'envoi au laboratoire pharmaceutique pour fabrication des cellules CAR-T.

5.2 Aphérèse et conservation des cellules

Lorsqu'un patient est éligible à un traitement par cellules CAR-T (suite à la décision prise lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire), ses leucocytes sont prélevés par l'unité d'aphérèse de l'EFS. Ce dernier doit disposer d'une autorisation à prélever des cellules à des fins thérapeutiques. Celle-ci a été délivrée par l'ARS pour une durée de 5 ans.

En amont de l'envoi des lymphocytes, une auto-évaluation de l'EFS est réalisée. Puis une formation de l'ensemble des acteurs impliqués dans les cellules CAR-T est organisée par le laboratoire pharmaceutique.

Ensuite le centre d'aphérèse est audité par le laboratoire pharmaceutique disposant de l'AMM. Cet audit a été réalisé le 4 septembre 2019 et un accord de collaboration entre l'EFS et le laboratoire pharmaceutique a été préalablement signé [74].

Dès que l'indication de CAR-T est posée en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire), et qu'une consultation médicale hématologique validant la faisabilité de l'aphérèse est réalisée, un acheminement du patient à l'EFS est organisé. Le clinicien va ensuite via une plateforme informatique déposer une demande de cellules CAR-T pour le patient.

Cette commande est ensuite validée par le pharmacien et le laboratoire propose ensuite des dates de lots de production. Les centres sont ensuite libres de fixer la date d'aphérèse.

Une exigence de qualité est tout particulièrement portée à cette étape, en effet les lymphocytes prélevés vont constituer la matière première pour la fabrication des cellules CAR-T.

Des contrôles qualités seront donc effectués par le laboratoire sur le produit prélevé par aphérèse puis est organisé un suivi du lot du début de la fabrication jusqu'à l'envoi dans l'établissement hospitalier en question. Les cellules CAR-T seront livrées avec une étiquette portant le nom, prénom et date de naissance du patient.

5.3 Rôle du pharmacien dans le circuit

Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial dans la mise en place d'un circuit adapté à ce nouveau type de médicament.

En effet les traitements par cellules CAR-T s'apparentent, de par le circuit initial des cellules prélevées et la prise en charge spécifique des patients, à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant contrairement à ces préparations de thérapie cellulaire, les cellules CAR-T sont, de par leur statut de médicament, sous la responsabilité d'un pharmacien et doivent être prise en charge par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres hospitaliers. Cela nécessite donc une communication importante entre le service de soins et la pharmacie avec une formation du personnel impliqué [11].

Le circuit des cellules CAR-T doit permettre de répondre aux exigences réglementaires induites par leur statut de médicament et aux exigences relatives aux OGM émises par le HCB (Haut Conseil des Biotechnologies) en fonction de la classification.

Ce circuit doit être réalisé en lien étroit avec le service de soins, l'UTC et la PUI du Centre Hospitalier. Le pharmacien est ainsi impliqué dans les différentes étapes suivantes : l'analyse de la prescription du CAR-T, la commande des cellules CAR-T auprès du laboratoire via une plateforme informatique sécurisé, la réception du CAR-T, le stockage du CAR-T, le transport dans le service de soins et l'élimination des déchets.

5.3.1 Analyse de la prescription informatique et commandes des cellules CAR-T

Dès que l'indication de cellules CAR-T est validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'Hématologie pour un patient, le clinicien du CHB va ensuite via une plateforme informatique dédiée déposer la demande de cellules CAR-T.

Tout acteur intervenant dans le processus peut être amené à se connecter à cette plateforme (simple consultation, saisie de données...), des profils de droit adaptés à chaque profil de poste devront donc être créés.

Le pharmacien du CHB reçoit ensuite la demande sur la plateforme via un système de mails automatisés, et procède à la validation de la commande. Un numéro de lot est généré et le médecin sera à son tour informé de la validation de la commande par le pharmacien via une notification. Un contact étroit est donc indispensable entre le clinicien et le pharmacien du CHB pour éviter toute erreur.

Le pharmacien peut également à tout moment annuler la production des cellules (pour cause de patient décédé ou état clinique ne permettant pas l'injection de cellules CAR-T, etc..) via un formulaire à transmettre au laboratoire.

Une fois que les cellules CAR-T sont produites, elles peuvent être cryoconservées pour une durée maximale de 9 mois.

Le délai actuel entre l'envoi des lymphocytes et la réception des cellules CAR-T est d'environ 32 jours. Le patient durant ce temps peut être amené à recevoir une chimiothérapie d'attente [75].

5.3.2 Réception des cellules CAR-T

Comme expliqué plus haut, de par leur statut de médicament, le pharmacien est responsable de l'étape de réception des cellules CAR-T.

Le stockage des cellules CAR-T se fait à une température inférieure à -120°C , par cryoconservation afin de garder leur viabilité.

Le transport des cellules CAR-T par le laboratoire vers la PUI sera faite à l'aide d'un dry-shipper (conteneur en azote à sec, température à -196°C) permettant de congeler, stocker et transporter des échantillons biologiques dans de bonnes conditions de température.

Dans notre cas précis, la réception des cellules CAR-T et leur stockage s'effectuera au niveau de l'annexe PUI du laboratoire de thérapie cellulaire par les pharmaciens du CHU de Rouen.

En effet, initialement une réception à l'EFS était prévue. Ces derniers disposent de tout le matériel nécessaire permettant une bonne cryoconservation des cellules CAR-T. Cependant après discussion des principaux professionnels de santé impliqués et au vu du délai court dont nous disposons entre la décongélation des cellules CAR-T et leur administration au patient (<30min), il a été finalement décidé pour une sécurisation optimale du circuit, une réception ainsi qu'une cryoconservation au laboratoire de thérapie cellulaire CHU et se situant à proximité immédiate du CHB.

Une réception à la pharmacie du CHB n'était pas envisageable pour des raisons budgétaires et logistiques.

Une convention de sous-traitance liant le CHU de Rouen avec l'Unité de Thérapie Cellulaire ainsi qu'une 2^{ème} convention liant le CHU de Rouen avec le CHB ont donc été établis afin de définir les responsabilités de chacun dans le circuit.

Il a donc été convenu que la PUI du CHU sera responsable des cellules CAR-T dès leur arrivée à Rouen jusqu'à leur libération (étape de décongélation comprise) au pharmacien du CHB.

La PUI du CHU sous-traite les étapes de stockage, cryoconservation et décongélation à l'unité de thérapie cellulaire du CHU.

En effet, l'unité de thérapie cellulaire du CHU dispose de tous les équipements nécessaires à une bonne réception et au stockage des cellules CAR-T.

Cette unité dispose d'une autorisation d'établissement valide émise par l'ANSM, conformément à l'Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits [5].

En ce qui concerne l'étape de réception à proprement parler, une « fiche navette » a été créée ayant pour but de suivre les cellules CAR-T durant tout leur parcours, depuis leurs arrivées à l'annexe de la PUI du laboratoire de thérapie cellulaire, jusqu'à leur administration à l'unité de soins intensifs du CHB. Chaque étape du circuit des cellules est tracée à l'aide de cette fiche navette. Les étapes en question sont les suivantes : (Voir fiche navette en Annexe 3)

- Vérification de l'identité et l'intégrité de la poche ainsi que l'absence de non-conformité éventuelle à la réception des cellules CAR-T par la PUI du CHU.
- Stockage dans le dry-shipper et cryoconservation dans l'unité de thérapie cellulaire.
- Traçabilité de l'appel des cliniciens confirmant l'ordre de décongélation, la température du bain-marie et l'absence de non-conformité éventuelle.
- Libération de la poche au pharmacien du CHB incluant une vérification de l'identité et de l'intégrité de la poche.

- Vérification du respect du temps de transport entre l'annexe PUI de l'unité de thérapie cellulaire et le CHB.
- Réception des cellules CAR-T par l'IDE (Infirmière Diplômé d'Etat) de l'unité de soins intensifs.
- Administration des cellules CAR-T.

Toutes ces étapes doivent être vérifiées par le pharmacien de la PUI du CHB et font l'objet d'un double contrôle par une tierce personne formée. Ce document est destiné à être archivé dans son intégralité par les 2 PUI.

Il a été convenu au sein du CHB que le traitement lymphodéplétif ne serait débuté qu'une fois les cellules CAR-T réceptionnés par la PUI du CHU de Rouen. Ainsi l'étape de stockage du produit cryoconservé au sein de l'unité de thérapie cellulaire sera systématique.

5.3.3 Stockage des cellules CAR-T

La mise en cuve et cryoconservation des cellules CAR-T permet d'assurer une surveillance de la température de stockage de manière continue.

Le stockage est sous la responsabilité du pharmacien de la PUI du CHU qui a délégué cette étape à l'UTC. Une convention de partenariat rédigée et signée par les deux parties et validée par l'ARS explicite les responsabilités de chaque partie

Selon la réglementation, la surface du local cryogénique doit être supérieure ou égale à vingt mètres cubes. Il doit être adapté au nombre de récipients cryogéniques, à leur déplacements, et à celui du personnel lors des manipulation autour des récipients et organisé en tenant compte du circuit des personnes, des produits, des déchets, des risques pour les activités de préparations (limiter les contaminations...) [76].

Les équipements de la salle de cryoconservation comprennent une ou plusieurs cuves de stockage à alimentation manuelle ou automatique équipés d'une alarme de niveau, avec un marquage CE obligatoire. Les récipients cryogéniques sont des dispositifs médicaux.

Un haut niveau de sécurisation doit être mis en place pour la création d'une salle de cryogénie au vu du risque d'anoxie et des dangers de l'azote. De ce fait un accès sécurisé est autorisé uniquement aux personnes formées. Il est nécessaire de contrôler au niveau de la porte d'entrée le taux d'oxygène et le bon fonctionnement de la ventilation avant d'entrer dans le local. Enfin cet accès dispose de pictogrammes sur le risque d'anoxie et des dangers de l'azote.

Un équipement respiratoire (bouteille d'oxygène avec masque ou cagoule, appareil respiratoire isolant...) doit être à disposition à proximité immédiate de la salle en cas de besoin, à cela s'ajoute une liste des équipements de protection individuelle obligatoire. Des gants cryogéniques, des chaussures de sécurité, un tablier et des lunettes de protection, ainsi que des guêtres de protection sont présents à l'entrée de la salle.

Au quotidien, un suivi des paramètres de la salle (température ambiante, taux en oxygène, débit d'extraction), de la température à l'intérieur des cuves de stockage ainsi que leur niveau de remplissage en azote doit être réalisé [76].

Tous ces éléments permettent d'assurer le bon fonctionnement du lieu de stockage et la sécurité liée à son utilisation.

5.3.4 Dispensation des cellules CAR-T

La perfusion de Kymriah® doit être administrée dans les 30 minutes suivant le début de la décongélation afin de maintenir au maximum la viabilité du produit. La décongélation sera donc faite le jour prévu de l'administration des cellules CAR-T après confirmation par le service de soins.

Cette étape de décongélation nécessite l'achat d'un bain-marie et est sous la responsabilité du pharmacien et doit être réalisée dans les locaux de la PUI. Dans notre cas, il s'agit de la zone de la PUI annexée à l'UTC. La décongélation nécessitera au préalable un double contrôle visuel de l'identité du patient, sa concordance avec la prescription du médecin et l'intégrité de la poche. Une poche ne pourra pas être administrée si elle présente une fuite ou semble endommagée.

Dans certains cas la poche devra être manipulée à la demande de l'industriel (dilution, mise en seringue...). Ces manipulations peuvent présenter un risque de contamination microbiologique pour le personnel. A l'avenir les PUI devront probablement intégrer dans leurs futures salles de préparation des salles spécifiques à la préparation des MTI (Médicaments de Thérapie Innovante) de thérapie cellulaire et génique [77].

5.3.5 Transport dans le service de soins

Une fois les cellules CAR-T décongelées, elles doivent être transportées au plus vite au service de soins.

Une procédure relative au transport des cellules CAR-T depuis la PUI de l'unité de thérapie cellulaire jusqu'au service de soin du CHB sera mise en application pour cette étape.

Une bonne coordination est indispensable entre le pharmacien chargé du transport des cellules CAR-T et le service de soins. L'heure de fin de décongélation, de libération et d'arrivée de la poche dans l'unité de soins intensifs du CHB doit être minutieusement tracée à l'aide la fiche navette mentionnée plus haut.

5.3.6 Elimination des déchets

A la fin de l'administration, tout matériel ayant été en contact avec les cellules CAR-T doit être manipulé et éliminé comme déchet potentiellement infectieux en suivant les lignes directrices locales de sécurité biologique, et conformément aux recommandations du Haut Conseil des Biotechnologies (Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés).

Dans le cas d'un confinement de classe C1, et si un autoclavage n'est pas possible sur site, les déchets (y compris gants, masque et blouses jetables) pourront suivre la filière DASRI avec mention OGM (Organisme Génétiquement Modifié), le nom du service et de son responsable.

Le traitement des déchets hospitaliers issus des analyses d'échantillons de patients répond aux mêmes exigences du traitement des déchets issus de l'utilisation d'OGM. L'élimination en filière DASRI est une méthode suffisante.

5.3.7 Déclaration des effets indésirables

Le traitement du syndrome de relargage des cytokines, principal effet secondaire, est l'anti-récepteur de l'interleukine 6, le tocilizumab. Le pharmacien doit donc s'assurer de la disponibilité à tout moment de 4 doses au minimum de tocilizumab par patient qui doivent pouvoir être délivrées en urgence.

Pour faciliter l'accessibilité au traitement, 4 doses de tocilizumab seront livrées nominativement à l'unité de soins intensifs du CHB au moment de la validation du traitement lymphodépresseur.

Si le patient est transféré en Médecin Intensive Réanimation, l'infirmière accueillant le patient doit prévenir par téléphone le pharmacien de la PUI du CHU, qui devra délivrer systématiquement 4 doses de tocilizumab.

La déclaration des effets secondaires liés aux cellules CAR-T est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Tous les effets indésirables, graves ou non graves, suspectés d'être reliés au traitement, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'exposition professionnelle doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a eu connaissance.

Lorsqu'un événement indésirable survient au moment du prélèvement des cellules, ce sera une déclaration de biovigilance qu'il faudra réaliser car ces cellules n'ont pas encore été modifiées et n'ont de ce fait pas encore le statut de médicament.

5.4 Le tocilizumab dans la prise en charge du SRC

5.4.1 Qu'est-ce que le tocilizumab ?

Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technique de l'ADN recombinant [78].

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. Elle participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par tocilizumab a été associé à une diminution rapide du taux de CRP (C Reactiv Protein), une protéine indicatrice de l'inflammation, et du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs de la normale [79].

5.4.2 Efficacité du tocilizumab dans le syndrome de relargage des cytokines

L'efficacité du tocilizumab pour le traitement du SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective chez des patients ayant été traités par le tisagenlecleucel.

Les patients évaluable ont reçu 8mg/kg de tocilizumab avec ou sans administration supplémentaire de corticoïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital.

La cohorte incluait 28 hommes et 23 femmes avec un âge moyen de 17 ans. Le délai moyen entre le début du SRC et la première dose de tocilizumab était de 3 jours. La résolution du SRC a été définie comme l'absence de fièvre et d'utilisation de vasoconstricteurs pendant au moins 24h. Les patients étaient considérés comme des répondeurs si le SRC disparaissait dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab, si pas plus de 2 doses de tocilizumab étaient nécessaires et si aucun autre médicament que le tocilizumab et les corticoïdes n'était utilisé pour le traitement . Au total 39 patients (76,5%) ont été répondeurs [78].

5.5 Collaboration avec le service de réanimation et de neurologie

Le CHB ne dispose pas de service de réanimation en son sein. Mais il a l'habitude de travailler en étroite collaboration avec le CHU de Rouen qui dispose d'un service de réanimation.

Pour cela une convention dédiée entre le CHU de Rouen et le CHB relative à la prise en charge des patients par les services de médecine intensive réanimation, SAMU-SMUR, imagerie médicale, maladies infectieuses et neurologie au CHU de Rouen traités par cellules CAR-T a été établi et permet d'organiser une coopération spécifique entre les deux établissements pour une prise en charge optimale de ces patients.

Un transfert systématique des patients en médecine intensive réanimation du CHU de Rouen en cas de toxicité débutante (grade ≥ 2) est donc prévu par le CHB, ce qui permet de pallier au fait que la médecine intensive réanimation ne se situe pas dans le même bâtiment que le département d'hématologie.

En effet, actuellement, certains centres décident de transférer tous les patients en réanimation juste après l'administration de cellules CAR-T. A contrario, les données de la littérature conseillent de réserver ces transferts en cas de toxicités de grade supérieur ou égal à 3.

Le temps de transport entre les 2 unités est inférieur à 10 min. Ce transfert est effectué par l'équipe du SAMU dans un délai inférieur à 1h, qui correspond au délai maximal entre l'accord téléphonique et l'arrivée du patient en médecine intensive réanimation [74].

La prise en charge médicale d'urgence du patient est assurée par les médecins du service d'hématologie ainsi que les médecins anesthésistes réanimateurs du CHB.

Au sein de la médecine intensive réanimation, il y a un recours possible à l'ensemble des compétences nécessaires à la prise en charge de ces complications (infectiologie, neurologie, imagerie) 24h/24, 7 jours sur 7, notamment grâce à un système d'astreinte et de garde au CHU. Le patient bénéficie néanmoins lors du bilan pré cellules CAR-T d'une IRM cérébral au CHB.

La décision de transfert est prise entre le médecin hématologue et le médecin réanimateur (discussion téléphonique entre seniors), sachant que les comptes rendus des visites des patients sont systématiquement adressés au réanimateur et neurologue référent durant toute la période entre le RCP et l'administration des cellules CAR-T. Les médecins réanimateurs ont ensuite accès au dossier médical informatisé du CHB de tout patient transféré.

A l'arrivée du patient, l'infirmière doit prévenir la pharmacie du CHU de l'arrivée du patient ayant reçu des cellules CAR-T afin de se procurer 4 doses de tocilizumab, en dotation, permettant d'assurer ainsi l'administration de ce médicament en urgence, le cas échéant.

Durant toute la durée de l'hospitalisation, le patient est vu chaque jour par un médecin hématologue en réanimation médicale pour assurer la prise en charge multidisciplinaire du patient [74].

5.6 Organisation d'un test à blanc

Pour assurer une sécurisation optimale du circuit des cellules CAR-T et avant la mise en place réelle de ce traitement à l'hôpital, le laboratoire pharmaceutique commercialisant le produit propose de faire au sein du centre hospitalier en question un test à blanc afin qu'une défaillance éventuelle soit mise en évidence.

Ce test à blanc a donc été organisé au CHB en collaboration avec le CHU de Rouen et en présence du laboratoire pharmaceutique Novartis.

Le point de départ était d'abord la réception de la part du laboratoire pharmaceutique des cellules CAR-T cryoconservées dans un dry-shipper. Celles-ci ont donc été réceptionnées au sein de l'annexe PUI de l'UTC en présence de deux pharmaciens, un pharmacien du CHU de Rouen et un pharmacien appartenant à l'UTC.

L'intégrité, l'identité et l'absence de non-conformité de la poche sont vérifiées par les pharmaciens présents puis tracée sur la fiche navette en question. Nous supposons ensuite la réception de l'appel téléphonique de la part du service donnant le feu vert pour décongeler la poche.

La décongélation est réalisée par le personnel habilité de l'UTC à l'aide d'un bain marie classique. Cette étape prend quelques minutes seulement et le début de la décongélation est transcrit sur la fiche navette.

Une fois la poche décongelée et une double vérification de son intégrité et de sa conformité a été réalisée, elle est confiée au pharmacien du CHB qui était déjà présent à l'unité de thérapie cellulaire avant le début de la décongélation.

La distance entre l'unité de thérapie cellulaire et le service d'hématologie du CHB est de quelques minutes seulement, le transport des cellules se fait donc à pied et à l'aide d'une mallette isotherme qualifiée destinée au transport des produits d'origine biologique.

Sur la fiche navette il est également noté l'heure précise à laquelle le traitement arrive à la chambre du patient et prêt à être administré.

Au total, il s'écoula moins de 15 min entre le début de la décongélation et l'arrivée de la poche dans la chambre du patient. Le délai maximal de 30 minutes à ne pas dépasser a bien été respecté.

Ce test à blanc n'a donc pas mis en évidence d'éventuelle défaillance du circuit, toutes les étapes se sont bien passées, la coordination et la collaboration entre les différents acteurs présents également.

Nous allons maintenant pour la suite de ce mémoire décrire les organisations mises en place par différents centres hospitaliers qualifiés en France et mettre en évidence les différentes difficultés rencontrées.

III - Quelles conséquences pour les autres centres hospitaliers ?

1. Problématique et objectif

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, la mise en place d'un traitement par cellules CAR-T nécessite la mise en place d'une organisation au sein de l'hôpital impliquant différents professionnels de santé. Sa validation auprès des titulaires de l'AMM ainsi que des tutelles sanitaires constituent un véritable défi. Cette organisation se heurte également aux contraintes logistiques et financières qui sont propres à chaque établissement.

L'objectif est donc de mettre en exergue les différents aspects de cette organisation et les principales problématiques rencontrées.

2. Matériel et méthode

Lors de mon passage au CHB, nous avons été confrontés à de nombreuses problématiques, impactant tout le personnel médical et allant de la simple étape de réception du traitement jusqu'au traitement des déchets après administration chez le patient.

Une collaboration ainsi qu'une coordination entre les différents acteurs impliqués était essentielle pour la réussite de cette organisation qui a été mise en place.

Il me paraissait donc intéressant de savoir comment les autres centres en France, chez qui un traitement par cellules CAR-T est en cours se sont organisés pour ces différentes étapes..

Des questionnaires ont donc été mis en place dans le but de répondre à la question essentielle de ce mémoire qui est l'impact organisationnel à l'hôpital pour la mise en place d'un traitement de type cellules CAR-T.

J'ai choisi de construire deux questionnaires différents, un questionnaire destiné aux médecins et un autre destiné aux pharmaciens.

En ce qui concerne le questionnaire médecin, les sujets abordés étaient les suivants :

- L'organisation de l'étape définissant l'éligibilité d'un patient au traitement
- L'organisation de l'étape d'aphérèse, la stabilisation du patient durant la production des cellules CAR-T
- L'organisation de l'administration du traitement au patient depuis le transport des cellules CAR-T au service de soins jusqu'à la gestion des effets indésirables

- L'organisation de la suite de la prise en charge du patient incluant son passage au service de réanimation ainsi que sa sortie après hospitalisation.

En ce qui concerne le questionnaire pharmacien, les sujets abordés étaient les suivants :

- L'organisation de l'étape de la commande et de la prescription du traitement
- L'organisation de l'étape de réception du traitement
- L'organisation de l'étape de conservation et de décongélation

Le recueil des questionnaires s'est effectué par mail durant une période allant du 03 décembre 2019 jusqu'au 30 janvier 2020 vers des établissements déjà qualifiés.

Ce type d'étude n'a pas de pouvoir conclusif puisqu'il repose sur des critères descriptifs. Cependant, cela permet de dresser un état des lieux de la situation actuelle.

Ces deux questionnaires détaillés se trouvent en Annexe 4 et 5.

Au moment de l'envoi de ces questionnaires 10 centres en France utilisaient déjà un traitement par cellules CAR-T : Yescarta®, Kymriah® ou les deux. Les centres étaient les suivants, 8 CHU et 2 CLCC (figure 11):

- Hôpital Saint Louis, AP-HP
- CHU de Lille
- CHU de Lyon
- CHU de Bordeaux
- CHU de Rennes
- CHU de Nantes
- CHU Montpellier
- CHU Nancy
- IPC Marseille
- Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT Oncopole)



Figure 12 : Cartographie des centres autorisés à prescrire des cellules CAR-T en France

3. Résultats

Sur les 10 établissements interrogés, j'ai pu obtenir 6 réponses de la part des médecins et 7 réponses de la part des pharmaciens.

3.1 Résultats des questionnaires destinés aux médecins

3.1.1 Indication de cellules CAR-T

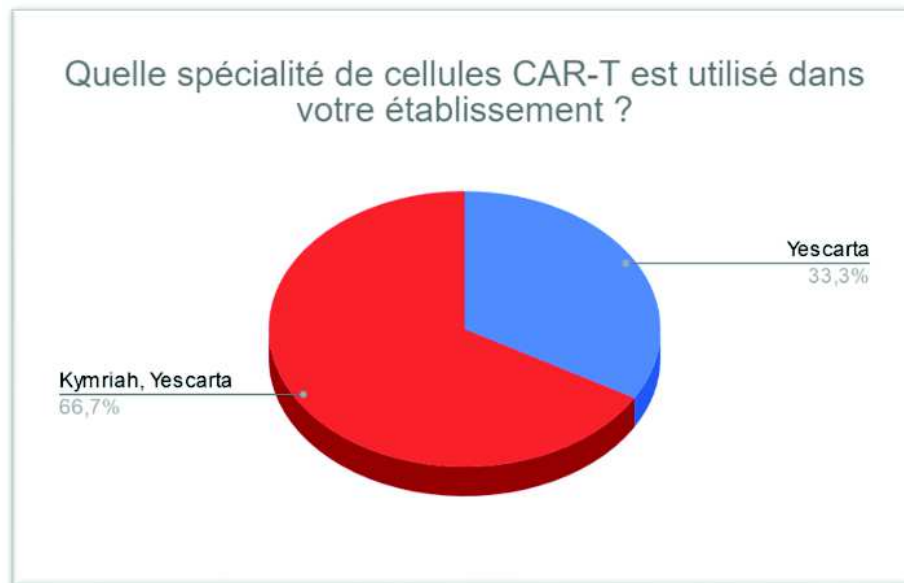


Figure 13 : Nature de la spécialité de CAR-T utilisée en France

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente Kymriah® et Yescarta® sont actuellement les deux thérapies cellulaires et géniques de type cellules CAR-T ayant obtenu l'AMM et commercialisées en France. La plupart des établissements en santé sélectionnés utilisent les deux thérapies (Figure 13), ce qui nous laisse penser qu'il existe de plus en plus de patients éligibles et demandeurs pour ce type de traitement qui a prouvé son efficacité.

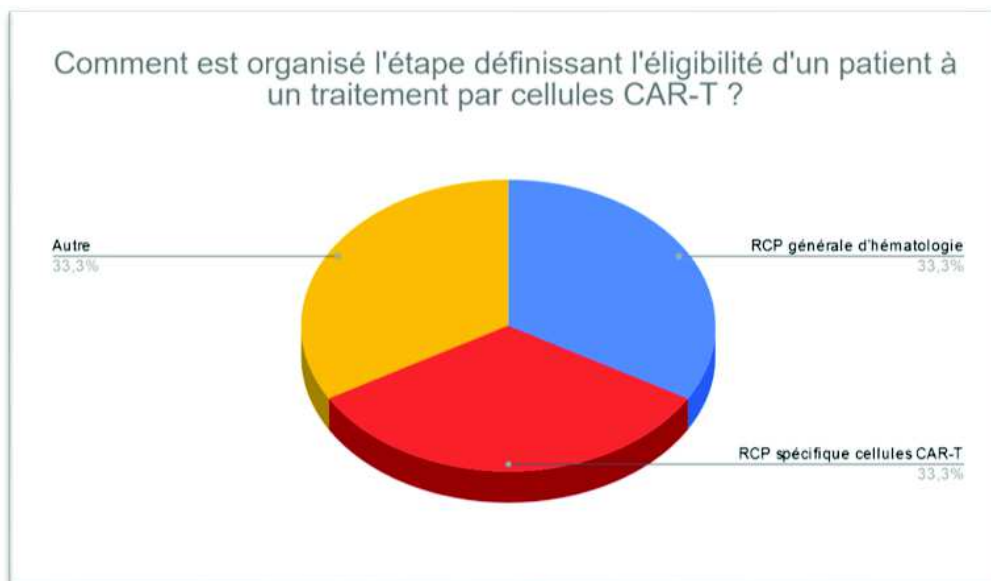


Figure 14 : Nature du RCP organisé

Ce sont des RCP générales d'hématologie et des RCP spécifiques aux cellules CAR-T qui sont majoritairement organisés dans les établissements de santé (Figure 14). Cependant la rubrique « autre » concerne deux établissements qui organisent respectivement une RCP régionale spécialisée leucémie/lymphome et LLC/myélome pour l'un et une RCP hématologie (une spécifique d'hémopathie lymphoïde et une autre hémopathie myéloïde) précédée d'une consultation avec un médecin pour l'autre. On peut supposer que les RCP spécifiques aux cellules CAR-T sont spécialement organisées dans les établissements de santé traitant un grand nombre de patients, et à l'avenir ça sera probablement ce type de RCP qui sera mis en place au vu du nombre grandissant de patients qui pourraient être éligibles à un traitement par cellules CAR-T.



Figure 15 : Spécialités des professionnels de santé impliqués

Nous pouvons voir grâce à cet histogramme (Figure 15) que plusieurs personnes sont impliquées dans la mise en place de ce traitement. Des professionnels qui ne sont habituellement pas impliqués dans les RCP le deviennent, tel que le pharmacien, les anatomopathologistes ou encore les médecins biologistes. Ce qui confirme encore une fois l'intérêt d'une collaboration étroite de tous les acteurs de santé impliqués de près ou de loin dans la mise en place de ce traitement.

Mais qu'en est-il du neurologue et du réanimateur ? Ces derniers n'ont été mentionnés par aucun des établissements interrogés et pourtant comme nous avons pu le voir précédemment, la neurotoxicité et le SRC constituent des effets indésirables majeurs survenant avec ce type de traitement.

3.1.2 Aphérèse des cellules

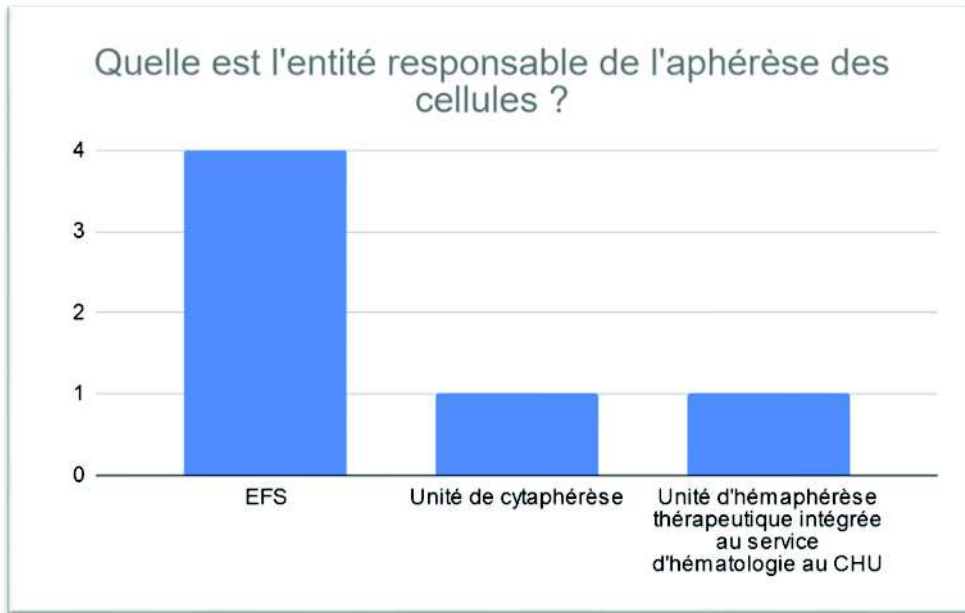


Figure 16 : Nature de l'entité responsable de l'aphérèse des cellules

L'EFS constitue l'établissement de référence pour la majorité des établissements pour la réalisation de l'étape d'aphérèse (Figure 16). En effet de par sa situation antérieure et son expérience dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, elle est l'élément clé pour cette étape. Les plateformes assurant la préparation et le stockage des produits cellulaires sont organisés en fonction de la proximité géographique des centres hospitaliers universitaires. On peut donc s'attendre qu'à l'avenir ces prélèvements se fassent de manière uniforme en France. Par ailleurs, la présence d'un centre de cytaphérèse au sein de l'hôpital, permet d'avoir une certaine autonomie vis-à-vis de cette activité, activité non négligeable en termes de temps. En effet la délégation de cette activité à l'EFS, ajoute un acteur supplémentaire à la chaîne du circuit du médicament, ce qui contribue aussi à sa complexité.

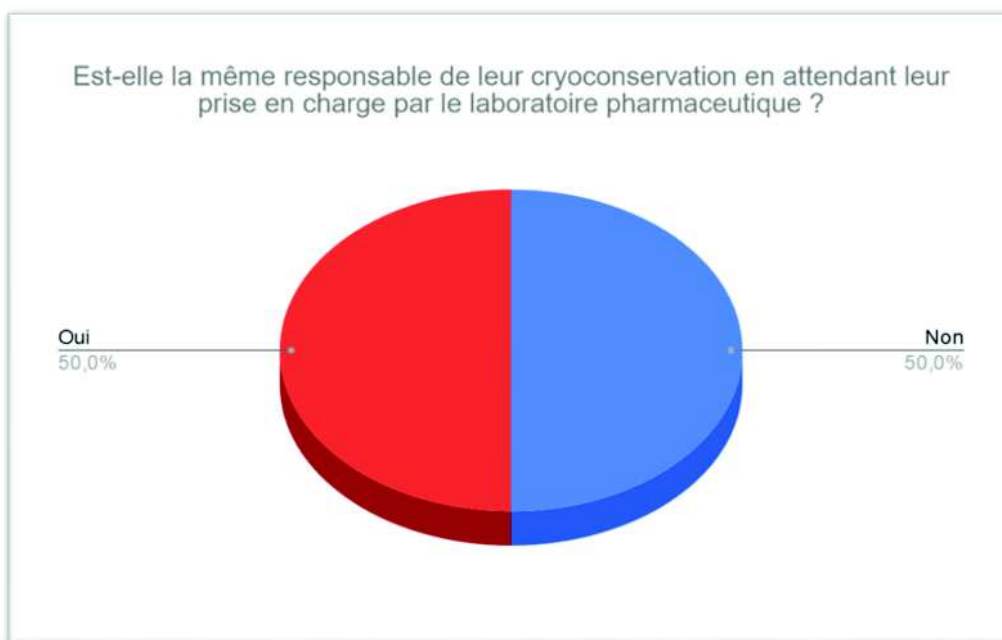


Figure 17 : Entité responsable de la cryoconservation

Nous remarquons que 50% des établissements effectuent cette activité de cryoconservation en interne tandis que 50% la délèguent à l'EFS (Figure 17). Ces résultats nous confirment la place importante qu'occupe l'EFS dans le circuit.

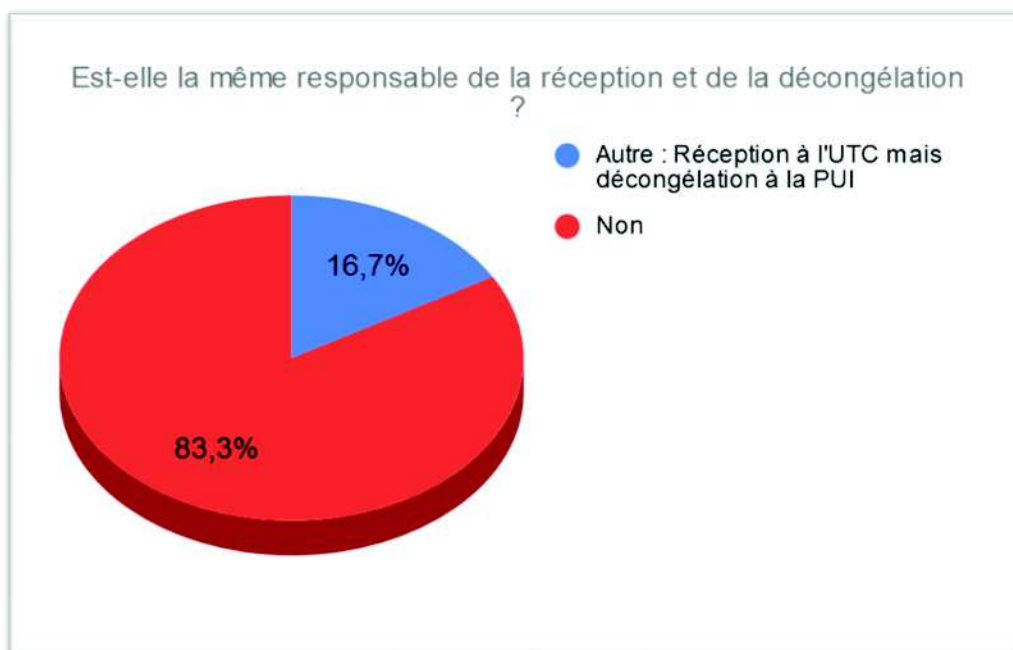


Figure 18 : Entité responsable de la réception et de la décongélation

Les cellules CAR-T ayant le statut de médicament, la réglementation impose donc une réception à la PUI et par un pharmacien, l'EFS n'intervient donc plus à cette étape-là. Ceci est confirmé avec les deux questions suivantes pour lesquels les réponses sont unanimes pour

tous les centres et qui montrent un respect de la réglementation vis-à-vis du rôle du pharmacien dans le circuit :

- « Non » pour la question : « Les professionnels de santé responsable de l'aphérèse interviennent-ils à une autre étape du circuit ? »
- « Le pharmacien » pour la question : « Qui est chargé du transport des cellules CAR-T jusqu'au service de soins »

Cependant concernant la réception à proprement parler, la Figure 18 montre que la réception se fait à l'UTC pour un seul établissement mais on imagine la présence obligatoire d'un pharmacien de la PUI à cette étape comme cela a été le cas au CHB.

3.1.3 Production des cellules CAR-T par le laboratoire pharmaceutique

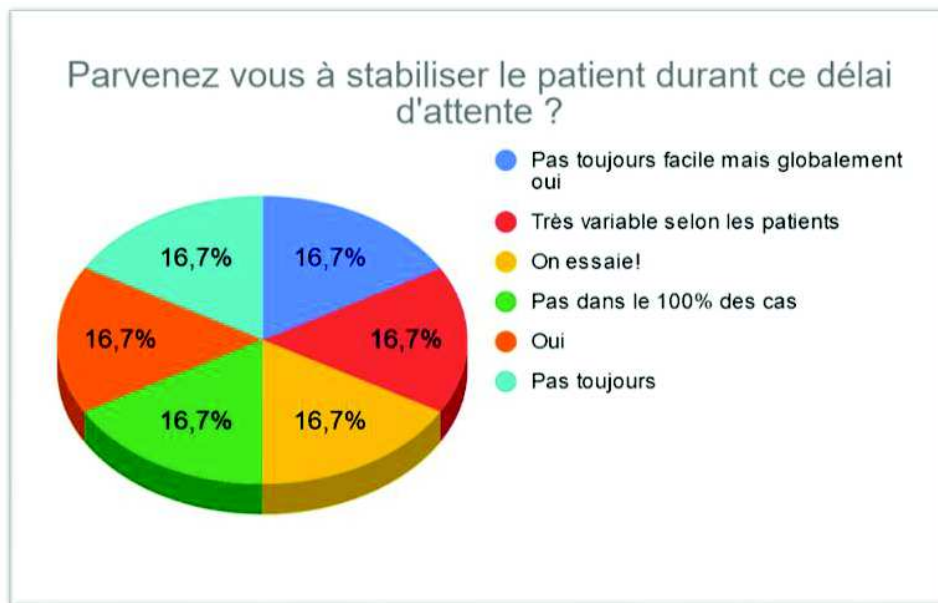


Figure 19 : Stabilisation du patient durant le délai d'attente

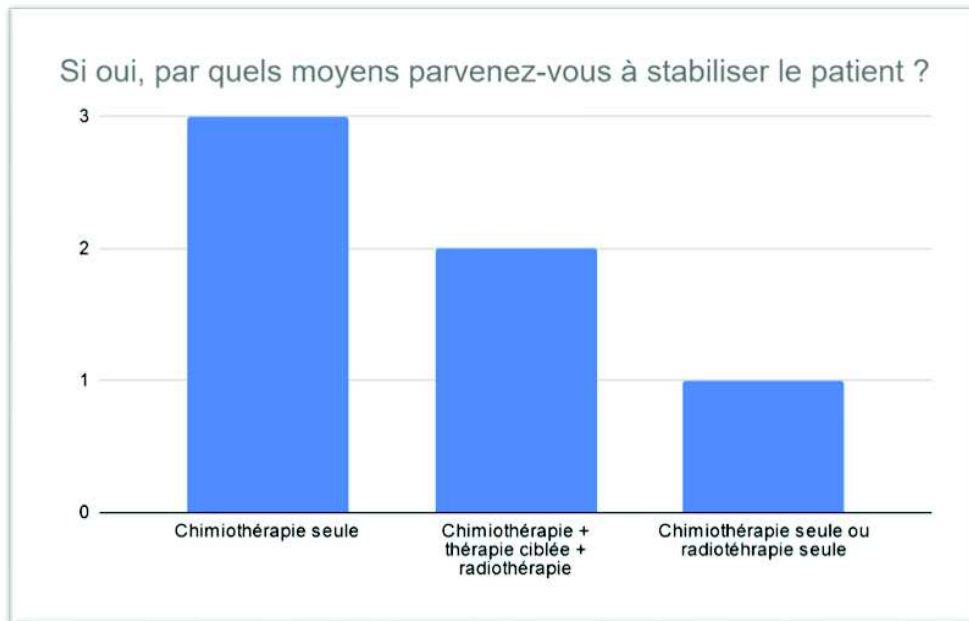


Figure 20 : Moyens utilisés pour stabiliser le patient

Tous les centres utilisent de la chimiothérapie d'attente, d'autres centres font en plus de la radiothérapie associée à une thérapie ciblée (Figure 20). Pour l'un de ces centres, cette décision de traitement a été prise lors d'une RCP, décision qui ne doit donc pas être prise à la légère mais de manière collégiale. Au CHB il a été décidé de réaliser un conditionnement pré-CAR-T, 5 jours avant, via une chimiothérapie d'attente également.

3.1.3 Administration du traitement

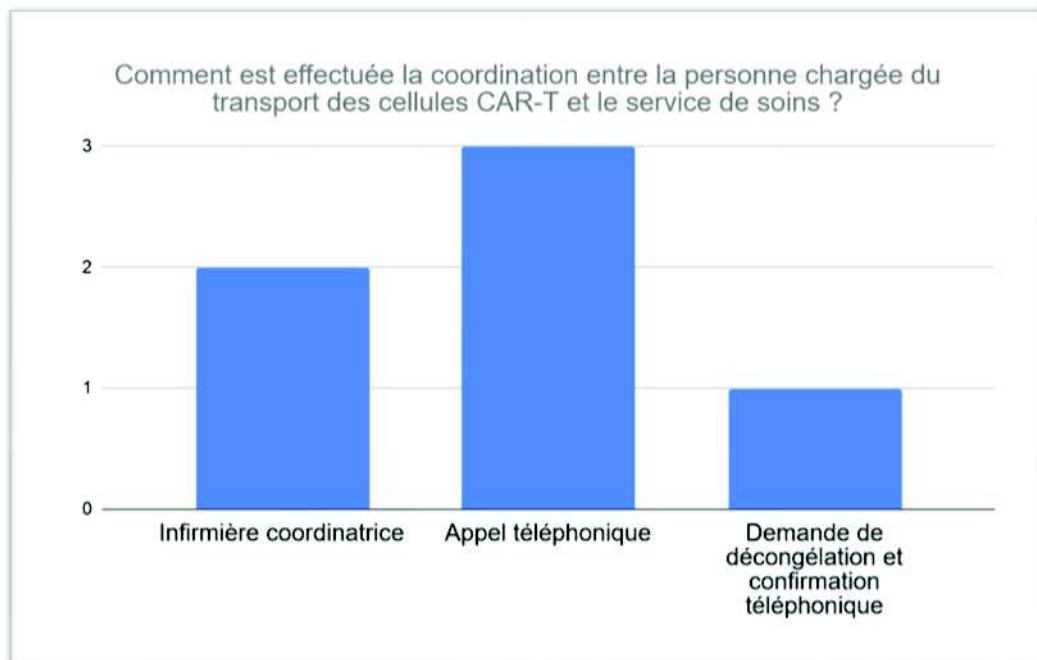


Figure 21 : Moyens de coordination entre la personne chargée du transport des cellules CAR-T et le service de soins

Il s'agit le plus souvent d'une coordination téléphonique (Figure 21), car c'est une question de minutes, en effet une fois les cellules décongelés nous ne disposons que de 30min maximum pour une administration complète au patient. Cependant pour l'un de ces centres, une confirmation téléphonique est réalisée seulement après la demande de décongélation, or celle-ci peut ne pas se dérouler de la manière souhaitée.

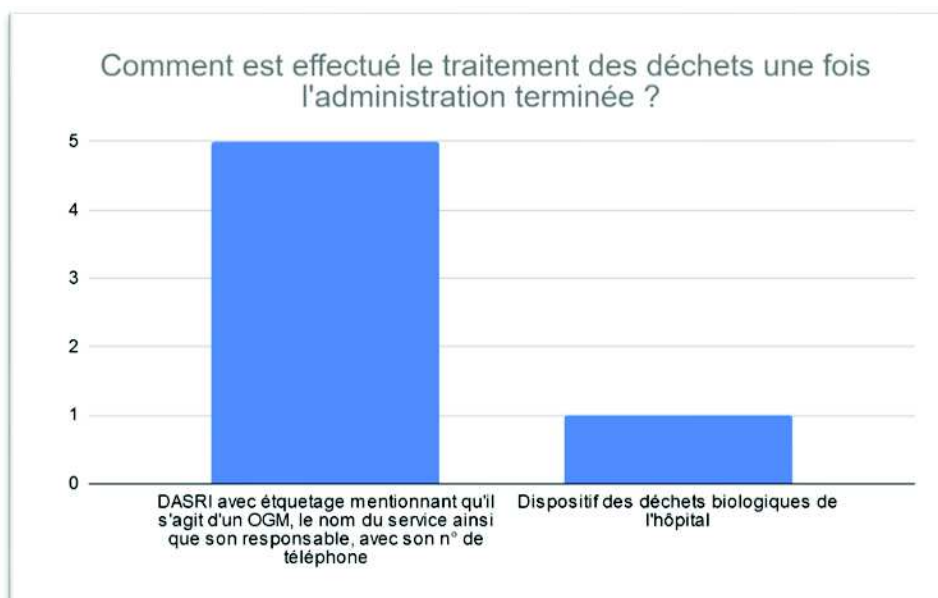


Figure 22 : Moyens de traitement des déchets une fois l'administration terminée

Il existe différents moyens d'élimination des déchets une fois le traitement administré au patient tel que l'autoclavage à 134°C ou encore un traitement à base de solutions d'hypochlorite de sodium. Mais la plupart des MTI peuvent également, selon les recommandations du HCB, être détruits par la filière des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI). C'est bien cette méthode qui est majoritairement utilisée par les différents centres hospitaliers (Figure 22).

3.1.4 Gestion des effets indésirables

Au vu des résultats obtenus, aucun centre n'utilise de traitement prophylactique pour prévenir les effets indésirables des cellules CAR-T, et en effet cela n'est ni recommandé ni validé par les données de la littérature.

En ce qui concerne la gestion des effets indésirables post-administration, les recommandations pour le tocilizumab sont une administration toutes les 8h en se limitant à 4 doses maximum.

Pour cela la plupart des centres se sont organisés par la mise en place de dotations directement dans le service de soins. Il est prévu entre 2 et 4 doses de tocilizumab alors que les

laboratoires pharmaceutiques recommandent une disponibilité d'au moins 4 doses pour chaque patient. Pour les établissements ayant renseignés une quantité d'uniquement 2 doses, il est également précisé que ce sont 2 doses en dotation dans le service, donc en cas de besoin le tocilizumab est disponible à la PUI. Cette prise en charge n'est d'ailleurs pas anodine notamment sur le plan financier (800€ la cure de tocilizumab au minimum pour 14 jours d'hospitalisation).

Enfin la fréquence de ré-administration du tocilizumab qui est une fois toutes les 8h est bien respectée par tous les centres.

Nous avons ensuite essayé de savoir quels étaient les pourcentages de survenue, les délais moyens ainsi que les durées moyennes d'apparition des SRC et neurotoxicités après administration des cellules CAR-T pour les confronter ensuite aux données de la littérature déjà existante. Ces résultats sont résumés dans les tableaux 1,2 et 3.

Tableau 1 : Délai moyen et durée moyenne de survenue des effets indésirables suivants : SRC et neurotoxicités

	Délai moyen (Min ; Max)	Durée moyenne (Min ; Max)
SRC	2,5j (2 ; 5)	5,6j (3 ; 7)
Neurotoxicités	6j (4 ; 7)	7,6j (2 ; 13)

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant eu un SRC de grade supérieur à 2 pour chacun des centres interrogés

	Pourcentage de patient ayant eu un SRC de grade supérieur à 2
Centre 1	20%
Centre 2	48%
Centre 3	43%
Centre 4	< 20%
Centre 5	50% (2 patients)
Centre 6	9%
Moyenne	31,7%

Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant eu une neurotoxicité pour chacun des centres interrogés

	Pourcentage de patients ayant eu une neurotoxicité
Centre 1	30%
Centre 2	24%
Centre 3	16,70%
Centre 4	30%
Centre 5	100% (2 patients)
Centre 6	11%
Moyenne	35,3%

Dans la littérature nous avons les données suivantes [81] :

- Syndrome de relargage des cytokines :
 - Délai moyen de survenue : 2 jours
 - Durée moyenne : 7 jours
- Neurotoxicité :
 - Délai moyen de survenue : 5 jours
 - Durée moyenne : 13 jours

Ces effets indésirables sont résolus à chaque fois et les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature, du moins en ce qui concerne le syndrome de relargage des cytokines. Quant aux neurotoxicités, leur survenue est plus fréquente que la survenue des SRC de grade supérieure à 2 (35,3% vs 31,7%) mais sont plus vite résolus lorsqu'on compare ces durées obtenus avec celles de la littérature (durée moyenne de 7,6j versus 13 jours dans la littérature [81]). Cela suggère certainement une meilleure maîtrise de ce type d'effets indésirables avec le temps.

Un moyen de documentation de ces toxicités a été mis en place pour **100%** de ces établissements.

Il est également intéressant de noter que des corticoïdes sont utilisés par **100%** des établissements interrogés et pourtant ce type de traitement n'est recommandé qu'en cas d'urgence vitale. En effet les corticoïdes peuvent affaiblir le système immunitaire et donc interférer avec les effets des cellules CAR-T.

3.1.5 Suite de prise en charge

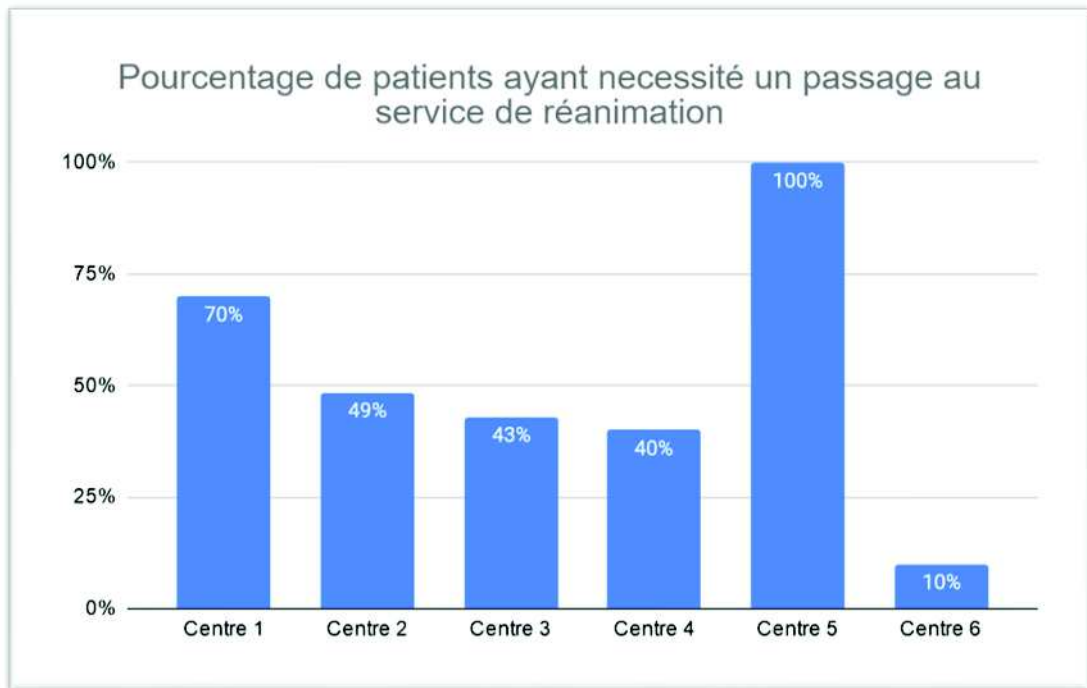


Figure 23 : Pourcentage de patients ayant nécessité un passage au service de réanimation

Tous les centres ont choisi de transférer leur patient dès le grade 2 alors que c'est le grade 3 qui est préconisé. Cela, en dehors de la sévérité et la fréquence des effets indésirables, pourrait expliquer le grand nombre de patients ayant nécessité un passage en réanimation (Figure 23).

Ce transfert se fait via le SAMU en 5-10min pour les centres pour lesquels la réanimation se situe dans la même structure ou le même site (à moins de 200m). Ce qui est le cas pour **90%** des établissements interrogés. Un transfert se fait également via le SAMU, mais dans l'heure qui suit l'appel, pour l'établissement pour lequel le service de réanimation se situe sur un autre site distant de 7km. Cependant pour cet établissement, les médecins réanimateurs sont informés de tous les patients traités par cellules CAR-T et si un transfert est nécessaire, le médecin réanimateur de garde est appelé et se charge d'organiser ce transfert.

Pour **100%** des établissements, la décision de transfert entre le médecin du service de soins et le médecin qui le prendra en charge au service de réanimation se fait par téléphone. Et selon les cas, les réanimateurs peuvent soit venir évaluer le patient dans le service de soins dès l'apparition d'une toxicité de grade 1 (politique d'établissement axée sur la réanimation

précoce), soit la décision de transfert se fait en accord avec l'hématologue après visite du réanimateur dans le service de soins.

Enfin, une fois le patient traité, les effets indésirables maîtrisés, le patient peut rentrer chez lui mais seulement si son domicile est situé à moins de 2h du centre hospitalier ou il a été traité. C'est ce qui est recommandé dans le RCP et ce qui est appliqué par **83%** des centres interrogés. Un hôtel hospitalier pour ceux qui habitent loin a même été prévu par l'un des centres. Cependant un centre a été plus restrictif et exige que le retour à domicile se fasse seulement si celui-ci se situe à moins d'une heure, sinon une prise en charge dans un SSR spécialisé en oncologie situé près de l'établissement de santé est prévu.

3.2 Résultats des questionnaires destinés aux pharmaciens

3.2.1 Commande du médicament

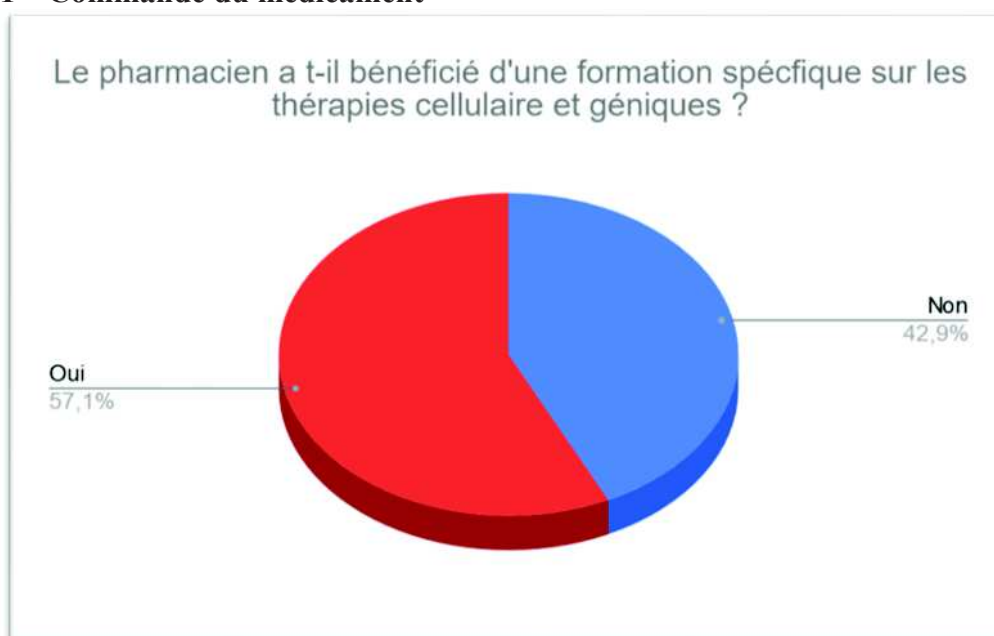


Figure 24 : Formation spécifique des pharmaciens sur les thérapies cellulaires et géniques

Comme nous avons pu le voir précédemment, le pharmacien s'implique et joue un rôle important dans la mise en place et la conduite de ce traitement à l'hôpital dans les meilleures conditions possibles. Dans chaque établissement, un pharmacien est désigné responsable de toute activité impliquant les cellules CAR-T et certains ont même bénéficié d'une formation complémentaire sur les thérapies cellulaires et géniques, comme c'est le cas pour **57%** des établissements interrogés (Figure 24). En effet ces formations se composaient soit d'un DU (Diplôme Universitaire) sur les « thérapies cellulaires » soit d'un DU sur les « médicaments de thérapie innovante ».

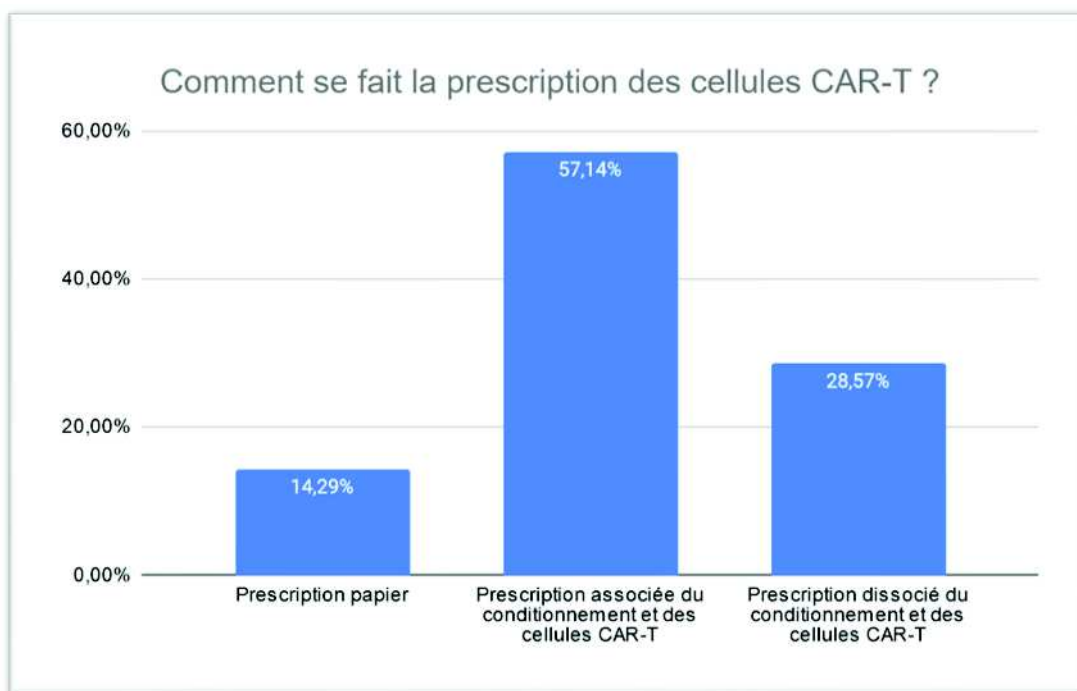


Figure 25 : Moyens de prescription des cellules CAR-T

La prescription des cellules CAR-T se fait de manière très hétérogène : dans la majorité des cas (**57,14%**), il s'agit d'une prescription informatique associée du conditionnement et des cellules CAR-T, et dans 28,57% des cas il s'agit d'une prescription informatique dissociée du conditionnement et des cellules CAR-T (Figure 25).

La validation ensuite de la commande par le pharmacien se fait via une plateforme informatique dédiée aux cellules CAR-T ou par mail, cela va dépendre du laboratoire. En effet lorsqu'il n'y a pas de plateforme informatique dédiée, la commande du médicament se fait par mail directement à l'équipe coordinatrice de thérapie cellulaire. De la même manière le médecin peut être informé de la validation de la commande soit par mail soit via la plateforme informatique dédiée.

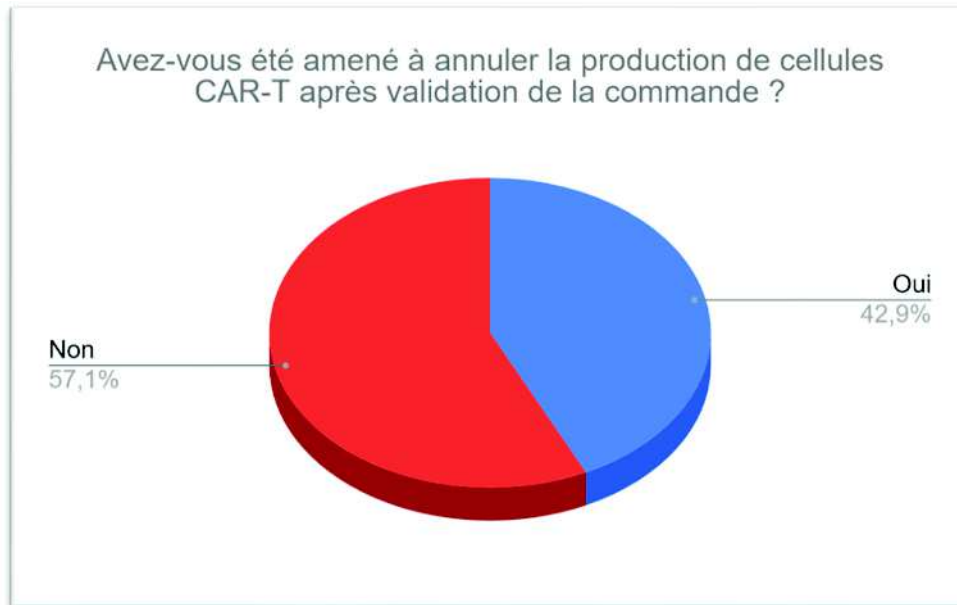


Figure 26 : Annulation de la production de cellules CAR-T après validation de la commande

Pour presque la moitié des centres (**42,9%**), une annulation de la production des cellules CAR-T a eu lieu après validation de la commande (Figure 26). En effet, la raison de l'annulation pour ces centres était due au décès du patient. Cela peut s'expliquer par la progression de la maladie associée au délai d'attente important nécessaire à la production des cellules CAR-T.

Donc un raccourcissement de ce délai d'attente apparaît comme une voie d'amélioration non négligeable. Une production de cellules CAR-T sur site peut être une solution mais ce n'est pas forcément réalisable car tous les CHU ne disposent pas d'un centre de thérapie cellulaire.

Les **délais moyens** d'attente entre l'envoi de lymphocytes au laboratoire de production et la réception des cellules CAR-T à la pharmacie s'élève à 30 jours. Cependant, il existe une grande variabilité des délais de production des cellules CAR-T pouvant aller jusqu'à 3 mois suite à des échecs de production. Donc une autre voie d'amélioration peut être envisagée côté producteur afin de réduire le délai de fabrication de ces thérapies adressées parfois à des patients pour lesquels une attente de plusieurs mois n'est pas toujours envisageable.

D'un point de vue financier l'annulation de la commande n'a engendré aucun frais pour la pharmacie, car dès lors que le traitement n'est pas réceptionné il n'est pas facturé. Cependant cela reste une activité qui représente un investissement de temps pharmaceutique et donc d'argent.

3.2.2. Réception des cellules CAR-T

En ce qui concerne l'étape de réception, elle est respectée par tous les centres car elle implique un pharmacien. A cette étape-là, il est important de vérifier la cohérence de l'identité du patient receveur entre la prescription et le produit. Celle-ci ne se fait pas forcément à la PUI mais peut être faite à l'UTC par convention de partenariat UTC-PUI. Cela est le cas pour **43%** des centres interrogés.

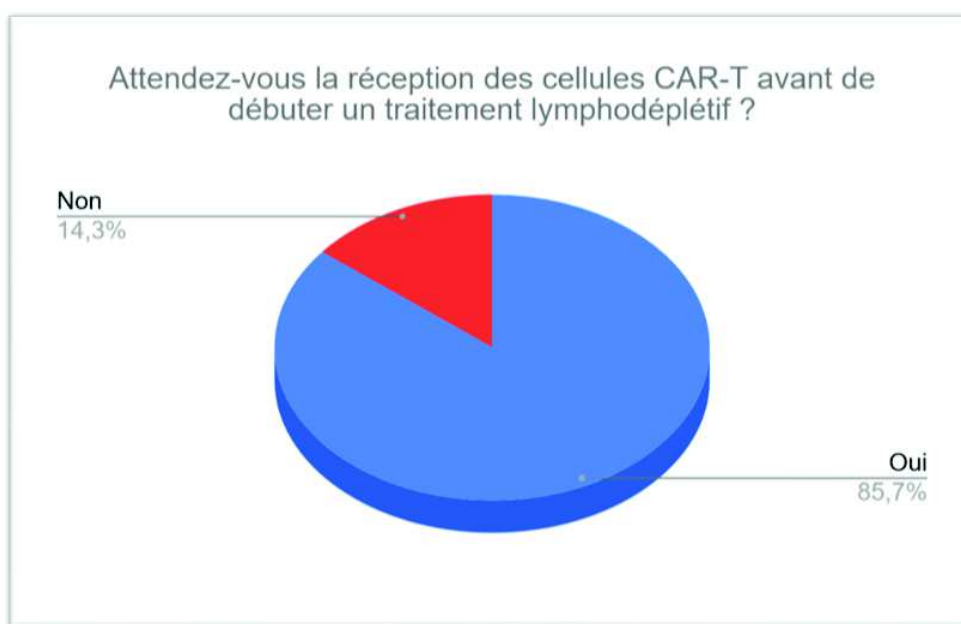


Figure 27 : Réception des cellules CAR-T avant de débuter un traitement lymphodéplétif

Six centres sur sept attendent la réception des cellules CAR-T avant de débuter un traitement lymphodéplétif (Figure 27). En effet du fait de la grande variabilité des délais de production des cellules CAR-T, il paraît logique de débuter la chimiothérapie lymphodéplétive seulement après réception des poches de cellules CAR-T.

A la question « avez-vous réceptionné des poches non conformes ayant nécessité un retour au laboratoire ? » : la réponse est non pour **100%** des centres.

Cependant il est possible de faire la réception de poches OOS ou Out Of Specifications. Les OOS sont des lots ne répondant pas entièrement aux caractéristiques de contrôle qualité de l'industriel. En effet les cellules CAR-T sont définies par trois spécifications : l'identité, la pureté et l'innocuité. La pureté et l'innocuité se caractérisent par la trace d'impuretés telles que des traces d'antigène, d'endotoxines ou de contamination microbiologique. L'activité se caractérise par le nombre de cellules viables. L'ensemble de ces spécifications définis un pré-requis de qualité et de spécificité qu'il est indispensable d'obtenir de façon à atteindre notre

cible qui est l'efficacité clinique. Donc lorsque le laboratoire dispose de poche OOS, le médecin et le pharmacien sont prévenus, et la décision de l'utiliser ou pas leur appartient.

3.2.3 Cryoconservation des cellules CAR-T

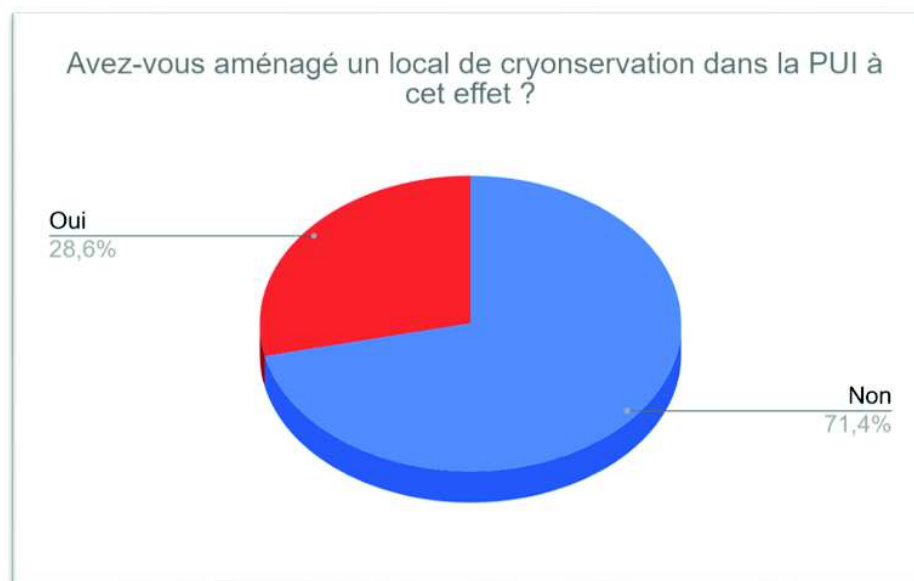


Figure 28 : Aménagement d'un local de cryoconservation dans la PUI

Comme nous avons pu le voir dans les résultats des questionnaires adressés aux médecins, l'étape de cryoconservation n'a pas toujours été déléguée à l'EFS et pour deux centres sur sept, cette activité est réalisée en interne, au sein de la PUI. Pour l'un de ces centres un local était déjà disponible mais était rattaché à autre service, il a donc fallu 2 mois de mise aux normes. Pour le 2^{ème} centre, un local de cryoconservation a été aménagé de novo et cela a pris 1 an, ce qui représente un coût important dans l'organisation du service (Figure 28).

Pour tous les autres centres, des collaborations ont été faites entre : UTC/PUI, EFS/PUI, Centre de ressources biologiques/PUI.

Les modalités de cryoconservation sont identiques pour tous les centres, à savoir cuve d'azote en phase gazeuse à une $T \leq -160^{\circ}\text{C}$.

Cette cryoconservation à proprement parlé est permise grâce à l'utilisation et la présence dans la poche, de DMSO (Diméthylsulfoxyde), un solvant incolore qui est miscible dans une large gamme de solvants organiques ainsi que dans l'eau. Il pénètre assez librement à travers les membranes cellulaires et empêche la formation de cristaux de glace qui peuvent endommager les structures cellulaires. Il joue alors le rôle de cryoprotecteur et empêche la formation de gel cellulaire [82].

3.2.4 Décongélation des cellules CAR-T

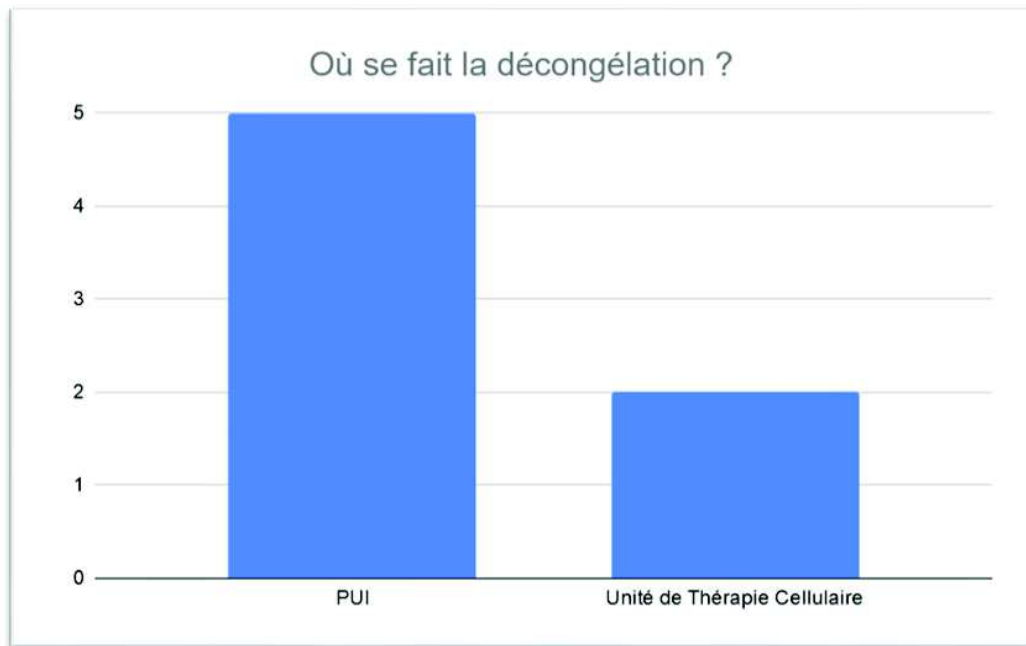


Figure 29 : Lieu de réalisation de la décongélation

La décongélation se fait donc soit à la PUI (dans la majorité des cas) soit à l'unité de thérapie cellulaire (Figure 29). Mais jamais au lit du patient.

Elle est débutée lorsque le feu vert du service est donné, et se fait en présence obligatoire d'un binôme pharmacien/pharmacien ou pharmacien/interne ou pharmacien/préparateur. Ce feu vert est donné, selon les centres, soit 30min, soit 1h avant l'heure prévue d'injection.

Pour réaliser la décongélation, il existe des bains-marie liquides et des bains-marie à sec, permettant d'éviter le risque de contamination. Pour au moins trois de ces centres, c'est le bain-marie liquide qui est utilisée, la nature du bain-marie n'est pas précisée pour les autres centres.

Immédiatement après la décongélation, le transport des cellules CAR-T s'effectue à l'aide d'une mallette de transport de produits biologiques à température ambiante en 5 à 10 minutes en moyenne.

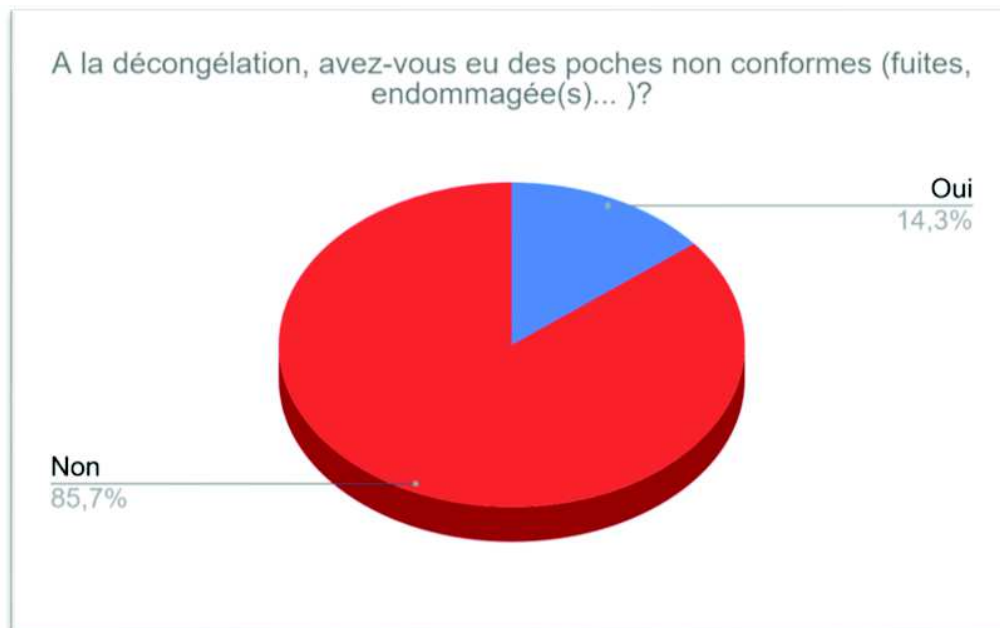


Figure 30 : Présence de poches non conformes à la décongélation

Pour l'unique centre ayant eu une poche endommagée à la fin de la décongélation (Figure 30), la décision a été de ne pas l'administrer au patient. En effet, pour l'un de ces centres une poche a été fissurée à la fin de la décongélation et a dû faire appel à une poche backup qui est arrivé au bout de deux jours et le patient a pu être traité.

Lors que le traitement n'est pas utilisé, il n'est pas facturé et le laboratoire peut dans ce cas mettre en place un avoir.

Lorsque le traitement est utilisé, le financement se fait grâce au dispositif spécifique de « la liste en sus » des GHS destiné à garantir le financement de produits particulièrement onéreux disposant d'une autorisation de mise sur le marché (molécule hors T2A).

En effet rappelons que le prix du Kymriah® s'élève à 297 666 euros et celui de Yescarta® à 327 00 euros.

4. Discussion

L'objectif principal de ce travail a été d'évaluer l'impact organisationnel à l'hôpital pour la mise en place d'un traitement par thérapie cellulaire et génique de type cellule CAR-T.

Cette étude a reposé d'une part sur la description d'un retour d'expérience personnel au sein du CHB pour la mise en place de ce traitement et d'autre part sur l'analyse de questionnaires adressés aux différents centres hospitaliers où un traitement par cellules CAR-T est déjà en cours.

Tout d'abord l'impact organisationnel pour les médecins impliqués est important et cela bien évidemment à tous les plans. En effet, cela commence dès l'étape définissant l'éligibilité d'un patient à un traitement par cellules CAR-T. D'après le Pr Catherine Thieblemont, médecin hématologue à l'Hôpital Saint Louis à Paris, il est important de bien sélectionner le patient dès le départ. En effet lors d'une conférence donnée dans les locaux du laboratoire Novartis en mars 2019, celle-ci précise :

« Beaucoup de patients sont screenés positifs mais lors de la consultation médicale ils ne répondent plus aux critères d'éligibilité, donc une éducation des autres centres est à faire. »

En effet l'hôpital Saint Louis est le premier hôpital en France traitant des patients par cellules CAR-T, de ce fait les demandes de traitement de la part des autres centres pour leurs patients étaient très importantes, 124 demandes ont été reçues par l'hôpital saint louis de la part des autres centres à partir du mois d'avril 2018 jusqu'au mois de Décembre 2018.

Il a également été souligné lors de cette conférence que la gestion de toutes les consultations était difficile, en effet il n'y a pas assez de médecins pour pallier aux fortes demandes. Des collaborations ont donc été mises en place, notamment avec des médecins hématologues de Rouen.

De plus, à l'occasion de l'American Society on Hematology ayant eu lieu en décembre 2018 à San Diego aux Etats Unis, 5 communications sur 6 étaient dédiées cellules CAR-T. Lors de ces sessions, des données très intéressantes concernant les données de vie réelle pour des patients traités par des cellules CAR-T ont été communiquées. Aux États-Unis 672 patients ont déjà été traités avec des cellules CAR-T avec 34 patients en une semaine traitée Yescarta®. En terme de volume de patients, les choses sont très différentes en France où une trentaine de patients ont été traités en terme de lymphome tout centre confondus. Donc nous constatons

qu'il y a une vraie différence en termes de savoir-faire entre les Etats-Unis et la France en décembre 2018.

Mais tous ces éléments sont en faveur de la qualification et de la mise en place de ce traitement dans plusieurs centres hospitaliers en France pour pouvoir pallier à cette forte demande, répondre au besoin médical qui ne va cesser d'accroître, et permettre une meilleure prise en charge des patients.

Une fois que le patient est éligible et qu'il est vu en consultation, ce dernier passe en RCP ou plusieurs professionnels de santé sont impliqués. Il va de soi que la validation de l'indication par une RCP, au-delà de sa légalité, est particulièrement indispensable dans ce contexte. Mais qu'en est-il du neurologue et du réanimateur, qui au vu des résultats obtenus à l'aide de questionnaire, ne participaient pas au RCP ?

Leur présence paraît toutefois indispensable compte tenu des effets indésirables survenant avec les cellules CAR-T et permettrait également que ces derniers soient au courant et informés de tous les patients traités.

En ce qui concerne l'étape d'aphérèse, nous avons noté la place non négligeable qu'occupe l'EFS pour cette étape dans la production des cellules CAR-T, et même dans les étapes de stockage et décongélation pour quelques centres. Sa participation dans le circuit a tout de même nécessité la mise en place d'audits conséquents par les laboratoires pharmaceutiques afin de garantir la qualité des cellules prélevées par aphaérèse. Ces audits s'accompagnent forcément d'une grosse gestion documentaire pour chacun des centres hospitaliers concernés et un investissement en temps retardant parfois la poursuite de l'organisation de mise en place du traitement dans l'établissement de santé. Pourtant les EFS sont tous accrédités JACIE, et ont tous un processus de qualité de haut niveau et relativement uniforme, cependant les laboratoires ont tout de même souhaité évaluer chaque centre indépendamment pour garantir la qualité des cellules prélevées.

Entre la leucaphérèse et la lymphodéplétion, il est nécessaire de maintenir le patient en bon état, là encore pour la majorité des établissements une chimiothérapie d'attente est utilisée ou encore appelée « bridging chemotherapy ». La composition détaillée de cette chimiothérapie d'attente va dépendre de l'état du patient, et une étude a démontré qu'une chimiothérapie d'attente de haute intensité est associée à un risque élevé de complication infectieuse [83].

D'où la nécessité de prendre cette décision de manière officielle et collégiale, lors des RCP multidisciplinaires par exemple.

A la réception des cellules CAR-T de la part du laboratoire, elles sont cryoconservées en cuve d'azote en phase gazeuse à une $T \leq -160^{\circ}\text{C}$, puis décongelées dès que le feu vert est donné par le service de soins c'est à dire que le patient a reçu sa lymphodéplétion et est prêt à recevoir son traitement. Pour l'un des centres interrogés, la lymphodéplétion appelée aussi conditionnement pré-CAR-T, est débutée avant la réception des cellules CAR-T, or comme nous avons pu le constater des échecs de production peuvent survenir à tout moment. Dans ce cas l'état de santé du patient est mis en danger et le conditionnement pré-CAR-T n'aura servi à rien.

Outre les échecs de production, nous l'avons vu, le centre hospitalier peut être amené à recevoir des poches OOS (Out Of Specifications).

En effet, ce n'est pas un problème nouveau et en thérapie cellulaire on parlait déjà d'OOS. On peut se poser la question de l'administration ou non de ces cellules CAR-T OOS mais il faut garder à l'esprit le processus de fabrication qui est très complexe et donc une deuxième fabrication pourrait amener une qualité supérieure, égale voir inférieure car nous ne savons pas si une deuxième aphasérèse pourrait nous fournir des cellules de qualité supérieure. D'autant plus que la situation du patient peut se dégrader durant ce délai d'attente de fabrication d'une deuxième poche. Et donc la décision de l'administration ou pas de cellules CAR-T OOS au patient va dépendre de la balance bénéfice-risque dans une situation où le pronostic vital est mis en jeu et qu'il y a absence d'alternative thérapeutique.

Donc il apparaît logique de traiter un patient avec des cellules CAR-T OOS que de ne pas le traiter du tout, mais ce n'est pas aussi simple.

En effet pour que des cellules CAR-T OOS soient libérées en vue d'une administration au patient il faut que les trois conditions suivantes soient réunies : le laboratoire pharmaceutique doit engager sa responsabilité par écrit puis va demander au médecin prescripteur d'engager la sienne pour libérer les cellules CAR-T. Enfin un consentement écrit est demandé au patient. Mais qu'en est-il du pharmacien auquel on ne demande pas son avis alors que c'est lui qui est responsable du circuit du médicament ?

Et la question que pourrait se poser le pharmacien à la réception de poches OOS est la suivante : en l'absence de recommandations, comment décide-t-on du type de poche OOS à administrer au patient ? Lorsque ces OOS touchent uniquement la spécification d'activité ? Les spécifications de pureté et d'innocuité ? Ou encore d'identité ?

Il paraît logique que lorsque ces OOS concernent l'identité de la poche on ne peut pas l'utiliser. Il en va de même pour les spécifications d'innocuité et de pureté, d'autant plus que si le patient est en bon état général, on peut se poser la question d'attendre. Cependant pour les spécifications d'activité nous pouvons imaginer que l'on peut être plus flexible surtout que l'on a le retour d'expérience de deux centres ou des poches OOS concernant l'activité ont été libérés et administrés au patient sans problème. Pour ces deux centres-là, sur les 150 poches de cellules CAR-T administrés, 10 OOS ont été relevés [84]. Il serait maintenant intéressant à partir de là de savoir si le traitement, malgré un OOS concernant l'activité, a réellement marché.

Il y a bien sûr d'autres non-conformités, comme la possibilité de réception de poches fissurées directement de la part du laboratoire. Si c'est le cas, il va de soi que ce type de poche ne doit pas être administré. Nous pouvons dans ce cas demander une 2^{ème} poche, si elle existe, que le laboratoire détient en réserve pour ce patient. En effet au moment de la production, des poches supplémentaires peuvent être fabriqués si la quantité de cellules récoltées au moment de l'aphérèse le permet.

Tous ces éléments pourraient amener à se poser la question d'une cryoconservation de lymphocytes T en amont chez les patients dès lors qu'il y a un diagnostic à risque élevé et qui pourrait pallier à l'absence de poche au moment t. Ce point sera plus amplement développé dans la suite de la discussion.

Après l'aphérèse s'ensuit l'étape de lymphodéplétion pour le patient qui constitue une phase critique conditionnant la réussite du traitement. Une étude récente a démontré que le traitement lymphodéplétif permettait d'améliorer de manière considérable l'efficacité de la thérapie CAR-T. Donc il est important que ce conditionnement pré CAR-T soit réalisé dans les meilleures conditions possibles, c'est-à-dire après la réception du traitement par le laboratoire, afin d'optimiser les chances de réussite pour le patient [85].

L'initiation d'une lymphodéplétion de manière prématuré, c'est-à-dire avant la réception du traitement, pourrait s'expliquer par le souhait du médecin de réduire le délai d'attente pour le patient (30 jours de délai en moyenne entre l'envoi des lymphocytes et la réception du traitement).

Mais c'est la réduction de ce délai de production qui permettrait de simplifier le circuit surtout pour les patients fragiles pour lesquels un délai d'attente trop long peut être fatal. Cela apparaît donc comme l'un des défis à relever pour les industriels. D'ailleurs la création d'un site de bioproduction par Novartis situé aux Ulis (Essonne) ou encore la création d'un site par

Gilead aux Pays-Bas pourrait contribuer à la réduction de ces délais d'attente. Ces cellules CAR-T étant actuellement fabriquées aux Etats-Unis ou en Allemagne [18].

Aux États unis par exemple, en raison du temps nécessaire à la fabrication, sur les 88 patients inclus dans l'essai ELIANA 2 et devant recevoir le tisagenlecleucel, 16 patients (18%) n'ont pas pu recevoir le traitement en raison de décès (6 patients), d'évènements indésirables (3 patients) et de défaut de fabrication (7 patients) [86].

Une autre solution pourrait être la fabrication des cellules CAR-T sur site permettant un délai d'administration raccourci et un coût de production acceptable pour le système de santé, mais les CHU ne sont pas forcément tous dotés d'un centre de thérapie cellulaire.

Et malgré l'implication des unités de recherches, tel que l'unité INSERM de l'EFS bourgogne- Franche-Comté engagé dans la production de cellules CAR-T en ce qui concerne les phases amont de recherche, il n'y a pas à ce jour en France, de production de cellules CAR-T académique. Cette voie de recherche et de fabrication reste innovante, mais le temps, les coûts, la disponibilité des structures de production, la compétition avec les grandes firmes sont des freins à la mise en œuvre de ce projet [87].

L'organisation de la lymphodéplétion constitue donc une étape essentielle, et la cryoconservation aussi. Celle-ci est faite en attendant d'administrer le traitement au patient par le laboratoire une fois les cellules CAR-T produites, puis par l'UTC ou la PUI lors de la réception, et nécessite l'ajout d'agents cryoprotecteurs tel que le DMSO afin de réduire la formation de glace intracellulaire et de stress osmotique durant la congélation. Les cellules sont cryoconservées dans une cuve d'azote en phase gazeuse à une $T^{\circ} \leq -160^{\circ}\text{C}$, ce qui justifie le recours à une installation de cryobiologie sécurisée au sein de la PUI ou de l'établissement partenaire (UTC, EFS ...). En effet ces installations sont rarement présentes aujourd'hui au sein des PUI, donc la mise en place de conventions entre PUI qui dispose d'une responsabilité juridique vis-à-vis des étapes finales avant l'administration du produit fini et l'UTC qui dispose de ressources techniques et humaines nécessaires à la bonne maîtrise de cette étape est une solution raisonnable [77] [88].

La décongélation du médicament avant son administration suscite également des interrogations quant à son lieu, ses modalités et les catégories de personnels chargés de le réaliser.

Tout d'abord, une bonne coordination entre la personne chargée du transport des cellules CAR-T après décongélation et le service de soins est indispensable. Il est donc important que

la décongélation ne débute qu'après que le service de soins ait donné son feu vert ce qui correspond au moment où l'on est sûr que le patient peut recevoir son traitement. Une fois les cellules décongelées, nous disposons que de 30min pour une administration complète au patient. Ce délai est relativement court, et doit être respecté conformément aux recommandations du laboratoire fabricant. Des études de viabilité cellulaire et de stabilité post-décongélation doivent encore être réalisées.

Cependant, pour un des centres interrogés, la décongélation est débutée et c'est seulement à la fin de celle-ci que le service est informé que la poche est prête. Cette manière de procéder n'est confortable ni pour le patient ni pour le personnel soignant qui doit faire en sorte que le patient reçoive correctement son traitement le plus rapidement possible.

Aux Etats-Unis la décongélation est le plus souvent réalisée au lit du patient ce qui permet probablement d'avoir un meilleur rendement cellulaire et une possibilité de programmer l'injection en temps voulu. Mais dans ce cas la décongélation doit être réalisée par du personnel formé à l'hôpital et les cellules doivent être transportés jusqu'au lit du patient en dry-shipper [77].

Quant aux modalités de décongélation, c'est le bain-marie classique qui est utilisé avec de l'eau stérile ce qui n'exclue pas le risque infectieux. Cette décongélation est réalisée à une température comprise entre 37-40°C, afin d'assurer une remontée rapide de la température du produit (en une minute) et de préserver la viabilité et la fonctionnalité cellulaire. Une décongélation à l'aide d'un bain marie à sec est plus lente mais est recommandée afin de limiter l'utilisation d'eau [89].

Une fois le produit décongelé, sa température devrait être maintenue en dessous de 10°C, d'où l'utilisation d'une mallette isotherme permettant le transport du médicament jusqu'au lit du patient.

Il est à noter également que le temps d'exposition des cellules au DMSO doit être le plus court possible. En effet cet agent cryoprotecteur peut entraîner des effets indésirables nécessitant la mise en place d'une prémédication à base d'antihistaminique et d'antidouleurs. Les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées et des vomissements, des maux de tête, une hypotension et des crampes. Ces effets étant dose-dépendants, la concentration de DMSO généralement présente ne dépasse pas les 10% [90].

Par conséquent des stratégies visant à minimiser ces complications, se sont concentrées sur la réduction des taux de concentration du DMSO dans le milieu de cryoconservation [91][82].

Plusieurs études ont également démontré que le taux d'effets indésirables était plus faible lorsque le DMSO était éliminé de la poche avant administration.

On imagine donc que si ces étapes d'élimination du DMSO sont envisagées (par lavage par exemple), une décongélation au laboratoire de thérapie cellulaire est plus avantageuse qu'une décongélation au lit du patient. Mais à ce jour, l'étape d'élimination du DMSO n'est pas prévue dans l'AMM et n'est donc pas réalisable.

Une fois le traitement administré, la prise en charge clinique des toxicités sévères et spécifiques survenant après l'administration des cellules CAR-T, leur sévérité, leur fréquence et leurs imprévisibilités suggère une prise en charge multidisciplinaire avec une étroite collaboration entre les services de soins, unités de réanimation, plateaux médico-techniques et la PUI. Les patients pourront déjà bénéficier d'une organisation existante à travers les programmes de greffes de cellules hématopoïétiques prévus par le référentiel FACT-JACIE qui est parmi les premiers documents exigés par les industriels développant les cellules CAR-T.

Les services sont tous de même dans l'obligation de redéfinir le parcours du patient, avec une intégration du service de réanimation dans le circuit afin de gérer au mieux la toxicité du traitement.

En ce qui concerne le pharmacien, il a dû bénéficier dans certains établissements d'une formation complémentaire spécifique sur les thérapies cellulaires et géniques ce qui représente un investissement de temps et d'argent non négligeable. L'intégration de ce type de formation dans le cursus classique d'un pharmacien pourrait être une solution à envisager. En effet dans les études de pharmacie il n'existe pas d'enseignement attribué à cette thématique, dans la formation de base, les médicaments de thérapies innovantes sont plutôt abordés comme des sujets d'ouverture. Des recrutements spécifiques de pharmaciens formés aux thérapies géniques et cellulaires ont été mis en place dans certains établissements.

La mise en place d'un traitement de type cellules CAR-T a donc constitué une charge de travail supplémentaire à tous les plans : rédaction de nouvelles procédures, mise en place des conventions entre établissements lorsque cela a été nécessaire, création et validation des documents qualités, dépôt de dossier d'autorisation à l'ANSM pour l'UTC, déclaration d'utilisation d'OGM au HCB, audit des industriels, formation du personnel encadrant, mise en conformité réglementaire avec l'ARS...

Ces agences réglementaires jouent un rôle d'interface entre les industriels et les établissements de santé et sont prudente à juste titre car nous savons qu'il existe des toxicités associées à ce traitement. Donc malgré une qualification possible par les industriels pour traiter les patients, une autorisation ultime de la part de l'ARS (arrêté du 8 août 2019) est indispensable pour pouvoir exercer cette activité. Parfois ce sont ces agences même qui peuvent constituer un frein non négligeable.

Outre cette nouvelle organisation mise en place, le poids économique des cellules CAR-T est sans précédent 297 666 euros pour le Kymriah® et 327 000 euros pour Yescarta® [92].

Même si ces médicaments sont inscrits à liste hors T2A réservés aux médicaments onéreux et sont remboursés par la sécurité sociale, leurs coûts ne reposent pas uniquement sur des coûts de production et d'investissement en recherche et développement mais repose sur un ensemble d'éléments multifactoriels. En effet les dépenses liées aux séjours des patients pour leur suivi attentif, et la prise en charge des complications pourraient être du même ordre de grandeur que le traitement lui-même. Il en va de même pour la prise en charge des coûts associés à l'activité des unités d'aphérèse, de thérapie cellulaire et des PUI largement impliqués dans cette activité [93].

La question est donc de savoir si le prix de l'injection des cellules CAR-T compense au moins les frais habituellement engendrés par les rechutes et les traitements. En effet celui-ci est excessivement élevé et dépasse les couts de production et de recherche. Mais il faut garder à l'esprit qu'une seule injection de cellules CAR-T peut conduire à une rémission complète du patient [94].

Des modalités de prise en charge novatrices sont proposées aux Etats unis par le laboratoire Novartis et commencent à se mettre en place en France aussi. Nous voyons arriver de nouvelles propositions pour financer ce médicament, tel que les paiements étalés dans le temps ou des données liées à la performance, en fonction des résultats observés en vie réelle et qui proposent de rembourser intégralement en cas d'échec du traitement à un mois [95].

Le recours aux évaluations médico-économiques prend tout son sens pour aider le régulateur à prendre sa décision en fonction de l'efficacité du produit. L'évaluation doit se faire en termes de vie gagnés, la société doit se positionner pour savoir combien nous sommes prêts à investir pour la guérison d'un tel malade qui a tel caractéristique de maladie.

Donc le financement de ce traitement dépasse la simple estimation du prix d'un comprimé ou d'un flacon et constitue un grand débat sociétal car nous voulons que tous les patients

puissent bénéficier de ce traitement. D'autant plus que les prochaines indications des cellules CAR-T sont nombreuses, et des perspectives d'amélioration pour ces traitements apparaissent. La demande ne va donc cesser d'augmenter.

Par exemple une des perspectives d'amélioration serait l'apparition de cellules CAR-T bi-spécifiques qui permettent de cibler deux antigènes tumoraux qui sont au niveau des cellules cancéreuses et donc pallier le problème d'accessibilité des cellules CAR-T à la cible. En effet, il est possible de créer un lymphocyte T qui, lorsqu'il reconnaît une cible n°1 par un CAR, entraîne un signal d'activation de la transcription d'un gène codant pour un CAR n°2, les 2 CAR vont ainsi reconnaître 2 cibles spécifiques de la cellule tumorale. Cela permet de limiter la toxicité sur les cellules saines [96].

Prenons l'exemple des cellules CAR T ciblant CD22+, la faisabilité de ce traitement avec escalade de dose dans le cadre de la prise en charge de la LAL B a été testée dans une étude de phase 1. Des résultats ont été obtenus chez 21 patients d'âge pédiatrique et adulte incluant 17 patients préalablement traités par immunothérapie anti-CD19. A une dose supérieure à 1×10^6 CD22-CAR T cells par kg, 11 patients sur 15 ont obtenu une rémission complète. La durée médiane de rémission était de 6 mois. Les rechutes étaient associées à une diminution de la densité d'expression du CD22.

Par ailleurs, environ 20% des rechutes de LAL B post injection CAR CD19 sont liées à la perte d'expression du CD19 à la surface de la cellule leucémique. Ce phénomène serait dû soit à l'élimination de cellules porteuses de cet antigène soit à la sélection positive de sous clones CD19- existant avant l'injection de CAR [97].

Ainsi un essai est ouvert actuellement à Stanford testant des CAR bispécifiques antiCD19/antiCD22 qui permettraient de limiter cette pression de sélection [40].

L'accessibilité des cellules CAR-T à la cible joue également un rôle indispensable dans les tumeurs solides, des essais cliniques sont actuellement menés dans le neuroblastome et le glioblastome et les résultats sont plutôt encourageants. Par exemple pour le glioblastome, pathologie dont la survie à la rechute n'excède pas 9 mois, la survie globale médiane était de 11,1 mois après l'injection des cellules CAR-T [98].

L'amélioration du processus de fabrication reste bien évidemment un autre défi à relever. Les délais et coûts de production propre à une thérapie génique personnalisée constituent des freins à une industrialisation et à une commercialisation à grande échelle.

Comme nous avons pu le voir l'utilisation de cellules CAR-T autologues constitue un outil puissant dans le traitement de leucémie aigue lymphoblastique ou de lymphome diffus à grandes cellules B. Mais il existe des limites, qui se traduisent notamment par des échecs de production, la progression de la maladie ou encore la mort du patient avant le retour des cellules modifiées.

Dans l'étude JULIET, où le tisagenlecleucel (Kymriah®) a été utilisé pour traiter les patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules, 13% des patients n'ont pas pu recevoir leur traitement en raison de la progression de la maladie.

Chez les patients traités inclus pour traitement de leurs leucémie aigue lymphoblastique, 7,6% sont décédés avant de recevoir les cellules CAR-T [99].

De plus l'accès à ces thérapies et leur application à grande échelle nécessite des installations spécialisées, une expertise et un soutien logistique pour la collecte, la manipulation et la distribution des cellules. Sans oublier que le faible nombre de lymphocytes T chez les personnes lourdement traitées peut empêcher ces approches autologues.

Au vu de ces nombreuses problématiques on aurait envie d'avoir un produit qui mettrait à disposition immédiate des cellules T modifiées à disposition de la cible choisie. Le recours à des CARs universels permettrait de passer outre les difficultés de recueil de lymphocytes chez un patient préalablement traité par chimiothérapie.

C'est là où il va falloir donc recourir à des cellules de tierce partie à savoir des cellules CAR-T allogéniques, des cellules CAR-T « prêts à l'emploi », mais la question qui se pose est : est-ce que la réponse immunologique va pouvoir persister ?

Actuellement, deux essais internationaux de phase I/II sont en cours, ils évaluent la faisabilité de l'utilisation de ces CARs universels anti-CD19 chez des patients d'âge pédiatrique (étude PALL, NCT02808442) ou adulte (étude CALM, NCT02746952) pris en charge pour une LAL B réfractaire ou en 2^{ème} rechute (ou 1^{ère} rechute si post-greffe). L'utilisation de CARs allogéniques se conçoit actuellement plus comme un pont vers la réalisation d'une allogreffe de moelle.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques étant le traitement de « première intention » chez les patients atteints de leucémie aigue lymphoblastique, il n'est pas rare que des patients

rechutent suite à la greffe. C'est pour cela que des essais cliniques ont évalué l'utilisation de cellules CAR-T provenant du même donneur.

Les stratégies alternatives utilisant des cellules T pré-fabriquées et prêtes à l'emploi sont très intéressantes et très attrayante mais doivent pouvoir surmonter les barrières HLA en terme de rejet par l'hôte et d'allo réactivité du donneur.

En effet le plus redoutée lors de l'utilisation de cellules allogéniques qui peut constituer une source intéressante pour la fabrication de cellules CAR-T est bien évidemment le risque de rejet et de maladie de greffon contre l'hôte. Celle-ci résulte d'une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte. D'autant plus que ce processus est toujours personnalisé et nécessite beaucoup de temps.

Donc la fabrication d'un produit « universel » et prêt à l'emploi pourraient éliminer une grande partie des problèmes de prélèvement et de fabrication [100].

Par l'édition de gènes des récepteurs de cellules T pour réduire le risque de maladies de greffon contre l'hôte, il a été démontré la possibilité de création de banques de cellules CAR-T universelles.

Des cellules CAR-T allogéniques modifiées par des gènes et provenant de donneurs sains pourraient ainsi constituer un produit facilement disponible pour les patients [99]. Mais nous imaginons que le processus de fabrication sera beaucoup plus complexe étant donné les modifications génétiques à y ajouter. Les donneurs pourraient ainsi fournir des cellules CAR-T pour plusieurs patients qui permettra la fabrication d'un produit standardisé et de haute qualité.

Néanmoins cette piste nous laisse optimiste quant à la possibilité d'accéder rapidement et à moindre coût à la thérapie cellulaire par cellules CAR-T chez un plus grand nombre de patients atteints de la maladie la plus résistante.

Enfin pour conclure cette discussion, il a été intéressant de savoir quel était l'avis des différents centres interrogés à la question : « En dehors de toute contrainte logistique ou financière, quel serait selon vous le circuit idéal ? » : les réponses très variées ont été les suivantes :

- « Le circuit idéal est le circuit qui correspond aux exigences conférées par les équipements, personnels, locaux et habitudes de travaux pré-existante »

- « Le circuit avec la salle d'azote à la PUI est confortable car tout est fait sur le même site (UTC non présente sur site), donc de notre point de vue c'est le mieux »
- « Toutes les étapes sur un même site ? stockage décongélation à la PUI »
- « Intégration des PPH dans l'activité, flux financier facilité »
- « La collaboration PUI/CTC si elle est possible me semble un bon moyen de procéder. CTC a l'expertise du produit et du matériel utilisé. La PUI l'expertise du réglementaire »
- « autonomie totale pour et par la PUI »

La mise en place de ce traitement a donc constitué une charge de travail supplémentaire à tous les plans. La qualification des centres étant un processus très chronophage, avec des spécificités de chaque circuit, la mise en place et mise à jour des procédures et des pratiques selon les exigences des laboratoires, une grosse gestion documentaire, un audit de contrôle, une qualification de l'ARS, une déclaration d'activité à l'ARS, une déclaration d'utilisation d'OGM aux HCB, une mise en conformité réglementaire avec l'ARS, une qualification d'équipements à faire, et beaucoup de temps dédié à la formation de personnels.

Mais pourrait-on imaginer un circuit idéal ?

Comme l'a suggéré l'un des centres, la collaboration PUI/UTC semble un bon moyen de procéder car chacun des acteurs pourra mettre en application son savoir-faire, que ça soit pour le produit et le matériel utilisé concernant l'UTC ou pour la réglementation relative à cette activité en ce qui concerne la PUI. Cela implique un travail en collaboration et en bonne intelligence entre ces deux entités pour une bonne coordination ayant pour finalité le traitement du patient dans les meilleures conditions possibles.

Cela permettrait également de répartir la charge de travail qui peut être conséquente si toutes les étapes sont réalisées au sein même de la PUI.

Enfin, le sujet des cellules CAR-T est un sujet d'actualité qui a suscité et suscite encore de nombreuses interrogations vis-à-vis de l'organisation optimale à adopter en milieu hospitalier. Bien que ce traitement soit bien implanté dans quelques centres en France, pour d'autres le manque de littérature et de recul suffisant fait de ce traitement aux multiples contraintes un traitement pour lequel l'on ne cesse de s'adapter.

En effet l'enjeu est de taille et tous les acteurs s'efforcent de se mettre à jour sur ce nouveau circuit pharmaceutique. Mais comme nous avons pu le voir, des freins à ce développement ont été identifiés.

Mais il est néanmoins rassurant de voir que la qualification des centres ne s'est pas déroulée de manière précipitée. Et le nombre de centres qualifiés et autorisé à prescrire des cellules CAR-T devrait augmenter dans les mois à venir.

Conclusion

Les cellules CAR-T se présentent comme une révolution en matière d'immunothérapie grâce aux progrès de l'ingénierie cellulaire qui contournent les mécanismes d'échappement tumoraux. Les progrès récents pour améliorer leur spécificité et sécurité en font une nouvelle arme contre le cancer [3].

Utilisées actuellement dans le traitement des cancers hématologiques de type LDGCB ou LAL, l'optimisation des fonctions des cellules CAR-T pourrait permettre à terme le traitement de cancers solides. Et l'usage de cellules CAR-T allogéniques pourrait à nouveau transformer le paysage dans quelques années en proposant un médicament « prêt à l'emploi » à un tarif bien plus faible, possible grâce à une production industrielle à la chaîne et non individuelle.

L'état des lieux réalisé en janvier 2020 souligne la complexité du circuit logistique des cellules CAR-T et met en évidence les difficultés que peuvent rencontrer tous les centres hospitaliers pour mener à bien cette organisation, pour laquelle une redéfinition du parcours patient a été nécessaire. Il s'agit d'un processus lourd, mais néanmoins essentiel et surmontable à l'heure actuelle.

Un défi à venir pour les hôpitaux est le maintien d'une organisation aussi efficace quand le besoin thérapeutique sera plus grand. En effet si nous prenons l'exemple du CHB, le circuit est réfléchi et adapté au nombre de patients que le centre pourra accueillir, mais qu'en sera-t-il quand nous devrions accueillir non pas 1 ou 2 patients par mois mais 10 à 20 patients par mois ? D'autant plus que l'arrivée potentielle de futurs nouveaux médicaments à base de cellules CAR-T produits par d'autres laboratoires que Gilead et Novartis pourrait davantage complexifier la qualification et l'organisation des centres.

Quant aux laboratoires ils devront se préparer à la mise à disposition d'une capacité de production suffisante et à un coût raisonnable et dans les délais acceptables pour les patients.

Enfin, même si des questions de l'ordre médico-économique sont soulevées au vu du prix exceptionnellement élevé de ces thérapeutiques et de l'investissement nécessaire de la part de la pharmacie et des unités de thérapies cellulaires pour se procurer les équipements adaptés au stockage et à la conservation des cellules CAR-T, le prix n'est pas le seul obstacle à l'accès au marché de ces cellules CAR-T. Des difficultés liées aux décisions des tutelles de santé ainsi qu'à la perturbation du circuit peuvent affecter leurs succès.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action> (consulté le mai 01, 2020).
- [2] « Médecine de précision : thérapies ciblées et immunothérapie spécifique - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Medecine-de-precision> (consulté le avr. 28, 2020).
- [3] E. Forcade et P.-Y. Dumas, « Cellules CAR-T », *Innov. Thérapeutiques En Oncol.*, vol. 1, n° 1, p. 34-37, sept. 2015, doi: 10.1684/ito.2015.0006.
- [4] « Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers : l'Institut national du cancer publie un rapport et une synthèse - Actualités ». <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-l-Institut-national-du-cancer-publie-un-rapport-et-une-synthese> (consulté le mars 08, 2020).
- [5] I. Yakoub-Agha et al, « Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) », *Bull. Cancer* (Paris), vol. 104, n° 12, p. S43-S58, déc. 2017, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.10.017.
- [6] « Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4) (consulté le mai 25, 2019).
- [7] B. L. Levine, J. Miskin, K. Wonnacott, et C. Keir, « Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy », *Mol. Ther. - Methods Clin. Dev.*, vol. 4, p. 92-101, mars 2017, doi: 10.1016/j.omtm.2016.12.006.
- [8] « CAR T-cells : Une avancée majeure dans l'immunothérapie des leucémies | Association Saint Louis ». <http://www.association-saint-louis.org/car-t-cells-une-avancee-majeure-dans-limmunotherapie-des-leucemies>.

- [9] M.-T. Rubio, J. Galaine, C. Borg, et É. Daguindau, « Biologie, concepts et principes des CAR-T cells », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, p. S135-S146, déc. 2018, doi: 10.1016/S0007-4551(19)30044-X.
- [10] V. Catros-Quemener, F. Bouet, et N. Genetet, « [Antitumor immunity and cellular cancer therapies] », *Med. Sci. MS*, vol. 19, n° 1, p. 43-53, janv. 2003, doi: 10.1051/medsci/200319143.
- [11] M. Pinturaud, M. Vasseur, et P. Odou, « Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante : les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, p. S205-S213, déc. 2018, doi: 10.1016/S0007-4551(19)30051-7.
- [12] « Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861363/> (consulté le avr. 02, 2020).
- [13] R. Galetto, « Cellules CAR-T allogéniques (UCART) », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 202, n° 7, p. 1421-1430, sept. 2018, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30208-0.
- [14] Loic Marc André FIEVET, « Thèse : Etat de l'art sur le développement des médicaments de thérapie innovante : enjeux perspectives ». juin 29, 2018.
- [15] « Production clinique de cellules CAR-T pour l'immunothérapie adoptive » », avr. 30, 2018. <https://chemometec.fr/production-clinique-de-cellules-car-t-pour-limmunotherapie-adoptive/> (consulté le avr. 01, 2020).
- [16] « Un concept révolutionnaire en oncologie : dans l'usine des CAR-T, d'où viennent-ils et où vont-ils ? » <https://www.edimark.fr/riip/2018/fi-1/concept-revolutionnaire-oncologie-usine-cart-ou-viennent-ils-ou-vont-ils> (consulté le mars 08, 2020).
- [17] J. McGuirk et al., « Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery », *Cytotherapy*, vol. 19, n° 9, p. 1015-1024, 2017, doi: 10.1016/j.jcyt.2017.06.001.
- [18] C. Roddie, M. O'Reilly, J. Dias Alves Pinto, K. Vispute, et M. Lowdell, « Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges », *Cytotherapy*, vol. 21, n° 3, p. 327-340, mars 2019, doi: 10.1016/j.jcyt.2018.11.009.
- [19] pubmeddev et G. J, « Traitement par cellules CAR-T : état des lieux de leur utilisation aux États-Unis en 2018. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30686360> (consulté le mai 01, 2020).

- [20] A. J. Kansagra et al., « Clinical utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)-an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 54, n° 11, p. 1868-1880, nov. 2019, doi: 10.1038/s41409-019-0451-2.
- [21] K. Perica, K. J. Curran, R. J. Brentjens, et S. A. Giralt, « Building a CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR T Cell Products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center », *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 24, n° 6, p. 1135-1141, 2018, doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.018.
- [22] Comité scientifique du Haut Conseil de Biotechnologies, « Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés ». mai 27, 2013.
- [23] « O.G.M. en milieu confiné », Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. //www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid28968/o.g.m.-en-milieu-confine.html (consulté le mai 09, 2020).
- [24] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers - Physiologie des lymphocytes B et T ». <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/96-physiologie-des-lymphocytes-b-t-et-nk> (consulté le mars 21, 2020).
- [25] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf ».
- [26] « Fiche info - KYMRIA 1,2 x 10⁶ - 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65647882> (consulté le mars 21, 2020).
- [27] « Fiche info - YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63887327> (consulté le mars 21, 2020).
- [28] « Le Développement Des Cellules Sanguines à Partir D'une Cellule Souche De Sang Pour Les Globules Rouges Et Blancs. Clip Art Libres De Droits, Vecteurs Et Illustration. Image 47689425. » https://fr.123rf.com/photo_47689425_le-d%C3%A9veloppement-des-cellules-sanguines-%C3%A0-partir-d-une-cellule-souche-de-sang-pour-les-globules-rouge.html (consulté le avr. 02, 2020).
- [29] « Qu'est-ce que la leucémie aiguë lymphoblastique? - Société canadienne du cancer ». <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=qc> (consulté le mars 21, 2020).

- [30] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers - Leucémies aiguës lymphoblastiques ». <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphotoide/108-leucemies-aigues-lymphoblastiques> (consulté le mars 21, 2020).
- [31] « Lymphocyte B et sclérose en plaques | Roche | Roche ». <https://www.roche.fr/fr/pharma/maladies-neurologiques/sclerose-en-plaques/lymphocytes-b.html>.html (consulté le mars 21, 2020).
- [32] « Les leucémies aiguës, diagnostic et évolution ». https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichier?ID_FICHIER=1320402929584 (consulté le mars 08, 2020).
- [33] SFH, « Item 162 : leucémies aiguës », http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/hematologie/enseignement/hematologie_162/site/html/1.html (consulté le mars 08, 2020).
- [34] « Manual of information for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) ». https://www.leukemia-net.org/content/patients/leukemias/all/index_eng.html#e4417#infoboxContent4969 (consulté le mars 08, 2020).
- [35] S. L. Maude, D. T. Teachey, D. L. Porter, et S. A. Grupp, « CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia », *Blood*, vol. 125, n° 26, p. 4017-4023, juin 2015, doi: 10.1182/blood-2014-12-580068.
- [36] I. Aldoss et A. S. Stein, « Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy », *Leuk. Lymphoma*, vol. 59, n° 5, p. 1033-1050, 2018, doi: 10.1080/10428194.2017.1354372.
- [37] « Leucémie aiguë : une thérapie génique bientôt disponible ?! », *Santé sur le net*, mars 13, 2018. <https://www.sante-sur-le-net.com/leucemie-aigue-therapie-genique/> (consulté le mars 08, 2020).
- [38] « La leucémie aiguë lymphoblastique », Association Laurette Fugain, avr. 21, 2015. <http://www.laurettefugain.org/la-leucemie-aigue-lymphoblastique> (consulté le mars 08, 2020).
- [39] G. B. Elisabeth, « Avis d'efficacité du Kymriah dans la leucémie aiguë lymphoblastique - Haute autorité de santé », p. 44.

- [40] M.-É. Dourthe, K. Yakouben, D. Chaillou, E. Lesprit, J.-H. Dalle, et A. Baruchel, « CAR-T cells : indications actuelles en pédiatrie et perspectives de développement », Bull. Cancer (Paris), vol. 105, p. S147-S157, déc. 2018, doi: 10.1016/S0007-4551(19)30045-1.
- [41] M. Ghielmini et al., « ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) », Ann. Oncol., vol. 24, n° 3, p. 561-576, mars 2013, doi: 10.1093/annonc/mds517.
- [42] E. Masson, « Lymphomes diffus à grandes cellules B », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/65161/lymphomes-diffus-a-grandes-cellules-b> (consulté le mars 08, 2020).
- [43] SFH Société Française d'Hématologie, « http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf. »
- [44] « Le lymphome B diffus à grandes cellules ». <https://www.concilio.com/oncologie-lymphome-b-diffus-a-grandes-cellules> (consulté le mars 21, 2020).
- [45] Pr Thieblemont, « Résumé de la conférence sur les lymphomes ». mars 22, 2016.
- [46] Université médicale virtuelle francophone, « Item 164 : Lymphomes malins », p. 16. http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_164/site/html/cours.pdf, 2009-2010
- [47] « Lymphome diffus à grandes cellules B - Société canadienne du cancer ». <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/?region=on> (consulté le mars 21, 2020).
- [48] « InfoCancer - Arcagy-Gineco - Localisations - Hemopathies Malignes (Cancers du sang) - Lymphome non hodgkiniens - Formes de la maladie - Les lymphomes B diffus à grandes cellules ». <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens/formes-de-la-maladie/les-lymphomes-b-diffus-grandes-cellules.html/> (consulté le mars 21, 2020).
- [49] Onco occitanie - réseau régional de cancérologie, « Référentiel lymphome juillet 2018 - traitements des lymphomes de l'adulte ».
- [50] « Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B - Société canadienn », www.cancer.ca. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/more-types-of-nhl/primary-mediastinal-large-b-cell-lymphoma/?region=qc> (consulté le mai 02, 2020).

- [51] M.-G. Laëtitia, « Avis d'efficience du Yescarta dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et dans le lymphome médistinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique - Haute Autorité de Santé », p. 52.
- [52] S. L. Maude et al., « Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 5, p. 439-448, févr. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
- [53] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de transparence - Tisagenlecleucel - Leucémie aigue lymphoblastique ». déc. 12, 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_lal_pic_ins_avis3_ct17202.pdf.
- [54] « Centre de Lutte Contre le Cancer - Centre Henri Becquerel Normandie Rouen ». <https://www.becquerel.fr/le-centre/centre-de-lutte-contre-le-cancer-de-normandie-rouen/> (consulté le mars 08, 2020).
- [55] « Novartis JULIET trial of Kymriah demonstrates more than one-year durability of responses in adults with relapsed or refractory DLBCL | Novartis ». <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-juliet-trial-kymriah-demonstrates-more-one-year-durability-responses-adults-relapsed-or-refractory-dlbcl> (consulté le mars 21, 2020).
- [56] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de transparence - Tisagenlecleucel - Lymphome diffus à grandes cellules B ». déc. 12, 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf.
- [57] « Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216> (consulté le mars 21, 2020).
- [58] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de transparence - Axicabtagene ciloleucel - Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ». déc. 05, 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf.
- [59] H. Chen et al., « Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy », *Front. Med.*, vol. 13, n° 5, p. 610-617, oct. 2019, doi: 10.1007/s11684-019-0714-8.

- [60] I. Yakoub-Agha et al, « Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) », Bull. Cancer (Paris), vol. 106, n° 1, p. S102-S109, janv. 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.12.001.
- [61] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers - Syndromes myélodysplasiques ». <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/117-les-syndromes-myelodysplasiques> (consulté le mars 22, 2020).
- [62] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers - Neutropénie ». <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/101-neutropenies> (consulté le mars 22, 2020).
- [63] « Neutropénie », <https://www.passeportsante.net/>, juill. 27, 2016. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=neutropenie> (consulté le mars 22, 2020).
- [64] M. L. Davila et al., « Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia », Sci. Transl. Med., vol. 6, n° 224, p. 224ra25-224ra25, févr. 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- [65] « Syndrome de lyse tumorale - Société canadienne du cancer », www.cancer.ca. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/tumour-lysis-syndrome/?region=ns> (consulté le mars 22, 2020).
- [66] J. Paillassa, « CAR-T cells : l'avenir de l'hématologie ? », vol. Horizons Hémato // Avril/Mai/Juin 2017//Volume 07//Numéro 02.
- [67] Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038934283>
- [68] Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038496476&categorieLien=id>
- [69] « Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2) (consulté le mars 28, 2020).

- [70] « Summary of the risk management plan for Kymriah (tisagenlecleucel) ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
- [71] « Summary of the risk management plan for Kymriah (tisagenlecleucel) » https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (consulté le février 22, 2020)
- [72] Kymriah®, « assessment report » https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf (consulté le 22, 2020)
- [73] O. Caunday, C. Faucher, N. Milpied, et C. Chabannon, « JACIE fête son dixième anniversaire - Utilité de la mise en place d'une démarche de management de la qualité appliquée à la greffe de cellules souches », médecine/sciences, vol. 26, n° 6-7, p. 652-654, juin 2010, doi: 10.1051/medsci/2010266-7652.
- [74] N. Contentin, « Compte-rendu réunion CAR-T cells du CHB ». août 13, 2019.
- [75] Haute Autorité de Santé, « Commission de la transparence -Avis du 12 décembre 2018 - tisagenlecleucel ». déc. 12, 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf.
- [76] « Guide_aide_a_la_gestion_salle_cryoconservation_version_2018.pdf ». https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_aide_a_la_gestion_salle_cryoconservation_version_2018.pdf (consulté le mars 08, 2020).
- [77] C. Chabannon et J. Larghero, « Prise en charge des cellules CAR-T au sein des établissements de santé français : fabrication, distribution, et aspects réglementaires », Bull. Académie Natl. Médecine, vol. 202, n° 7, p. 1431-1440, sept. 2018, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30209-2.
- [78] « Fiche info - ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69107620#> (consulté le mars 22, 2020).
- [79] M. SIMON, « Les cytokines », Cours Pharmacie, sept. 07, 2009. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html> (consulté le mars 22, 2020).

- [80] « RoActemra® (tocilizumab) : Risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/RoActemra-R-tocilizumab-Risque-rare-d-atteintes-hepatiques-graves-y-compris-d-insuffisance-hepatique-aigue-necessitant-une-greffe-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le mars 08, 2020).
- [81] K. A. Hay, « Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy », *Br. J. Haematol.*, vol. 183, n° 3, p. 364-374, nov. 2018, doi: 10.1111/bjh.15644.
- [82] Ç. A. Akkök, K. Liseth, G. K. Melve, E. Ersvær, T. Hervig, et Ø. Bruserud, « Is there a scientific basis for a recommended standardization of collection and cryopreservation of peripheral blood stem cell grafts? », *Cytotherapy*, vol. 13, n° 8, p. 1013-1024, sept. 2011, doi: 10.3109/14653249.2011.574117.
- [83] K. Perica et al., « Impact of bridging chemotherapy on clinical outcome of CD19 CAR T therapy in adult ALL. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 37, n° 15_suppl, p. 2520-2520, mai 2019, doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2520.
- [84] I. Madelaine, Symposium SFPO. 2019.
- [85] S. S. Neelapu, « CAR-T efficacy: is conditioning the key? », *Blood*, vol. 133, n° 17, p. 1799-1800, avr. 2019, doi: 10.1182/blood-2019-03-900928.
- [86] V. Prasad, « Tisagenlecleucel — the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 1, p. 11-12, janv. 2018, doi: 10.1038/nrclinonc.2017.156.
- [87] M. Deschamps et al, « Prérequis pour une production académique des cellules CART conforme aux bonnes pratiques pharmaceutiques (BPF). Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) », *Bull. Cancer* (Paris), vol. 107, n° 1, p. S85-S93, janv. 2020, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.08.006.
- [88] S. R. Panch et al., « Effect of Cryopreservation on Autologous Chimeric Antigen Receptor T Cell Characteristics », *Mol. Ther.*, vol. 27, n° 7, p. 1275-1285, juill. 2019, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.05.015.

- [89] F. Boulanger et al. , « Modalités de préparation, cryopréservation, décongélation des cellules souches hématopoïétiques et précautions pour infusion au patient : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) », Bull. Cancer (Paris), vol. 103, n° 11, p. S267-S272, nov. 2016, doi: 10.1016/j.bulcan.2016.09.002.
- [90] P. Kolhe, « Formulation and fill finish process development: CAR-T cell therapy case study », p. 32.
- [91] G. A. Martín-Henao et al., « Adverse reactions during transfusion of thawed haematopoietic progenitor cells from apheresis are closely related to the number of granulocyte cells in the leukapheresis product: Adverse reactions during haematopoietic progenitor cell transfusion », Vox Sang., vol. 99, n° 3, p. 267-273, oct. 2010, doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01341.x.
- [92] « 1 Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale | Legifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038758420&categorieLien=id> (consulté le mars 21, 2020).
- [93] ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation, « Notice technique : nouveaux recueils, traitements de type CAR-T cells ». n° ATIH-371-6-2019, juill. 22, 2019, [En ligne]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_atih-371-6-2019_car-t-cells.pdf.
- [94] « La révolution des CAR-T cells », Le Pharmacien de France - Magazine, oct. 31, 2018. <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/la-revolution-des-car-t-cells> (consulté le mars 22, 2020).
- [95] R. Bisailon, N. N. Mombo, S. Beha, et Bibliothèque numérique canadienne (Firme), Tisagenlecleucel pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante ou réfractaire. 2019.
- [96] Leukemia and lymphoma society, « Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ». N°27-F, oct. 2017, [En ligne]. Disponible sur: https://www.slcanada.org/sites/default/files/National/CANADA/Pdf/French/FS27F_CART_Facts_2017_FINAL.pdf.
- [97] J. Metral, « Une thérapie innovante récemment autorisée pour la prise en charge de patients atteints de certaines hémopathies malignes en échec thérapeutique ». Laurette FUGAIN, [En ligne]. Disponible sur: <http://laurettefugain.org/sites/default/files/docs/Aider%20la%20recherche/CAR%20T%20CELLS.pdf>.

- [98] R. D. Salinas, J. S. Durgin, et D. M. O'Rourke, « Potential of Glioblastoma-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy », *CNS Drugs*, vol. 34, n° 2, p. 127-145, févr. 2020, doi: 10.1007/s40263-019-00687-3.
- [99] C. Graham, A. Jozwik, A. Pepper, et R. Benjamin, « Allogeneic CAR-T Cells: More than Ease of Access? », *Cells*, vol. 7, n° 10, p. 155, oct. 2018, doi: 10.3390/cells7100155.
- [100] W. Qasim et al., « Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells », *Sci. Transl. Med.*, vol. 9, n° 374, 25 2017, doi: 10.1126/scitranslmed.aaj2013.

ANNEXES

Annexe 1: Arrêté du 8 août 2019

Annexe 2 : Arrêté du 28 mars 2019

Annexe 3 : Fiche navette Kymriah®

Annexe 4 : Questionnaire à destination des médecins impliqués dans la réception, la conservation et l'administration des cellules CAR-T

Annexe 5 : Questionnaire à destination des pharmaciens impliqués dans la réception, la conservation et l'administration des cellules CAR-T

ANNEXE 1

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique

NOR : SSAH1923613A

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1151-1, L. 1431-2, L. 5126-1, R. 1242-8, R. 5126-9 et R. 6122-25 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles R. 161-70 et R. 161-71 ;

Vu l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur ;

Vu l'arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits ;

Vu l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique ;

Vu la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du 2 juillet 2015 précisant la forme et le contenu du dossier de demande d'autorisation prévue à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique ;

Vu l'avis de la Haute Autorité de santé du 10 juillet 2019 n° 2019.0042/SEM,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – L'arrêté du 28 mars 2019 susvisé est modifié conformément aux articles 2 à 4 du présent arrêté.

Art. 2. – L'article 1^{er} est ainsi modifié :

1^o Les trois premiers alinéas sont remplacés par l'alinéa suivant :

« Le prélèvement des lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par des CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B ne peut être réalisé que dans un établissement autorisé à prélever des cellules à des fins thérapeutiques conformément aux articles R. 1248 et suivants du code de la santé publique. Le stockage des cellules prélevées est organisé dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'autorisation de mise sur le marché. » ;

2^o Après le quatrième alinéa, il est ajouté l'alinéa suivant :

« – l'établissement de santé est autorisé pour les activités de soins mentionnées aux 8^o, 15^o et 18^o de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique » ;

3^o Au cinquième alinéa :

a) Les mots : « administrateur du traitement » sont supprimés ;

b) Les mots : « au sein de l'établissement de santé ayant pour but » sont remplacés par les mots : « en son sein afin » ;

4^o Le sixième alinéa est supprimé ;

5^o Le septième alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« – l'établissement de santé dispose d'une pharmacie à usage intérieur autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante ou exerçant déjà cette activité avant l'entrée en vigueur du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. La pharmacie assure notamment la réception, la conservation, la reconstitution en vue de l'administration au patient ainsi que la dispensation des

CAR-T Cells. Le cas échéant, elle peut organiser la conservation et la reconstitution des CAR-T Cells dans les conditions prévues à l'article R. 5126-25 du code de la santé publique » ;

6° Le huitième alinéa est ainsi rédigé :

« – l'établissement de santé dispose d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques préalablement formées à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR-T Cells ; »

7° Au neuvième alinéa :

a) A la première phrase, les mots : « d'hémo-oncologie reconnue par l'ARS » sont remplacés par les mots : « permettant l'accueil des patients traités par CAR-T Cells » ;

b) A la deuxième phrase, les mots : « en cas de besoin » sont supprimés et les mots : « comportant des chambres équipées d'un système de traitement et de contrôle de l'air » sont insérés après le mot : « protégé » ;

8° Le onzième alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« – l'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre à un neurologue de procéder à l'évaluation initiale des patients traités par CAR-T Cells et d'être présent sur place dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité durant toute la prise en charge hospitalière des patients traités par CAR-T Cells » ;

9° Au douzième alinéa, les mots : « sur place de » sont remplacés par les mots : « d'un accès sur son site à des » et le mot « utilisés » est supprimé ;

10° Au treizième alinéa :

a) A la première phrase, le mot : « place » est remplacé par le mot : « site » ;

b) A la deuxième phrase, les mots : « de garde ou d'astreinte » et « sans délai » sont supprimés et après le mot : « magnétique » les mots : « dans un délai compatible avec l'état clinique du patient » sont ajoutés ;

11° Au quatorzième alinéa :

a) A la première phrase, après le mot : « CAR-T Cells » sont ajoutés les mots : « et au suivi des patients traités par CAR-T Cells » ;

b) La dernière phrase est remplacée par la phrase suivante : « l'établissement de santé identifie les neurologues et les modalités de leurs interventions pour une évaluation et une prise en charge des patients dans des délais compatibles avec leur état clinique » ;

12° Au quinzième alinéa, le mot : « a » est remplacé par le mot : « tient » ;

13° Au seizième alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« Les établissements de santé qui administrent des CAR-T Cells dans des indications pédiatriques doivent répondre aux critères précités dans le respect des dispositions en vigueur pour les prises en charge pédiatriques. Ils disposent de compétences et d'unités de soins pédiatriques spécialisées notamment en onco-hématologie pédiatrique, en neurologie pédiatrique, en réanimation pédiatrique ainsi qu'en radiologie pédiatrique et de personnels formés à l'accueil et aux soins des enfants ».

Art. 3. – La première phrase de l'article 2 est remplacée par la phrase suivante : « Les établissements de santé qui réalisent l'activité de prélèvement et/ou d'administration relative aux CAR-T Cells se déclarent auprès de l'agence régionale de santé territorialement compétente ».

Art. 4. – Au deuxième alinéa de l'article 3, les mots : « par les autorités compétentes » sont remplacés par les mots : « par arrêtés pris en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale ».

Art. 5. – La directrice générale de l'offre de soins et la directrice de la sécurité sociale sont chargées, chacune en ce qui la concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 8 août 2019.

*La ministre des solidarités
et de la santé,*
Pour la ministre et par délégation :
*La cheffe de service,
adjointe à la directrice générale
de l'offre de soins,*
S. DECOOPMAN

*Le ministre de l'action
et des comptes publics,*
Pour le ministre et par délégation :
*L'expert de haut niveau
sur les systèmes d'information
et le numérique,*
F. GODINEAU

ANNEXE 2

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique

NOR : SSAH1909226A

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1151-1, L. 1431-2, R. 6122-25 et R. 1242-8 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles R. 161-70 et R. 161-71 ;

Vu l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur ;

Vu l'arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits ;

Vu les avis de la Haute Autorité de santé du 5 décembre 2018, du 12 décembre 2018 et du 27 février 2019,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Le prélèvement des lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par des CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B ne peut être réalisé que dans les établissements de santé ou structures répondant à l'ensemble des critères suivants :

- l'établissement de santé ou la structure est autorisé à pratiquer les greffes de cellules souches hématopoïétiques conformément au 8° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique ;
- l'établissement de santé ou la structure dispose, éventuellement par convention avec un autre établissement ou structure, d'une unité autorisée conformément à l'article R. 1242-8 du code de la santé publique à effectuer le prélèvement par aphérese des cellules à des fins thérapeutiques. L'établissement de santé organise notamment la conservation des cellules dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'autorisation de mise sur le marché.

L'administration des CAR-T Cells ne peut être réalisée que dans les établissements de santé répondant à l'ensemble des critères suivants :

- l'établissement de santé administrateur du traitement dispose d'une équipe pluridisciplinaire pouvant organiser des réunions de concertation d'hémo-oncologie au sein de l'établissement de santé ayant pour but de confirmer l'éligibilité du patient au traitement par CAR-T Cells ;
- l'établissement de santé est agréé à l'utilisation confinée d'organisme génétiquement modifié de la classe 1 et 2, par le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, après avis du Haut Conseil des biotechnologies ;
- l'établissement de santé dispose d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) responsable de l'approvisionnement, de la gestion, de la préparation, du contrôle, de la détention et de la dispensation des médicaments de thérapie innovante. Elle organise dans ses locaux notamment, la réception, la conservation et la mise en forme en vue de l'administration au patient avant délivrance et transport dans les conditions spécifiées par l'autorisation de mise sur le marché. Le cas échéant, si la PUI ne dispose pas de l'ensemble des moyens en personnel, en locaux et équipements requis, elle peut confier la conservation ou la mise en forme en vue de l'administration au patient à une unité de thérapie cellulaire (UTC) autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament, dans le cadre d'une convention qui définit notamment les responsabilités respectives. La convention établie entre PUI et UTC organise en particulier l'ensemble des étapes du circuit du médicament, afin d'en garantir notamment la qualité et la bonne administration ;
- l'établissement de santé dispose d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques préalablement formées à la réception, conservation, manipulation, transport et administration des

- médicaments de thérapie innovante dits CAR-T Cells et d'organismes génétiquement modifiés ainsi qu'au suivi des patients ;
- l'établissement de santé dispose sur place d'une unité de soins intensifs d'hémo-oncologie reconnue par l'ARS. Cette unité de soins intensifs doit être dotée d'un accès en cas de besoin à une unité ou un secteur protégé ;
 - l'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre une accessibilité sur place et permanente à une activité de réanimation médicale prévue au 15° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique ;
 - l'établissement de santé dispose d'un service de neurologie reconnu par l'agence régionale de santé ;
 - l'établissement de santé dispose sur place de plateaux techniques utilisés permettant la réalisation d'imagerie par résonance magnétique ;
 - l'établissement de santé dispose de protocole pour la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique cérébrale sur place. L'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre à un radiologue de garde ou d'astreinte d'interpréter sans délai l'imagerie par résonance magnétique ;
 - l'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre une coordination immédiate et permanente entre hémo-oncologues, réanimateurs et neurologues formés à l'administration de CAR-T Cells. Les effectifs médicaux du service d'hémo-oncologie doivent être suffisants pour permettre une permanence médicale en toutes circonstances. Les réanimateurs doivent avoir une pratique régulière de l'intervention auprès de patients atteints d'hémopathies malignes. Les modalités d'évaluation périodique des patients, et de leur transfert sans délai vers l'unité de réanimation en cas de survenue d'évènement indésirable sont définies et connues des services d'hémo-oncologie et de réanimation. L'établissement de santé ou le service spécialisé en hémo-oncologie identifie les consultants en neurologie et les modalités de leurs interventions pour une évaluation rapide des patients ;
 - l'établissement de santé a à disposition et prêts à l'emploi, les médicaments précisés par l'autorisation de mise sur le marché des CAR-T Cells.

Les centres d'administration des CAR-T Cells en pédiatrie doivent répondre aux mêmes exigences que les centres d'adultes.

Art. 2. – Les établissements qui utilisent les médicaments de thérapie innovante de type CAR-T Cells se déclarent auprès de l'agence régionale de santé territorialement compétente. Cette dernière assure les contrôles relatifs au respect des critères et conditions définis à l'article 1^{er}.

Art. 3. – La prise en charge par l'assurance maladie est conditionnée :

- à la transmission, pour l'ensemble des patients éligibles, des données exhaustives dont les variables sont définies par les autorités compétentes ;
- au respect par les établissements de santé concernés des indications, des conditions et modalités de prescription, d'utilisation et d'information définies par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ou, à défaut, par celles définies par la Haute Autorité de santé.

Art. 4. – Ces critères sont valides jusqu'au 31 décembre 2021.

Art. 5. – La directrice générale de l'offre de soins et la directrice de la sécurité sociale sont chargées, chacune en ce qui les concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 28 mars 2019.

*La ministre des solidarités
et de la santé,*
Pour la ministre et par délégation :
*La sous-directrice du pilotage
de la performance des acteurs
de l'offre de soins,*
M.-A. JACQUET

*Le ministre de l'action
et des comptes publics,*
Pour le ministre et par délégation :
*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
T. WANECQ

ANNEXE 3

	<h2 style="margin: 0;">FICHE NAVETTE KYMRIAH®</h2>	
---	--	---

PATIENT			
Nom :	N° CHB :	N° Batch sur CellChain® :	
Prénom :			
Date de naissance : / /	Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	Poids : Kg	Taille : cm

1 – COMMANDE		MO-PHA 035
Sous la responsabilité de la PUI du CHB		
Date de la commande	Le / /	
Enregistrement sur CellChain®	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Commande PHARMA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non N° commande :	
Adresse de livraison : Unité des Biothérapies – Zone PUI UFR Santé, bâtiment recherche, 2 ^{ème} étage 22 bvd Gambetta 73183 ROUEN Cedex 1	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Mise en dotation de tocilizumab au CHU en réanimation médicale * <small>* Sous la responsabilité de la PUI du CHU de ROUEN</small>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Fiche navette transmise à la PUI du CHU et à l'UB	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Le / /	
Visa pharmacien PUI du CHB :		

2 – RECEPTION		GEDI 30977
Sous la responsabilité de la PUI du CHU de ROUEN		
Informations relatives au médicament	Dosage : N° de lot : DIN : Date de péremption : / /	
	Nombre de poches réceptionnées :	
<u>Contrôle</u>	<u>Conformité</u>	
. Rapprochement de la livraison par rapport à la commande	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Température pendant le transport ≤ -120°C	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Identité du patient	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Intégrité de(s) la poche(s) + photo(s)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Enregistrement sur la plateforme en ligne du laboratoire	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Fiche navette + bordereau de livraison transmis à la PUI du CHB	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Le / /	
Remise en main propre de(s) la poche(s) au pharmacien de l'UB	Le / / à h	
Visa pharmacien PUI du CHU :		Visa pharmacien de l'UB :

3 – CONSERVATION		GEDIxxxx
Sous la responsabilité de l'UB du CHU de ROUEN		
Conservation en azote $\leq -120^{\circ}\text{C}$ / emplacement réservé PUI	Le / / à h	
Suivi de température opérationnel	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Visa pharmacien de l'UB :		

4 – ANALYSE DE LA PRESCRIPTION		MO-PHA 012
Sous la responsabilité de la PUI du CHB		
Prescription CHIMIO conforme	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Date de réinjection des CAR-T cells	Le / /	
Mise en dotation de tocilizumab au CHB en USI d'hématologie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Fiche navette + prescription transmises à la PUI du CHU et à l'UB	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Le / /	
Visa pharmacien PUI du CHB :		

5 – DECONGELATION		GEDI30670
Sous la responsabilité de l'UB du CHU de ROUEN		
<p style="text-align: center;"><u>Le MATIN du jour de la décongélation</u></p> <p>. Confirmation de l'heure de décongélation prévue, en accord avec le pharmacien du CHB et l'IDE responsable du patient</p> <p><i>RQ : Si plus d'une poche est nécessaire, la poche suivante ne doit pas être décongelée avant que la poche précédente ait été perfusée. Dans ce cas, l'IDE responsable du patient contacte le pharmacien du CHB en lien avec le pharmacien de l'UB pour lancer la décongélation de la poche suivante.</i></p> <p style="text-align: center;"><<< compléter autant de fiches navettes que de poches >>></p> <p>. Bain-marie à 37°C</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Nom du pharmacien contacté :</p> <p>Nom de l'IDE contactée :</p> <p>N° de la poche : /</p> <p>Décongélation prévue le / / à h</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>	
<p style="text-align: center;"><u>AVANT de débiter la décongélation</u></p> <p>. Pharmacien du CHB + conteneur isotherme présents</p> <p>. Confirmation par l'IDE responsable que le patient est prémédiqué et perfusé selon le montage adéquat</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>	
<p style="text-align: center;"><u>Contrôle</u></p> <p>. Température de conservation de la poche $\leq -120^{\circ}\text{C}$</p> <p>. Identité du patient / prescription</p> <p>. Identification du médicament / prescription</p> <p>. Intégrité de la poche AVANT décongélation</p>	<p style="text-align: center;"><u>Conformité</u></p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>	

	FICHE NAVETTE KYMRIAH®	
---	-----------------------------------	---

. Date et heure de début de décongélation	Le / / à h
. Date et heure de fin de décongélation	Le / / à h
. Date et heure de péremption (30 min après décongélation)	Le / / à h
. Aspect visuel de la poche APRES décongélation	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Suremballage et ré étiquetage nominatif	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Libération de la poche	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Visa pharmacien de l'UB : Visa pharmacien de la PUI du CHU :	

6 – DELIVRANCE		GEDI30978
Sous la responsabilité de la PUI du CHU de ROUEN		
<u>Contrôle</u>	<u>Conformité</u>	
. Conformité de toutes les étapes précédentes	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Identité du patient / prescription	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Identification du médicament / prescription	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Aspect visuel de la poche	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Délivrance en main propre de la poche au pharmacien du CHB	Le / / à h	
Visa pharmacien PUI du CHU : Visa pharmacien PUI du CHB :		

7 – TRANSPORT ET DISPENSATION		MO-PHA 035
Sous la responsabilité de la PUI du CHB		
Transport de la poche dans un champ opératoire, en conteneur isotherme qualifié entre 20 et 25°C	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Présence des documents suivants : - Fiche navette - Prescription	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Dispensation en main propre à l'IDE responsable du patient	Le / / à h	
Visa pharmacien PUI du CHB : Visa IDE responsable du patient :		

8 – ADMINISTRATION		MO-HEM 034
Sous la responsabilité de l'USI d'hématologie		
<u>Contrôle</u>	<u>Conformité</u>	
. Identité du patient / prescription	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Identification du médicament / prescription	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Aspect visuel de la poche	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
. Date de péremption compatible avec l'administration	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

Seule la version électronique de ce document est valide. Son impression engage votre seule responsabilité. Page 3/4



FICHE NAVETTE KYMRIAH®



Heure de début et de fin de d'administration	Début : h Fin : h
Administration conforme Si administration non conforme (préciser) :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Elimination des déchets selon la procédure	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Fiche navette complète scannée dans le dossier du patient	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Le / /
Fiche navette transmise à la PUI du CHU et à l'UB	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Le / /
Visa IDE responsable du patient :	Visa médecin responsable du patient :

EN CAS DE NON-CONFORMITE

Nature de la non-conformité :

Contacts prévenus :

Nom / prénom du déclarant :

Le / / à h

ANNEXE 4

Questionnaire à destination des médecins impliqués dans la réception, la conservation et l'administration des cellules CAR-T

1. Présentez-vous (Nom, fonction, nature et nom de l'établissement) :

Indication des cellules CAR-T :

1. Quelle spécialité de cellules CAR-T est utilisé dans votre établissement ? (Kymriah, Yescarta, les deux, autres...)
2. Comment est organisé l'étape définissant l'éligibilité d'un patient à un traitement par cellules CAR- T ? (RCP générale d'hématologie, RCP spécifique cellules CAR T,...)
3. Quels sont les professionnels de santé impliqués ? (médecins hématologues, médecin autre spécialité, radiologue, anatomopathologiste, médecin biologiste, pharmacien...)

Pour l'étape d'aphérèse :

1. Quelle est l'entité responsable de l'aphérèse des cellules ?
2. Est-elle la même responsable de leur cryoconservation en attendant leur prise en charge par le laboratoire pharmaceutique ?
3. Est-elle la même responsable de la réception et de la décongélation ?
4. Les professionnels de santé responsable de l'aphérèse interviennent ils à une autre étape du circuit ? Si oui, laquelle ?

Durant l'étape de production des cellules CAR-T par le laboratoire pharmaceutique

1. Parvenez-vous à stabiliser le patient durant ce délai d'attente ?
2. Si oui par quels moyens ?

Pour l'étape d'administration :

1. Qui est chargé du transport des cellules CAR-T jusqu'au service ?
2. Comment est effectué la coordination entre la personne chargée du transport des cellules CAR-T et le service de soins ?
3. Comment est effectué le traitement des déchets une fois l'administration terminée ? (DASRI avec étiquetage spécifique, autoclavage à 134°C, hypochlorite de sodium à 0.43% de chlore actif, autre...)

4. Avez-vous instauré un traitement prophylactique pour prévenir les effets indésirables des cellules CAR-T ?
5. Si oui, lequel(s) et pour quelle durée ?
6. Comment est organisée la mise à disposition du tocilizumab dans le service en cas de CRS?
7. Si besoins à quelle fréquence le tocilizumab est om réadministré ?
8. Quelle est la durée moyenne ainsi que le délai moyen d'apparition d'un CRS après l'administration de cellules CAR-T ?
9. Quelle est la durée moyenne ainsi que le délai moyen d'apparition de neurotoxicité après l'administration de cellules CAR-T ?
10. Quel pourcentage de patient a eu un CRS de grade supérieur à 2 après l'administration de cellules CAR-T ?
11. Quel pourcentage de patients a eu une neurotoxicité après administration de cellules CAR-T ?
12. Avez-vous eu recours à l'utilisation de corticostéroïdes ?
13. Avez-vous mis en place un moyen de documentation de ces toxicités ?

Pour la suite de la prise en charge :

1. Sur tous les patients traités, quel pourcentage de patients ont nécessité un passage au service de réanimation ?
2. Ou se situe le service de réanimation par rapport au service de soins ?
3. Les patients sont-ils systématiquement transférés au service de réanimation après administration de cellules CAR-T ?
4. Si non, à partir de quel grade de CRS ou de neurotoxicité sont-ils transférés ?
5. Par quel moyen s'effectue ce transfert et en combien de temps ?
6. Comment s'effectue le transfert entre le médecin du service de soins décidant de transférer le patient et le médecin qui le prendra en charge ?
7. Comment est prévue la sortie du patient après son hospitalisation ? (Retour à domicile situé à moins de 2h, retour à domicile situé à plus de 2h, autre...)

ANNEXE 5

Questionnaire à destination des pharmaciens impliqués dans la réception, la conservation et l'administration des cellules CAR-T

1. Présentez-vous (Nom, fonction, nature et nom de l'établissement) :

Pour l'étape de commande :

1. Quelle spécialité de cellules CAR-T est utilisée dans votre établissement ?
2. Avez-vous dans votre établissement un pharmacien désigné responsable de toute activité impliquant les cellules CAR-T ?
3. Ce pharmacien a-t-il bénéficié d'une formation spécifique sur les thérapies cellulaires et géniques ?
4. Si oui, laquelle ?
5. Le pharmacien en charge est-il responsable de l'analyse de la prescription ?
6. Si non, veuillez définir la personne en charge
7. Dans votre établissement comment se fait la prescription de cellules CAR-T ?
8. La validation de la commande se fait-elle sur une plateforme informatique dédiée aux cellules CAR-T ?
9. Si non, comment la commande est-elle réalisée ?
10. Comment le médecin en charge du patient recevant les cellules CAR-T est-il informé de la validation de la commande par le pharmacien ?
11. Avez-vous été amené à annuler la production de cellules CAR-T après validation de la commande ?
12. Si oui, comment ? pour quelles raisons ? et à quelle étape ?
13. L'annulation de la commande engendre-t-elle des frais supplémentaires pour la pharmacie ?
14. Si oui, à partir de quelle étape ? et à combien s'élève les frais ?
15. Quelle est le délai moyen entre l'envoi de lymphocytes au laboratoire de production et la réception de cellules CAR-T à la pharmacie ?

Pour l'étape de réception :

1. Ou se fait la réception des cellules CAR-T ? Et par qui ?
2. Attendez-vous la réception des cellules CAR-T avant de débiter un traitement lymphodépresseur ?
3. Avez-vous réceptionné des poches non conformes ayant nécessité un retour au laboratoire ?
4. Si oui, combien ? et pour quelle(s) raison(s) ?

Pour l'étape de conservation :

1. Avez-vous aménagé un local de cryoconservation dans à PUI à cet effet ?
2. Si oui, comment cela a-t-il été réalisé et en combien de temps ?

3. Si non, une collaboration a-t-elle été envisagé avec une autre entité tel que le laboratoire de thérapie cellulaire ?
4. Quels sont vos modalités de cryoconservation ?

Pour l'étape de décongélation :

1. Ou se fait la décongélation ?
2. A quel moment précis est débuté la décongélation des cellules CAR-T ? Quels sont les acteurs présents à cette étape ?
3. Quel équipement de décongélation est précisément utilisé ?
4. Comment est effectué le transport des cellules CAR-T après décongélation jusqu'au service de soins ? et dans quel délai ?
5. A la décongélation, avez-vous eu des poches non conformes (fuites, endommagée(s)...) ?
6. Si oui, quel type de non-conformité ? combien ? Et comment avez-vous procédez (nouvelle commande, non administration au patient...) ?

Financement :

1. Comment est financé le traitement par cellules CAR-T ?
2. Quel(s) département(s) étai(en)t responsable de la négociation du prix ?

Autres :

1. La mise en place d'un traitement de type cellules CAR-T a-t-il constitué une charge de travail supplémentaire (recrutement spécifique, nouvelle organisation hospitalière...) ?
2. En dehors de toute contrainte logistique ou financière, quel serait selon vous le circuit idéal ?

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



EL FELLAH Aziza

Impact organisationnel à l'hôpital pour la mise en place d'un traitement par thérapie cellulaire et génique : cas des cellules CAR-T

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 135 p.

RESUME

Les cellules CAR-T ont révolutionné la prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B et de la leucémie aigue lymphoblastique. De par la spécificité de leur mécanisme d'action, entre 40% et 60% des patients ont obtenu une rémission complète à long terme alors qu'ils étaient en échec thérapeutique. Cependant les modalités de production de cette thérapie et sa mise en place dans les centres hospitaliers se heurtent à de nombreuses contraintes.

L'objectif principal de ce travail a été de dresser un état des lieux actuel de l'impact organisationnel de la mise en place de ce traitement dans les différents centres hospitaliers français interrogés suite à un retour d'expérience au Centre Henri Becquerel de Rouen.

Des questionnaires s'adressant à la fois aux médecins et aux pharmaciens ont donc été envoyés à 10 établissements. Sur les 10 établissements, nous avons obtenue 6 réponses de la part de médecins et 7 réponses de la part des pharmaciens.

L'organisation mise en place est très variable d'un établissement à un autre, les obstacles rencontrés dépendent des moyens humains, financiers et des infrastructures dont dispose l'hôpital. Une charge de travail supplémentaire est observée à tous les plans nécessitant une collaboration multidisciplinaire de tous les acteurs impliqués (pharmaciens, médecins, infirmières, personnel du laboratoire de thérapie cellulaire), sans oublier l'implication non négligeable du laboratoire pharmaceutique commercialisant les cellules CAR-T en question.

Même si les résultats d'efficacité thérapeutique de ces traitements sont exceptionnels le circuit de sa mise en place reste lourd, chronophage et doit parfois faire face à des problématiques territoriales régies par les agences réglementaires de santé.

MOTS CLES : Cellule CAR-T– Impact Organisationnel – Multidisciplinaire – Thérapie cellulaire

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Professeur

Membres : Mr MARTINET Jérémie, Docteur en Pharmacie

Mme WINTERGERST Delphine, Docteur en Pharmacie

Mme CONTENTIN Nathalie, Médecin hématologue

Mr BOURDON Olivier, Professeur

DATE DE SOUTENANCE : 2 juin 2020