

ANNÉE 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Cyrielle du Tremolet de Lacheisserie

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2020

*La recherche clinique sur les thérapies innovantes
en hématologie et médecine transfusionnelle*

Président du jury : Dr. BOBIN-DUBIGEON Christine

Membres du jury : Dr. BELHAJ Kenza
Dr. DEHAUT Frédéric
Pr. PAGÈS Jean-Christophe

Remerciements

Premièrement, je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Dr. Frédéric Dehaut, pour son accompagnement durant ces derniers mois. Je vous suis reconnaissante pour le temps que vous m'avez accordé, en relecture et en réunions, malgré une période compliquée sur le plan professionnel avec l'émergence du Covid-19. J'ai apprécié travailler à vos côtés, merci pour vos conseils avisés.

J'adresse également mes remerciements à mon jury de soutenance de thèse. Merci à vous, Dr. Christine Bobin-Dubigeon, Dr. Kenza Belhaj et Pr. Jean-Christophe Pagès d'avoir accepté de faire partie du jury et de me faire l'honneur d'évaluer mon travail.

Merci à l'ensemble de la Direction de la Recherche et de la Valorisation de l'EFS à laquelle le sujet de cette thèse est fortement lié.

En particulier, un immense remerciement à Brigitte Bonneauveau sans qui je n'aurais pas connu le monde de la transfusion sanguine. Merci pour ton énergie, tes encouragements, ton support et toutes les précieuses informations que tu as pu me transmettre au cours de ma dernière année universitaire et de la rédaction de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble des personnes qui m'ont aidé à réaliser cette thèse et que je n'aurais pas citées en personne. Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à mes interrogations tout en me permettant d'avoir un point de vue global sur le sujet abordé.

Enfin, je souhaite remercier ma famille et mes amis pour cette longue aventure que sont les études en pharmacie. Pour cela, merci également au corps enseignant de l'université qui nous permet d'arriver jusqu'ici.

« Pendant toute ta vie, vis et apprends : vis pour apprendre ; apprends pour vivre »

Proverbe allemand

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES TABLES	8
LISTE DES FIGURES	8
INTRODUCTION.....	9
1 QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE EN MEDECINE TRANSFUSIONNELLE ?	12
1.1 LES DIFFERENTES ETAPES DE RECHERCHE EN SANTE.....	12
1.1.1 <i>La recherche fondamentale.....</i>	13
1.1.2 <i>La recherche pré-clinique.....</i>	13
1.1.3 <i>La recherche translationnelle.....</i>	14
1.1.4 <i>La recherche clinique</i>	15
1.1.4.1 La réglementation	15
1.1.4.2 Les classifications	16
1.1.4.3 La recherche clinique hors médicaments	18
1.2 LA MEDECINE TRANSFUSIONNELLE	19
1.2.1 <i>Définitions et principes de base.....</i>	19
1.2.2 <i>Les produits disponibles</i>	20
1.2.3 <i>Déjà une médecine de précision ?</i>	22
1.2.4 <i>La compatibilité en transfusion</i>	24
1.2.5 <i>L'hématopoïèse.....</i>	26
2 QUELLES SONT LES INNOVATIONS EN HEMATOLOGIE ET MEDECINE TRANSFUSIONNELLE ?	29
2.1 PHYSIOPATHOLOGIE ET INNOVATIONS	29
2.2 LES CAR-T CELLS	34
2.2.1 <i>Origine.....</i>	34
2.2.2 <i>Les produits autorisés aujourd'hui.....</i>	36
2.2.3 <i>Les limites des CAR-T cells autorisés.....</i>	38
2.2.4 <i>Les produits en cours de développement</i>	40
2.3 LES SUBSTITUTS AUX PRODUITS SANGUINS LABILES	44

2.3.1	<i>Les transporteurs d'oxygène</i>	45
2.3.2	<i>Les produits sanguins labiles de culture</i>	48
2.3.2.1	Atouts.....	48
2.3.2.2	Les différentes sources.....	49
2.3.2.3	Les paramètres à prendre en compte.....	50
2.3.2.4	Le futur des PSL de culture	52
2.4	FINANCEMENT DE L'INNOVATION	53
3	EN FRANCE, COMMENT L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG SE STRUCTURE POUR LA RECHERCHE CLINIQUE EN TRANSFUSION ?.....	57
3.1	LA CHAÎNE TRANSFUSIONNELLE EN FRANCE.....	57
3.2	PLACE DE L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE A L'EFS	59
3.3	FONCTIONNEMENT ACTUEL DE LA RECHERCHE CLINIQUE A L'EFS	61
3.3.1	<i>Les trois versants de la recherche clinique à l'EFS</i>	61
3.3.1.1	Promotion.....	62
3.3.1.2	Collaboration.....	63
3.3.1.3	Prestation.....	65
3.3.2	<i>Les acteurs et leurs rôles</i>	66
3.3.2.1	Les instances officielles	66
3.3.2.2	Les porteurs de projet.....	67
3.3.2.3	Les participants	68
3.3.2.4	Les investigateurs.....	68
3.3.2.5	Les activités support	69
3.3.3	<i>Résumé des problématiques identifiées</i>	71
3.4	OPPORTUNITÉ DE REORGANISATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE A L'EFS	72
3.4.1	<i>Différentes organisations de recherche clinique</i>	72
3.4.1.1	Les hôpitaux et DRCI	72
3.4.1.2	Sanquin	73
3.4.1.3	Sanofi	74
3.4.2	<i>Sur la piste de la réorganisation</i>	75
3.4.2.1	Le circuit de demande de promotion	75
3.4.2.2	Le réseau des référents de recherche clinique.....	77
3.4.2.3	La vigilance des recherches cliniques.....	80
3.4.2.4	Un marché public pour des prestations à la carte	80
3.4.3	<i>Un changement radical dans l'organisation actuelle ?</i>	82

3.4.3.1	Réflexion sur une réorganisation	82
3.4.3.2	À court terme	83
3.4.3.3	À long terme	84
3.4.3.4	Pourquoi ?	85
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE	91
ANNEXES	102

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CAR	Récepteur antigénique chimérique
CAR-T cell	Lymphocytes T portant un récepteur antigénique chimérique
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans le Recherche Biomédicale
CD	Cluster de Différenciation
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CGR	Concentré de Globules Rouges
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIC	Centres d'Investigation Clinique
CIVD	Coagulopathie Intravasculaire Disséminée
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNRI PH	Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRISPR	Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées
CRS	Syndrome de relargage cytokinique
CS	Conseil Scientifique
CSEh	Cellules Souches Embryonnaires humaines
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP	Code de la Santé Publique
CTOM	Clinical Trial Operations Manager
CTSA	Centre de Transfusion Sanguine des Armées
DBTD	Direction de la Biologie, des Thérapies et du Diagnostic
DJC	Direction Juridique et de la Conformité
DM	Direction Médicale
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
DROM	Département et Région d'Outre-Mer
DRV	Direction de la Recherche et de la Valorisation

e-CRF	Cahier électronique de report des données de la recherche
EFS	Établissement français du sang
EMA	Agence européenne des médicaments
EPO	Érythropoïétine
ETS	Établissements régionaux
FBS	Sérum de veau fœtal
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Facteur stimulant les cellules granulocytaires
GIRCI	Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation
GMP	Bonnes pratiques de fabrication
GvH	Réaction du greffon contre l'hôte
HAS	Haute Autorité de Santé
HBOC	Transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine
HLA	Antigène des leucocytes humains
iPSC	Cellules souches pluripotentes induites
ISO	Organisation internationale de normalisation
LD	Lignes Directrices
LEEM	Syndicat des entreprises du médicament
M-CSF	Facteur stimulant les cellules macrophages
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
MTI PP	Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement
NK	Natural Killer
NO	Monoxyde d'azote
PLER	Produits à usage de Laboratoire, Enseignement et Recherche
PSL	Produit Sanguin Labile
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RNIPH	Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine
SLT	Syndrome de Lyse Tumorale
TALEN	Nucléase effectrice de type activateur de transcription
TCR	Récepteur des cellules T
TPO	Thrombopoïétine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ZFN	Nucléase à doigt de zinc

Liste des tables

TABLEAU 1 - TABLEAU SIMPLIFIE DES CARACTERISTIQUES DES TROIS TYPES DE PRODUITS SANGUINS LABILES.....	21
TABLEAU 2 - REPARTITION DES GROUPES SANGUINS EN FRANCE D'APRES L'EFS (31).....	24
TABLEAU 3 - PROBLEMATIQUES IDENTIFIEES SUR LE FONCTIONNEMENT ACTUEL DE LA RECHERCHE CLINIQUE DE L'EFS	71

Liste des figures

FIGURE 1 – COMPARAISON DE LA DISTRIBUTION CUMULEE DU TEMPS DEPUIS LA PREMIERE DEMANDE DE BREVET JUSQU'À L'AUTORISATION DE LA FDA POUR LES MOLECULES CHIMIQUES VERSUS LES PRODUITS BIOLOGIQUES (7)	12
FIGURE 2 – LES DIFFERENTES PHASES D'UN DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'APRES L'ACADEMIE EUROPEENNE DES PATIENTS (EUPATI).....	16
FIGURE 3 - PRINCIPE DE LA MEDECINE PERSONNALISEE (27).....	23
FIGURE 4 - REGLES DE COMPATIBILITE POUR LA TRANSFUSION (A GAUCHE POUR LES GLOBULES ROUGES ET A DROITE POUR LE PLASMA).....	25
FIGURE 5 - LE PROCESSUS D'HEMATOPOÏESE SIMPLIFIE (32).....	26
FIGURE 6 - PANORAMA DES THERAPIES CELLULAIRES ET CIBLEES APPROUVEES PAR LA FDA POUR LES LEUCEMIES, LYMPHOMES ET MYELOMES TRADUIT D'APRES (46)	33
FIGURE 7 - HISTORIQUE DU DEVELOPPEMENT DES CAR-T CELLS TRADUIT D'APRES (49).....	35
FIGURE 8 - STRUCTURES DES QUATRE GENERATIONS DE CAR-T CELLS (50).....	36
FIGURE 9 - ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES CAR-T CELLS DEPUIS 1997 (61).....	40
FIGURE 10 - LES TECHNIQUES D'EDITION DU GENOME LES PLUS UTILISEES POUR L'INGENIERIE DES CAR-T CELLS (63)	41
FIGURE 11 - SCHEMA D'UN RECEPTEUR CAR UNIVERSEL (59).....	42
FIGURE 12 - LES STRUCTURES POSSIBLES DES MODULES ADAPTABLES D'UN CAR UNIVERSEL (59).....	43
FIGURE 13 - STRUCTURES DES PERFLUOROCARBONES (PFC) ET HBOC (76)	46
FIGURE 14 - CARTOGRAPHIE DU PROCESSUS DE LA CHAÎNE TRANSFUSIONNELLE	58

Introduction

Depuis quelques années, de nouveaux types de thérapies émergent. Le règne des blockbusters et des molécules chimiques est bousculé par l'arrivée des thérapies innovantes : produits biologiques, anticorps monoclonaux et autres thérapies cellulaires. Cette thèse intitulée « la recherche clinique sur les thérapies innovantes en hématologie et médecine transfusionnelle » s'intéresse en particulier à l'aspect thérapeutique de ces innovations en santé.

Pour donner quelques définitions des thérapies innovantes, un médicament biologique est selon la directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2003/63/CE, un produit dont la substance active est une substance biologique produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. En pratique, il peut s'agir de médicaments immunologiques ou issus de procédés biotechnologiques tels que des anticorps monoclonaux, des médicaments dérivés du sang, ou encore des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) (1).

Ces derniers sont définis à l'article 2 du chapitre 1^{er} du règlement européen n°1394/2007. Il peut s'agir d'un médicament de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, un médicament issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire ou enfin d'un médicament combiné de thérapie innovante (2). Ces produits sont relativement différents les uns des autres. De manière simplifiée, la thérapie génique consiste à introduire un gène modifié dans la cellule afin de suppléer à une dysfonction génétique alors que la thérapie cellulaire consiste à introduire des cellules fonctionnelles chez un individu malade pour restaurer une fonction physiologique. Le médicament combiné de thérapie innovante est généralement une thérapie génique ou cellulaire associée à un ou plusieurs dispositifs médicaux.

Ces types de médicament peuvent également être dit « MTI PP » pour Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement comme défini au paragraphe 17 de l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP). Dans ce cas, il est préparé de manière spécifique pour un patient déterminé (3).

D'autres préparations à finalité thérapeutique peuvent contenir des tissus ou cellules en ne répondant pas à la définition juridique du médicament de thérapie innovante. Ces préparations sont définies dans l'article L. 1243-1 du CSP. La différence majeure provient de deux points. En premier, ces préparations ne doivent pas subir de modifications substantielles sur les propriétés des cellules ou tissus concernés, et en second, la fonction finale du produit doit être la même chez le receveur que chez le donneur (4).

Malgré toutes ces définitions incluant parfois le mot innovant, le terme s'entendra pour cette thèse au sens littéral : un produit apportant une nouveauté par rapport à ce qui est connu. Dans

les pages qui suivront, les produits cités pourront donc être des médicaments de thérapie innovante au sens réglementaire ou encore des thérapies cellulaires, géniques ou même des médicaments biologiques ou nouveaux produits sanguins labiles.

Tous ces produits suivent un calendrier de développement relativement similaire à une molécule chimique puisque tout nouveau produit se doit de passer par une phase d'évaluation pour s'assurer de l'efficacité et de la sécurité de celui-ci. Comme l'indique le titre de la thèse, celle-ci abordera plus particulièrement l'étape de recherche clinique, dernière étape de recherche avant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Comme cette thèse abordera la recherche clinique de l'Établissement français du sang (EFS), elle se concentrera sur les innovations ayant une application en hématologie ou médecine transfusionnelle.

En France, les activités autour de la transfusion sont assurées par l'Établissement français du sang, opérateur civil unique, et par le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA) en milieu militaire. Ils permettent la collecte, la préparation, la qualification, la distribution sur site et la délivrance nominative des Produits Sanguins Labiles (PSL) aux patients qui en ont besoin. La liste et les caractéristiques de ces produits sont définies au Journal Officiel dans la décision du 4 juin 2020 (5). Trois grands types de PSL sont délivrés aux patients : les Concentrés de Globules Rouges (CGR), les concentrés de plaquettes et le plasma. Ce dernier, une fois fractionné, peut aussi être à l'origine des médicaments dérivés du sang fabriqués par le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) à partir de plasma collecté par l'EFS.

La question du développement de ces produits qui sont sous le monopole de l'EFS peut se poser. Puisqu'il est opérateur civil unique de la transfusion sanguine, quel autre établissement public se devrait de mener la mission de recherche clinique sur ces innovations thérapeutiques en médecine transfusionnelle ? Ceci amène un second questionnement, quel est le périmètre des recherches intéressant l'EFS ? Faut-il se limiter aux produits sanguins labiles ou élargir à l'ensemble des recherches basées sur les cellules ? Par exemple, est-ce que les thérapies cellulaires peuvent être du ressort de la recherche, et par extension, de la recherche clinique à l'EFS ? (6). C'est pourquoi il est intéressant de se pencher sur l'activité de recherche clinique à l'EFS en examinant sa structuration et son fonctionnement.

Afin d'aborder l'ensemble des aspects évoqués ci-dessus, la thèse se composera de la manière suivante :

- A la suite de cette introduction, le premier chapitre abordera des notions de base afin de pouvoir comprendre les enjeux du sujet. Il comprend un sous-chapitre sur les différentes étapes de la recherche en santé et un sous-chapitre sur la médecine transfusionnelle.
- Le second chapitre examinera les innovations en hématologie et médecine transfusionnelle. Ces nouveautés seront abordées vis-à-vis des pathologies pour lesquelles elles pourraient avoir un impact. Parmi ces innovations, deux seront discutées plus amplement : les CAR-T cells et les substituts de produits sanguins labiles.
- Enfin, le dernier chapitre traitera de l'Établissement français du sang, sa structuration et son fonctionnement pour la réalisation de recherches cliniques en transfusion.

Cette thèse sera conclue en remettant en perspective le sujet sur les aspects abordés au cours de ces trois chapitres.

1 Qu'est-ce que la recherche en médecine transfusionnelle ?

1.1 Les différentes étapes de recherche en santé

En santé, la recherche repose sur différentes étapes consécutives nécessitant de nombreux investissements avant la mise sur le marché et un retour financier. De nombreuses études analysent la durée qu'il faut à un nouveau médicament avant d'atteindre la commercialisation. Dernièrement, des chercheurs ont étudié le temps moyen nécessaire à une molécule chimique ou à un médicament biologique pour obtenir leur autorisation de mise sur le marché (délivrée par la Food and Drug Administration (FDA) à partir de la date du premier brevet déposé) (figure 1). Ils ont mis en évidence une valeur moyenne de 12 ans, relativement comparable entre les deux types de produits et ce, quel que soit la méthode d'analyse utilisée (Index Merck ou méthode USPTO) (7). La déduction qui en est faite est que la période de recherche est au moins en moyenne d'une durée de 12 ans puisque le premier brevet est généralement déposé lors de l'étape de développement initial.

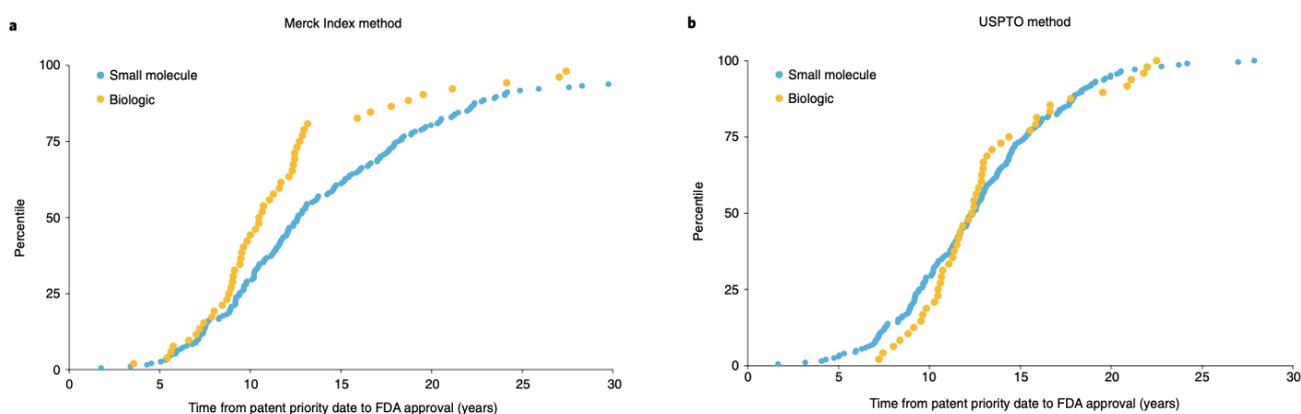


Figure 1 – Comparaison de la distribution cumulée du temps depuis la première demande de brevet jusqu'à l'autorisation de la FDA pour les molécules chimiques versus les produits biologiques (7)

Ces années sont habituellement occupées par différentes étapes de recherche :

- La recherche fondamentale à l'origine du dépôt de brevet ;
- La recherche pré-clinique pour valider l'innovation ;
- La recherche clinique afin de valider la sécurité d'emploi et l'efficacité de la solution proposée sur les utilisateurs finaux.

Ces deux dernières étapes font partie de ce qu'on appelle communément la recherche appliquée. Définie autrement, la recherche appliquée vise à discerner les applications possibles d'une recherche fondamentale en permettant la mise en forme opérationnelle des idées. On peut y associer le concept de recherche translationnelle faisant le lien entre ces recherches fondamentales et appliquées comme on le verra dans un paragraphe suivant.

1.1.1 La recherche fondamentale

Plusieurs définitions existent, mais d'ordinaire, la recherche fondamentale est une discipline scientifique portée par des chercheurs visant à accroître les connaissances et la compréhension des phénomènes biologiques. Elle est à l'origine d'innovations en permettant l'émergence de nouveaux concepts ou en assurant une expertise sur la compréhension des mécanismes sous-jacents (8).

En France, l'article 49 septies F de l'annexe III du Code Général des Impôts dans le cadre du Crédit Impôt Recherche définit la recherche fondamentale comme les activités « qui pour apporter une contribution théorique ou expérimentale à la résolution des problèmes techniques, concourent à l'analyse des propriétés, des structures, des phénomènes physiques et naturels, en vue d'organiser, au moyen de schémas explicatifs ou de théories interprétatives, les faits dégagés de cette analyse » (9).

La recherche fondamentale étant caractérisée par une liberté des chercheurs, elle nécessite de travailler en complémentarité pour obtenir des résultats intéressants afin de passer à une phase de développement ultérieure. Pour prendre plusieurs exemples :

- En étudiant les mécanismes d'une pathologie, cela peut permettre de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques ;
- En étudiant des molécules issues de la nature, cela peut permettre de synthétiser de nouvelles molécules ;
- En étudiant l'efficacité d'une molécule sur un test antioxydant, cela peut permettre d'identifier une voie de développement future.

L'association de l'ensemble de ces informations permettra d'aboutir à une solution méritant de poursuivre les expérimentations à un stade plus avancé. Cette recherche est une étape fondamentale pour le développement de nouvelles solutions thérapeutiques.

1.1.2 La recherche pré-clinique

Lorsqu'une molécule montre des activités intéressantes et un profil de sécurité suffisamment rassurant, il est opportun de poursuivre les expérimentations grâce à l'étape de recherche pré-clinique. Elle consiste à évaluer divers aspects de ce candidat médicament notamment en obtenant des données pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques (10).

Ces données peuvent être obtenues de diverses manières : *in vivo*, *in vitro* ou *in silico* (11).

Pour le premier, il s'agit de l'expérimentation animale. Les expériences sont réalisées sur différents modèles animaux cohérents afin d'obtenir des résultats robustes. Dans tous les cas, cela est effectué dans le respect de la réglementation et des règles éthiques dont le principe des 3R (12). Ce principe vise à Réduire le nombre d'animaux utilisés au strict minimum, à Raffiner, c'est-à-dire améliorer les conditions dans lesquelles sont placés les animaux, et à Remplacer dans la mesure du possible les animaux par des modèles *in vitro* ou *in silico*.

Les modèles *in vitro* sont des tests de laboratoire évaluant différents objectifs dans un environnement représentatif de celui auquel sera soumis la thérapeutique une fois sur le marché. Ils peuvent être plus ou moins développés en fonction de la finalité recherchée. Par exemple, il peut s'agir de lignées cellulaires ou dans des modèles plus complexes de répliques d'organes telle que la peau artificielle qui permet d'évaluer des paramètres d'absorption ou d'évaluer la toxicité cutanée.

Avec le développement des nouvelles technologies, les approches *in-silico* sont de plus en plus utilisées. Elles consistent en un développement informatique de modèles de prédiction performants. Elles reposent sur l'usage des mathématiques et des statistiques et sur la connaissance du modèle biologique.

1.1.3 La recherche translationnelle

En plus des étapes traditionnelles précédemment évoquées, la recherche translationnelle occupe une place croissante dans le paysage de la recherche. Son développement est parallèle à l'évolution des principes sur la recherche qui considèrent maintenant que celle-ci doit être au service de la pratique pour répondre aux enjeux contemporains de santé (13).

Elle est définie comme l'expression d'un besoin essentiel d'accélérer la valorisation d'une découverte scientifique en application concrète et rapide au bénéfice des malades.

Son principe est d'effectuer un lien entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée en développant les connaissances sur les applications mises en place le plus récemment. Elle vise donc à rapprocher l'écart entre la recherche théorique et l'application pratique grâce à un retour sur expérience. En résumant les connaissances de la recherche théorique et en triant les informations pouvant mener à une application pratique, la recherche translationnelle répond aux besoins de la recherche appliquée. Elle permet notamment de favoriser l'exploration de nouvelles théories à partir d'observations cliniques (14).

Finalement, on pourrait définir la recherche translationnelle comme une recherche permettant de passer efficacement d'une preuve de concept à un produit de santé commercialisable selon tous les référentiels appropriés.

1.1.4 La recherche clinique

Sur un plan de développement linéaire, on retrouve à la suite de la recherche préclinique, l'étape de la recherche clinique lorsque le candidat médicament s'avère actif et non ou peu toxique. Il est également possible d'entendre les termes études cliniques, essais cliniques ou auparavant recherches biomédicales bien qu'il s'agisse de la même chose.

1.1.4.1 La réglementation

La réglementation autour de la recherche clinique évolue de manière ponctuelle au rythme des événements majeurs qui l'entourent. Les origines remontent au code de Nuremberg (annexe 1). C'est le premier texte international élaboré en 1947 à l'issue des procès de Nuremberg ayant eu lieu suite aux expériences scientifiques nazies sur des prisonniers pendant la seconde guerre mondiale. Ce texte pose les bases de la recherche sur l'être humain en y associant une notion fondamentale : celle du consentement libre et éclairé.

De nombreux textes internationaux, européens et français ont suivi au cours des années suivantes.

La déclaration d'Helsinki en 1964 après l'affaire du Thalidomide —et son héritière française la loi Huriet-Sérusclat en 1988, est le fruit d'une réflexion parlementaire pour combler un vide juridique sur les recherches biomédicales. Parmi ses mesures phares, la constitution des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) rendant un avis consultatif sur tout projet de recherche biomédicale.

Par la suite, la directive européenne 2001/20/CE est adaptée dans la législation française avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Elle voit entre autres la requalification des CCPPRB en Comité de Protection des Personnes (CPP) devant rendre un avis favorable avant le commencement effectif d'une recherche sur l'être humain. Ces comités s'assurent du respect des droits éthiques des personnes se prêtant aux recherches cliniques.

Parmi les autres textes, on peut également citer en France la loi Bertrand, en 2011, suite au scandale du Médiateur et les derniers textes en date que sont la loi Jardé (loi n°2012/300) et le règlement européen 536/2014. La loi Jardé est une loi française de 2012 redéfinissant les

catégories de recherches cliniques en fonction du risque. Le règlement européen abroge la directive européenne de 2001 avec une entrée en application progressive en attendant la mise en route du portail européen nécessaire à son application complète estimée à la fin 2021.

Afin de faciliter la mise en œuvre de l'ensemble de ces textes, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) se sont développées une première fois avec la rédaction d'un avis par l'agence du médicament en 1987 puis ont été entérinées en 1997 par le conseil international d'harmonisation (ICH) publiant un document de référence internationalement reconnu depuis.

1.1.4.2 Les classifications

La recherche clinique est séparée de façon commune en quatre grandes étapes qu'on appelle phase I à IV. La figure 2 reprend étape par étape les principales caractéristiques des phases d'une recherche clinique et l'annexe 2 reprend une description plus complète de ces phases.

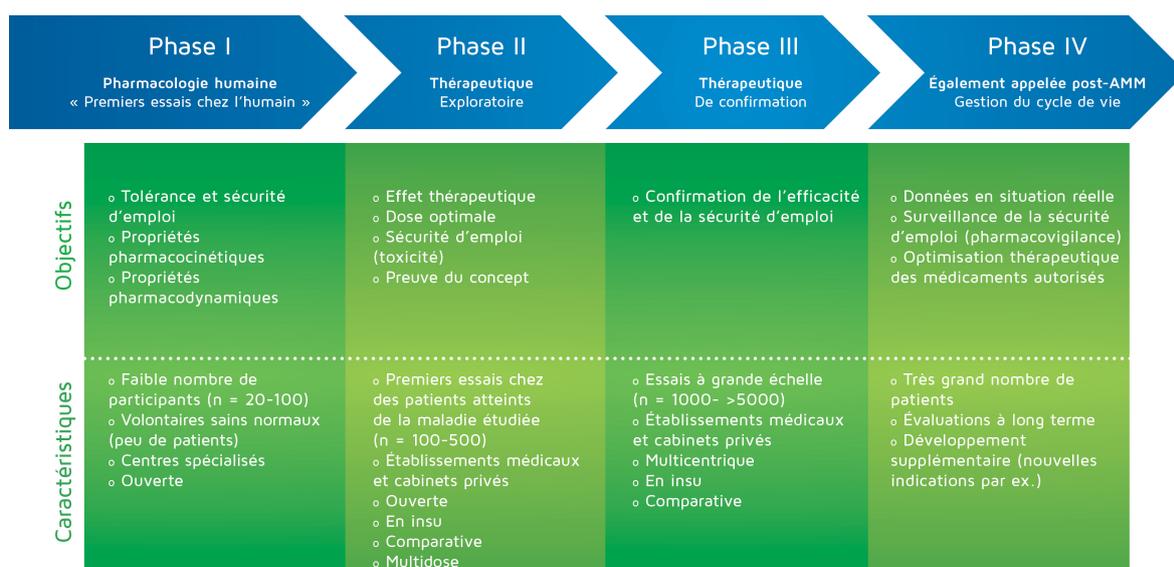


Figure 2 – Les différentes phases d'un développement clinique d'après l'académie européenne des patients (EUPATI)

La phase I est la phase pendant laquelle la solution thérapeutique est administrée pour la première fois à l'être humain. Elle permet d'évaluer sur un faible nombre de participants (une dizaine) les concepts clés de sécurité et tolérance qui devront être remplis afin de passer à la phase suivante.

La phase II, régulièrement subdivisée en pratique en phase IIa et IIb, évalue principalement des objectifs d'efficacité et de dose optimale. Elle est réalisée sur une centaine de participants. Pour passer à la phase suivante, la preuve d'efficacité thérapeutique doit être faite, c'est-à-dire que

le produit doit atteindre correctement sa cible, posséder l'effet thérapeutique désiré et ne pas poser de problèmes sécuritaires majeurs.

La phase III quant à elle permet de confirmer l'efficacité et la sécurité du produit dans des conditions quasi normales d'utilisation auprès d'une population conséquente de l'ordre du millier. Si le produit démontre une efficacité et une balance bénéfice-risque positive, toutefois relative à la pathologie concernée, la demande d'autorisation de mise sur le marché pourra être déposée auprès des autorités de santé des pays souhaités.

En réalité, pour le développement d'un médicament, il y a couramment plusieurs études de phase I, II ou III en fonction du plan de développement de la molécule et de ses potentielles applications.

Le processus de recherche clinique est classiquement représenté avec quatre phases même si la dernière, phase IV, se situe après la mise sur le marché. Elle consiste à surveiller les effets indésirables des médicaments dans la population réelle grâce aux différents systèmes de vigilance mis en place.

Le but ultime de l'étape de recherche clinique est donc d'obtenir des données validées permettant la mise sur le marché de la solution évaluée. Toutefois, cet objectif demande de nombreuses démarches réglementaires et donc de bien connaître la législation qui entoure la recherche clinique.

En effet, avant de commencer une recherche, quelle que soit sa phase, il existe des obligations réglementaires. Celles-ci concernent des demandes d'autorisation ou des obligations d'information des différentes autorités garantes de la pertinence de l'essai, de la validité scientifique, de l'éthique ainsi que de la protection des données et des échantillons des personnes qui se conforment à l'essai en question.

En France, les instances les plus importantes en recherche clinique sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et les CPP sous la responsabilité de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH).

Depuis la loi Jardé en 2012, on parle des Recherches Impliquant la Personne Humaine, plus connues sous l'acronyme RIPH (15) ou des recherches hors RIPH (RNIPH). Cette classification reprend l'ancienne législation faisant appel aux recherches biomédicales et recherches en soins courants maintenant classifiées en recherches RIPH de type 1 à 3 selon le niveau de risque encouru par le participant (1 étant la catégorie la plus à risque) ou en recherches hors RIPH. Ces dernières sont des recherches n'impliquant pas la personne humaine mais pouvant par exemple reposer sur des registres ou des données obtenues sur la personne.

1.1.4.3 La recherche clinique hors médicaments

L'ensemble de ce qui a été exposé précédemment l'a été en rapport aux médicaments au sens réglementaire du terme (16). Toutefois, il existe d'autres produits de santé (MTI, PSL, dispositifs médicaux) nécessitant une adaptation des processus établis.

Par exemple, lorsqu'on souhaite évaluer un dispositif médical ou un produit sanguin labile, la classification de la recherche clinique en quatre phases ne se fait plus même s'il est possible de faire des parallèles sur les paramètres à évaluer avant la commercialisation. Le développement de certains produits peut alors faire l'objet de stratégies complètement différentes. Aujourd'hui, un PSL ne nécessite pas d'AMM et n'a pas l'obligation de passer par une phase d'évaluation clinique mais doit simplement être autorisé par l'ANSM. Pour cela, le PSL doit faire l'objet d'un examen par le comité technique d'évaluation des PSL et obtenir un avis favorable permettant son inscription sur une liste publiée au Journal Officiel.

D'autre part, ces produits de santé peuvent être à l'origine de spécificités sur le plan réglementaire. C'est notamment le cas des MTI ayant une procédure d'évaluation de demande d'autorisation de recherche clinique avec des délais supérieurs. Ils passent en effet des traditionnels 60 jours pour un médicament standard à 90 ou 180 jours pour la thérapie cellulaire et 120 jours pour la thérapie génique. Une absence de réponse des autorités dans les délais équivaut à un refus implicite alors qu'une absence de réponse dans les autres cas équivaut à une autorisation (17).

De plus, les recherches cliniques sur les MTI doivent respecter des bonnes pratiques cliniques spécifiques à leur statut en plus des BPC applicables à tous. En effet, ces produits sont complexes et posent des problématiques propres à leurs caractéristiques nécessitant alors des points d'attention particuliers pour les recherches cliniques les concernant. Le fait qu'ils aient une durée de vie courte, par exemple, demande de prévoir une logistique particulière permettant l'administration rapide du produit en toute sécurité (18).

Il existe aussi de nombreuses lignes directrices pour le développement de ces produits innovants, on peut par exemple en citer une applicable aux MTI-PP de thérapie génique : « *Guideline on Quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells* » qui rappelle que les essais cliniques sur ce type de produit se

doivent d'évaluer si la réponse observée est attribuable à la transduction du gène, de la cellule ou des deux (19).

Finalement, la recherche clinique est une étape indispensable, hautement règlementée, et réalisée sur l'être humain, toujours consentant et informé, en vue d'évaluer la sécurité et l'efficacité du candidat médicament. Elle est surveillée par les autorités au vu des risques encourus par les participants et de la finalité de telles études souhaitant mettre à disposition un produit à l'ensemble de la population.

1.2 La médecine transfusionnelle

1.2.1 Définitions et principes de base

La médecine transfusionnelle qui nous intéresse ici est actuellement définie sur le site de l'Établissement français du sang comme une discipline médicale centrée sur la transfusion sanguine, la compatibilité et la préparation des produits sanguins (20).

À l'aube de la création de l'EFS, on la définissait comme intégrant les connaissances médicales, scientifiques et techniques pour les activités de recrutement, prélèvement, qualification, préparation, conservation et utilisation appropriée de ces produits sanguins mais également les sciences sociales afin de comprendre la psychologie des donneurs (21).

C'est une discipline qui se rapproche de l'hématologie et de l'immunologie. La première est, selon le CNRTL (Centre National des Ressources Textuelles et Lexicales), une science qui a pour but l'étude du sang, de tous ses composants et de leurs altérations pathologiques et la seconde, une branche de la médecine qui étudie les réactions immunitaires de l'organisme et en tire des applications d'ordre prophylactique et thérapeutique. D'autres disciplines sont également impliquées en médecine transfusionnelle, on peut citer la microbiologie, la biochimie, la génétique, l'épidémiologie, la médecine régénérative ou encore la médecine de transplantation.

En France, les activités de transfusion sanguine, de la collecte à la délivrance, sont opérées par l'Établissement français du sang et le CTSA. Elles sont réalisées dans le respect des Bonnes Pratiques Transfusionnelles (BPT) mises à jour le 10 juillet 2018 et prévues à l'article L.1222-12 du Code de Santé Publique.

De plus, les bases éthiques de l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de ses dérivés sont fixées en France depuis la loi n° 52-854 du 21 juillet 1952 dite loi Aujaleu (22).

On parle de nos jours de don éthique, c'est-à-dire un don de sang bénévole, volontaire, anonyme et non rémunéré. Il existe différents types de dons (décrits en annexe 3).

Comme on le verra dans le second chapitre de cette thèse, ce modèle nécessitant l'implication des donneurs de sang pourrait être amené à évoluer dans le futur grâce au développement de nouveaux produits comme les produits sanguins labiles de culture.

1.2.2 Les produits disponibles

La transfusion sanguine est toujours à l'heure actuelle une thérapeutique indispensable, souvent utilisée en combinaison avec les autres thérapeutiques nécessaires à la pathologie principale dont souffre le patient.

Elle consiste à administrer un des composants du sang sous la forme de ce qu'on appelle un produit sanguin labile. La liste des produits autorisés est publiée au Journal Officiel dans la décision du 4 juin 2020 (5). Trois grands types de PSL sont délivrés aux patients : les concentrés de globules rouges, les concentrés de plaquettes et le plasma (tableau 1).

Le plasma, une fois fractionné, peut aussi être à l'origine des médicaments dérivés du sang fabriqués par l'industrie pharmaceutique à partir de plasma collecté par l'EFS ou bien par ingénierie. Ces produits peuvent être du plasma atténué par solvant détergent, de l'albumine, des immunoglobulines, des facteurs de coagulation ou des colles chirurgicales par exemple.

Ils ont généralement une stabilité plus longue et sont délivrés par la pharmacie, alors que les PSL sont délivrés par un établissement de transfusion sanguine.

	Concentrés de globules rouges	Concentrés de plaquettes	Plasma
Forme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Culot de globules rouges 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mélange de concentré plaquettaire ▪ Concentré de plaquettes d'aphérèse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasma congelé ▪ Plasma lyophilisé (uniquement CTSA)
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conservation au frais 42 jours après leur préparation (entre 2°C et 6°C) ▪ Transfusion sans délai une fois délivré ▪ Peuvent subir plusieurs opérations avant d'être attribué à un patient (déplasmatisation, irradiation, congélation) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inactivation des pathogènes par amotosalen ▪ Conservation 7 jours à température ambiante (22°C ± 2°C) sous agitation permanente ▪ Administration immédiate après la délivrance ▪ Peuvent subir plusieurs opérations avant d'être attribué à un patient (déplasmatisation, cryoconservation) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traité par amotosalen ou sécurisé par quarantaine ▪ Conservation congelé (< 25°C) dans la limite d'un an ▪ Délivré décongelé, il doit alors être administré dans les 6 heures suivant sa décongélation s'il est conservé à température ambiante ou dans les 24 heures s'il est conservé au frais (entre 2°C et 6°C).
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anémie importante, d'origine médicale ou chirurgicale ▪ Seuils transfusionnels adaptés à la pathologie selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (23) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention ou traitement des hémorragies des patients thrombopéniques ▪ Seuils transfusionnels proposés par la HAS (24) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémorragies ▪ Risque de CIVD (coagulopathie intravasculaire disséminée) ▪ Déficit de certains facteurs de coagulation

Tableau 1 - Tableau simplifié des caractéristiques des trois types de produits sanguins labiles

1.2.3 Déjà une médecine de précision ?

La médecine transfusionnelle se rapproche fortement du concept de médecine personnalisée pour laquelle un intérêt est porté depuis quelques années. Toutefois, ce concept n'est pas nouveau car le but de la médecine clinique a toujours été de prendre en compte l'environnement complet du patient pour le traiter correctement.

Il y a quelques années, le règne des blockbusters permettait de soigner un grand nombre de personnes avec une seule molécule. Depuis, la médecine s'est tournée vers une personnalisation des thérapies. Cela peut être expliqué par l'épuisement de la possibilité de faire des *first-in-class* dans des pathologies permettant de traiter un grand nombre de patients amenant un besoin pour l'industrie pharmaceutique de se renouveler ou bien grâce à l'amélioration des techniques notamment en génétique.

Si le terme médecine personnalisée reste sujet à débat sur sa signification, on peut y trouver des termes similaires tels que celui de médecine de précision. Indépendamment du terme utilisé, l'idée générale est de guider le diagnostic et le traitement en se basant sur les l'environnement complet de la personne, y compris ses caractéristiques génétiques et moléculaires (25), tel que cela a été illustré dans la figure 3 (26).

En réalité, la médecine personnalisée a surtout fait un bond dans le domaine de l'oncologie avec l'avènement des thérapies ciblées et de leurs diagnostics compagnons basés sur des biomarqueurs prédictifs (27). Pour cela, la discipline de pharmacogénomique a permis de faire des avancées importantes en identifiant des gènes ayant une influence sur la prise en charge pharmacologique du patient. On peut maintenant donner plusieurs exemples de traitement auxquels sont associées des recommandations particulières. Dans un domaine autre que l'oncologie, on peut par exemple citer l'Abacavir, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse indiqué dans les cas de VIH, pour lequel la détection de l'allèle HLA-B*5701 est désormais préalable au traitement (28).

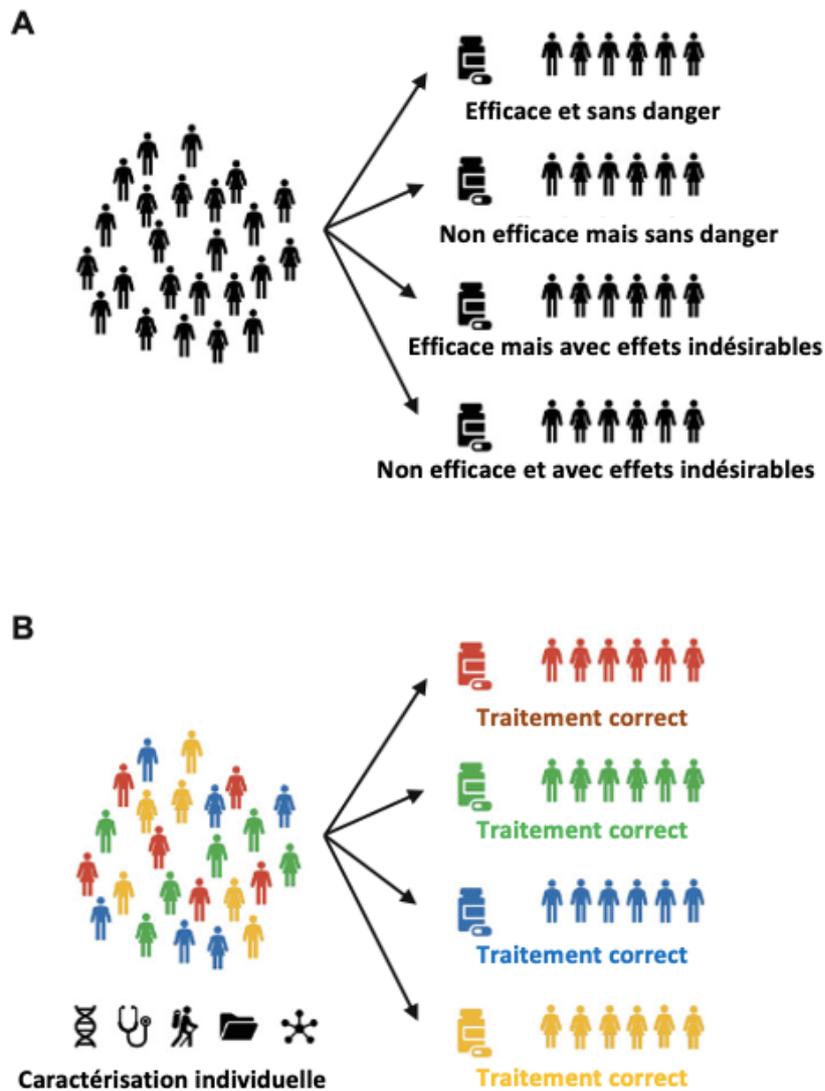


Figure 3 - Principe de la médecine personnalisée (27)

Enfin, on pourrait résumer la médecine personnalisée à la délivrance du bon traitement à la bonne personne au bon moment. Et c'est exactement ce qui est réalisé en médecine transfusionnelle. Les établissements de transfusion sanguine ont de nombreuses missions dont notamment la mission importante de délivrer un produit sanguin dans le respect de la compatibilité entre le produit et le receveur afin d'assurer la sécurité transfusionnelle.

Lorsqu'un produit sanguin doit être administré à un patient, la règle est de délivrer « le bon produit, au bon moment, pour le bon patient ». Il faut alors s'assurer de la compatibilité des phénotypes du groupe sanguin du patient et de la poche. Cela passera entre autres par des analyses immuno-hématologiques permettent de déterminer le groupe sanguin du patient.

1.2.4 La compatibilité en transfusion

Les groupes sanguins se répartissent en systèmes dont chacun constitue un ensemble d'antigènes allotypiques sur la membrane du globule rouge. En août 2019, l'ISBT (International Society of Blood Transfusion) recensait au moins 300 antigènes répartis en 38 systèmes (29). Les systèmes les plus connus sont le système de groupe sanguin ABO qui détermine si le patient est A, B, AB ou O ; le système RH qui détermine un phénotype RH+ ou RH- et le système KEL qui détermine un phénotype KEL+ ou KEL- (30).

		A	B	AB	O
Antigène présent		A	B	A et B	Aucun
Anticorps présent		Anti-B	Anti-A	Aucun	Anti-A et B
Fréquence dans la population française	RH+	37 %	9 %	3 %	36 %
	RH-	7 %	1 %	1 %	6 %

Tableau 2 - Répartition des groupes sanguins en France d'après l'EFS (31)

Les hématies représentent une situation spécifique dans l'organisme puisque si l'antigène représentant le phénotype n'est pas présent alors les anticorps contre cet antigène sont naturellement présents. Donc, comme le groupe sanguin dépend de la présence d'un antigène, si par exemple le patient a les antigènes pour un phénotype A, il aura alors les anticorps correspondant aux antigènes du phénotype B (tableau 2).

Ainsi, la transfusion d'un sang d'un groupe A à un patient d'un groupe B engendre non seulement un risque d'allo-immunisation mais aussi une réaction immunitaire nocive pour le patient puisque source d'hémolyse intravasculaire (les anticorps anti-A présents chez le patient de phénotype B vont attaquer et détruire les globules rouges avec l'antigène A rendant de ce fait la transfusion non seulement inefficace mais aussi toxique).

Le principe de la sécurité transfusionnelle est donc de respecter les règles de compatibilité transfusionnelle en évitant la rencontre d'un antigène de la poche de CGR avec son anticorps naturel présent dans le plasma du patient. Au contraire, lors de la transfusion de plasma, le problème immunologique est inversé puisque c'est celui-ci qui risque d'amener des anticorps dirigés contre les antigènes des hématies du patient (figure 4).

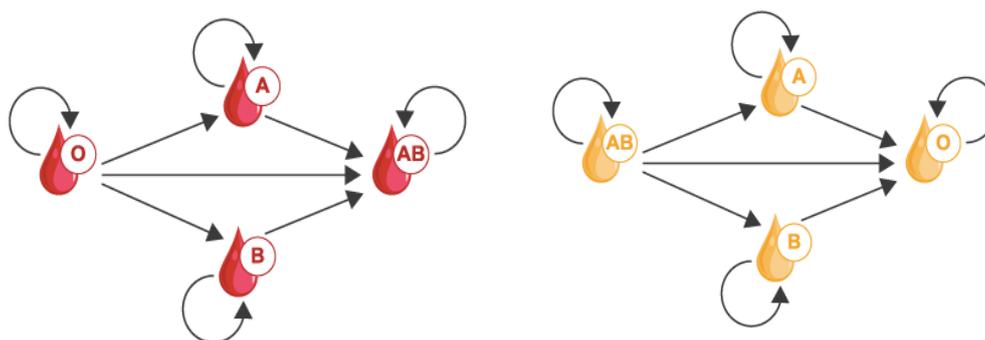


Figure 4 - Règles de compatibilité pour la transfusion (à gauche pour les globules rouges et à droite pour le plasma)

Cette logique de compatibilité avec le système ABO peut se superposer pour les autres systèmes des groupes sanguins connus. Les analyses immuno-hématologiques préalables à toute transfusion revêtent donc une importance pour la délivrance des produits sanguins. Celles-ci font l'objet de recommandations éditées par la HAS propres à chacun des produits sanguins labiles concernés. Pour exemple, plusieurs analyses peuvent être nécessaires avant une transfusion de globules rouges (23).

Dès lors que l'indication d'une transfusion est posée ou que le diagnostic est associé à une probabilité élevée de nécessité de transfusion, on réalise un phénotype de base qui est une analyse correspondant à la détermination des groupes ABO-RH1 et KEL1.

La détermination d'un groupe sanguin doit dans certaines situations être plus complète, on parle alors de réalisation de phénotype étendu ou phénotype élargi. Selon la HAS, il est « recommandé de prescrire l'examen phénotype étendu à titre systématique chez les patients dont le diagnostic impose des transfusions itératives, notamment hémoglobinopathies, hémopathies malignes, myélodysplasies ». L'analyse comprendra alors la détermination des antigènes FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3 et MNS4. Quant à lui, le phénotype élargi sera réalisé chez les patients porteurs d'un anticorps dirigé contre un antigène de groupe sanguin autre que RH1 à 5 et KEL1 tel que VEL, pour confirmer la spécificité et la nature allo-immune de l'anticorps. Ces deux derniers examens de phénotypes sont donc plus fréquents chez les patients polytransfusés à risque élevé d'allo-immunisation.

Grâce au résultat de ces analyses et à l'éventuel historique transfusionnel du patient, la délivrance nominative pourra être réalisée avec succès et la traçabilité sera assurée avec le système d'information dédié.

1.2.5 L'hématopoïèse

Comme on l'a vu ci-dessus, la médecine transfusionnelle repose sur les produits sanguins et donc *in fine* sur les cellules sanguines. Mais d'où viennent ces cellules ? Et pourquoi est-il intéressant de connaître la voie de formation de celles-ci ?

Lorsqu'on parle traitement, on parle pathologie sous-jacente et on insinue déséquilibre d'un processus physiologique. Les traitements reposent donc sur la connaissance de l'origine de la pathologie et du processus physiologique impliqué. Le développement d'une innovation en santé est alors lié à l'ensemble des connaissances physiologiques et pathologiques.

Les lignées sanguines prennent leur origine avec l'hématopoïèse. C'est un processus physiologique permanent, sous le contrôle de facteurs de croissance et diverses molécules, permettant de renouveler le pool de cellules sanguines de manière régulière à partir des cellules souches de la moelle osseuse (figure 5) (31). Les cellules souches pluripotentes donnent naissance à deux grandes lignées cellulaires : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde, qui seront à la base de l'ensemble des cellules sanguines différenciées.

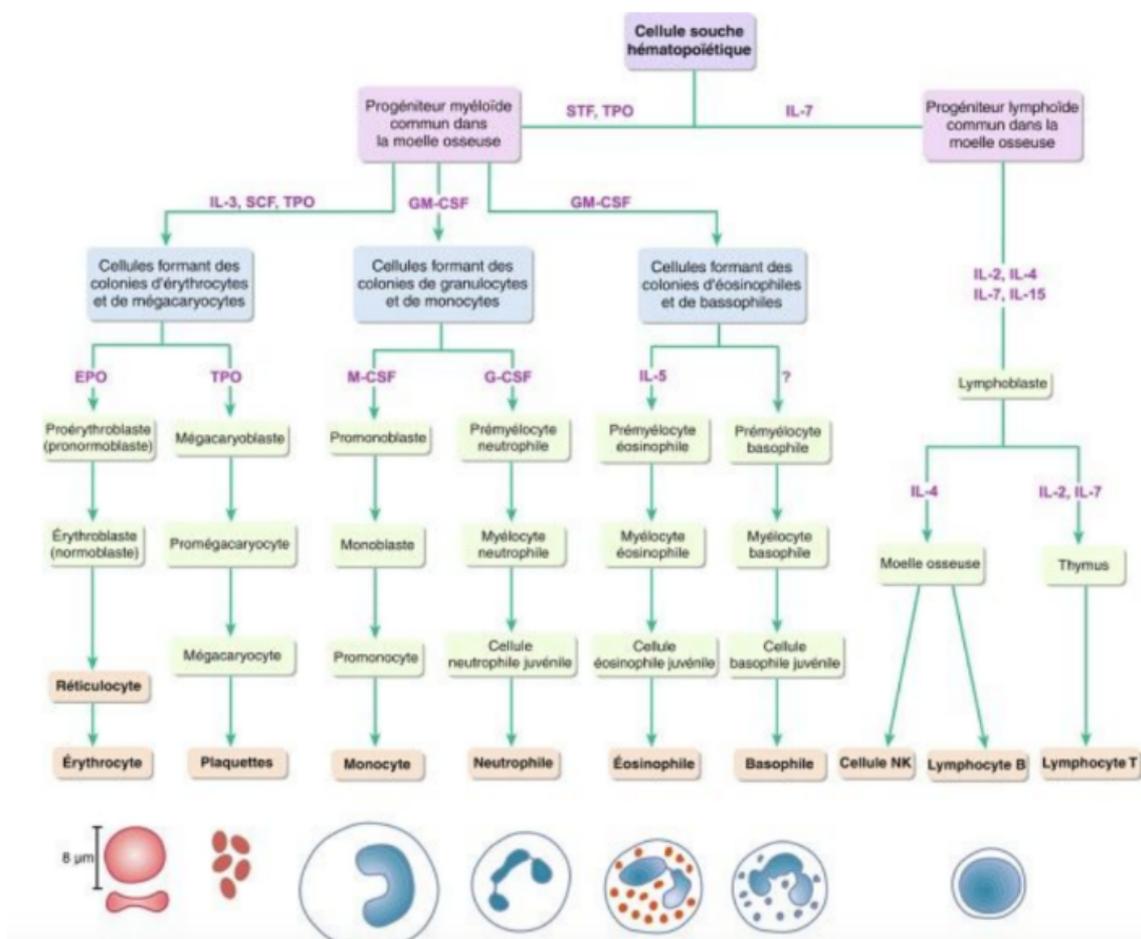


Figure 5 - Le processus d'hématopoïèse simplifié (32)

Pour entrer plus en détails, l'hématopoïèse peut être subdivisée en trois sous-processus représentant les trois lignées sanguines : l'érythropoïèse pour les globules rouges également appelés hématies ou érythrocytes, la leucopoïèse pour les globules blancs ou leucocytes et la thrombopoïèse pour les plaquettes ou thrombocytes.

La formation des érythrocytes débute par la synthèse de cellules progénitrices myéloïdes. Celles-ci, sous l'influence principale de trois facteurs (l'interleukine 3 —IL-3, le facteur des cellules souches —SCF et la thrombopoïétine —TPO) aboutissent à des cellules formant colonies d'érythrocytes (CFC-E). L'hormone érythropoïétine (EPO) sécrétée par les reins, principale régulatrice de l'érythropoïèse, et quelques autres facteurs permettent ensuite de passer aux précurseurs nommés proérythroblastes. Par divisions successives, ces cellules passent ensuite par plusieurs stades en acquérant différentes fonctions telles que la synthèse d'hémoglobine (érythroblastes basophiles, érythroblastes polychromatiques et érythroblastes orthochromatiques). Enfin, ils perdent leur noyau et deviennent des réticulocytes circulants qui, après un ou deux jours de maturation, deviendront des érythrocytes matures. Ils auront alors perdu leur capacité de synthèse d'hémoglobine pour les 120 jours restant avant leur destruction.

Les thrombocytes sont issus de la même voie de départ que les érythrocytes, c'est-à-dire, des progéniteurs myéloïdes communs puis des cellules formant colonies d'érythrocytes et de mégacaryocytes. C'est ensuite sous l'influence de la TPO que ces cellules murissent en mégacaryoblastes puis promégacaryocytes et mégacaryocytes. Les plaquettes sont alors formées à partir du cytoplasme de ces cellules, toujours sous la régulation de la TPO.

Dernièrement, les leucocytes posent une plus grande diversité. Ils sont obtenus par les deux lignées myéloïde et lymphoïde.

D'une part, les cellules progénitrices myéloïdes, sous l'influence du facteur stimulant les cellules granulocytaires-macrophages (GM-CSF), se développent en cellules formant colonies de granulocytes et monocytes. Puis sous l'influence de leur facteur de croissance respectif (M-CSF et G-CSF), ces cellules deviennent des myéloblastes et monoblastes. Les monoblastes donnent lieu à des promonocytes puis monocytes matures. Les myéloblastes, eux, passent ensuite par divers stades (promyélocytes neutrophiles, myélocytes et métamyélocytes) avant de devenir un neutrophile mature. Les éosinophiles et basophiles suivent la même voie de développement que les neutrophiles à l'exception qu'ils sont issus de cellules formant colonies d'éosinophiles et basophiles eux-mêmes issus des cellules progénitrices myéloïdes.

Les lymphocytes sont quant à eux obtenus grâce aux progéniteurs lymphoïdes qui se sont développés à partir des cellules souches hématopoïétiques sous l'influence de l'interleukine 7. Ces progéniteurs lymphoïdes communs murissent ensuite en lymphoblastes puis en prolymphocytes et lymphocytes. Puis, ils deviendront en fonction de leur zone de migration des lymphocytes T s'ils atteignent le thymus et des lymphocytes B et NK (Natural Killer) s'ils atteignent la moelle osseuse.

La connaissance plus précise de tous les mécanismes de régulation de la formation de ces cellules pourra être à l'origine d'innovations comme on l'a vu dans la définition de la recherche fondamentale. Ces innovations identifiées et vérifiées, elles pourront être évaluées dans une étape de recherche clinique puis, en cas de validation, être rendues accessibles sur le marché pour servir les disciplines d'hématologie et médecine transfusionnelle.

2 Quelles sont les innovations en hématologie et médecine transfusionnelle ?

Nous connaissons le processus de développement d'un produit de santé, nous savons ce qu'est la médecine transfusionnelle et avons revu le concept physiologique clé d'hématopoïèse qui est à l'origine de cette spécialité.

Nous pouvons maintenant nous attarder sur les innovations en hématologie et médecine transfusionnelle. Mais qu'est-ce qu'une innovation ? Une innovation c'est une invention apportant une nouveauté en ayant un impact économique sur le marché sur laquelle elle se trouve. Ce chapitre nous permettra donc de citer quelques innovations intéressantes à différentes étapes de recherche, en se concentrant particulièrement sur deux produits avec un intérêt thérapeutique fort, et dans un dernier temps, de s'intéresser à cet impact économique.

2.1 Physiopathologie et innovations

Il est possible de résumer la médecine transfusionnelle au besoin de suppléer à une perte en cellules sanguines à la suite d'une pathologie d'ordre hématologique. Classifier ces pathologies est un exercice difficile. Dans un but de simplification et d'intérêt, seules quelques unes seront abordées ici afin d'avoir un panorama sur les innovations ayant cours actuellement dans ce domaine.

De manière générale, les pathologies hématologiques, pouvant être génétiques ou acquises, sont classées selon leur caractère bénin ou malin ainsi que leur origine périphérique ou centrale. Une origine périphérique prend souvent sa cause dans une hémorragie ou un syndrome de lyse des cellules sanguines. A l'inverse, une origine centrale sera due à une insuffisance de production ou au contraire à une hyperproduction des lignées hématopoïétiques.

La plus fréquente des pathologies hématologiques est l'anémie. Il s'agit d'une baisse du taux d'hémoglobine dans le sang qui peut avoir plusieurs origines.

En cas de cause hémolytique, la lyse des globules rouges peut avoir une origine périphérique qu'elle soit immunologique ou médicamenteuse ou bien une origine centrale plus grave associée à une maladie génétique. Par exemple, une anémie hémolytique peut survenir dans la maladie de Minkowski-Chauffard autrement appelée sphérocytose héréditaire ou dans les cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une anémie carencielle par manque de fer, de vitamine B12 ou de vitamine B9. La première ligne de traitement consiste alors en une supplémentation de l'élément manquant. Cela peut se faire par l'alimentation ou par la prise de médicaments.

Pour les carences martiales, le plus connu en France est le comprimé de Tardyferon[®] qui apporte du fer ferreux au patient. Il existe d'autres spécialités pouvant être de différentes formes pharmaceutiques ou adaptées à des populations particulières. Parmi ces thérapeutiques, le produit Accrufer (ou Ferracru[®]) de Norgine se distingue de par son mécanisme d'action. Il est actuellement dans le processus de mise sur le marché après avoir terminé ses essais cliniques en fin d'année 2019. L'innovation réside dans la formulation du produit puisque le fer n'est pas présent sous forme de fer ferreux mais de fer ferrique associé à trois molécules de mannitol. Cela lui permet d'obtenir une meilleure stabilité jusqu'à la libération du fer (32).

Si l'anémie est importante, une supplémentation ferrique n'est pas suffisante pour la corriger et elle peut nécessiter une transfusion de globules rouges. Ces transfusions sont réalisées selon les seuils de recommandation de la HAS prenant en compte différents facteurs dont la tolérance clinique de l'anémie (23). Aujourd'hui, les poches de globules rouges sont issues de donneurs mais de nombreuses recherches sont entreprises afin de tenter de s'en affranchir. Toutefois, cette recherche de nouveaux produits sanguins labiles ne se limite pas aux poches de concentrés globulaires. Elle s'applique à l'ensemble des produits sanguins labiles et peut évaluer les pratiques professionnelles et dispositifs de diagnostic associés ou des innovations thérapeutiques tels que les substituts sanguins. Le chapitre 2.3 reviendra plus en détail sur ce dernier point. Il se développe aussi des procédés de transfusions basés sur d'autres produits que les poches d'utilisation courante (CGR, plaquettes). On peut citer les transfusions de mélanges de concentrés de granulocytes issus de sang total (MCGST) (33) ; ou les transfusions de sang total avec l'exemple de la recherche clinique STORHM actuellement en cours d'élaboration en France qui compare le sang total à la stratégie basée sur les ratio pour la prise en charge des hémorragies massives d'origine traumatique (34). On peut aussi mentionner les innovations en lien avec la forme de stockage du produit avec par exemple l'évaluation de plaquettes lyophilisées (35), produit qui existe déjà pour les armées, ou les innovations liées à la sécurité transfusionnelle tels que les procédés d'atténuation des pathogènes déjà fonctionnels pour les plaquettes mais encore en cours d'évaluation pour les concentrés de globules rouges (36).

Parmi les autres causes de pathologies hématologiques d'origine centrale, on retrouve les hémoglobinopathies. Celles-ci sont comme leur nom l'indique des pathologies liées à l'hémoglobine. Il peut s'agir d'une synthèse en quantité anormale, ce qu'on appelle les

thalassémies, ou d'un défaut dans la synthèse de la structure amenant à une malformation de la protéine dont la plus connue est la drépanocytose (37).

A elles seules, ces deux pathologies représentent de nombreuses recherches. En mars 2020, le site clinicaltrials.gov recense 410 études en cours de réalisation sur les hémoglobinopathies et 966 tous stades d'avancement confondus.

Elles bénéficient d'innovations variées. Par exemple, la spécialité Reblozyl® a été approuvée en novembre 2019 aux USA pour traiter les anémies chez les patients β -thalassémiques nécessitant des transfusions régulières. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante permettant la maturation érythrocytaire en se liant aux ligands des récepteurs TGF- β (38).

D'autre part, un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine a été développé et approuvé aux États-Unis en novembre 2019 pour le traitement de la drépanocytose sous le nom de spécialité Oxbryta® (nom générique : voxelotor) (39). On peut aussi citer un nouveau traitement pour diminuer la douleur lors des crises drépanocytaires avec la spécialité Adakveo® qui est une protéine se liant aux sélectines P qui jouent un rôle dans la crise vaso-occlusive du patient drépanocyttaire (40).

Mais ces pathologies peuvent aussi être l'application de progrès technologiques récents en thérapie génique, que ce soit avec le développement toujours plus intéressant des vecteurs de thérapie génique ou avec les technologies CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), TALEN (*Transcription-Activator-Like Effector Nucleases*) et ZFN (*Zinc-Finger Nucleases*) qui permettent une édition du génome ciblée (41).

Parmi les pathologies hématologiques, il est également important de citer les pathologies de l'hémostase qui peuvent être acquises comme le syndrome de coagulation intravasculaire disséminé (CIVD), ou héréditaires tels que la maladie de Willebrand et l'hémophilie.

En mars 2020, quatre médicaments avec une indication hémophilie A ou hémophilie B font partie du programme PRIME. C'est un programme européen visant au développement de médicaments pour des besoins médicaux non satisfaits (42). Ces quatre médicaments sont actuellement en phase de recherche non clinique et recherche clinique exploratoire selon la liste disponible sur leur site. Ce sont des thérapies géniques avec un vecteur de type adénovirus et contenant un gène particulier codant pour les facteurs VIII et IX de la coagulation.

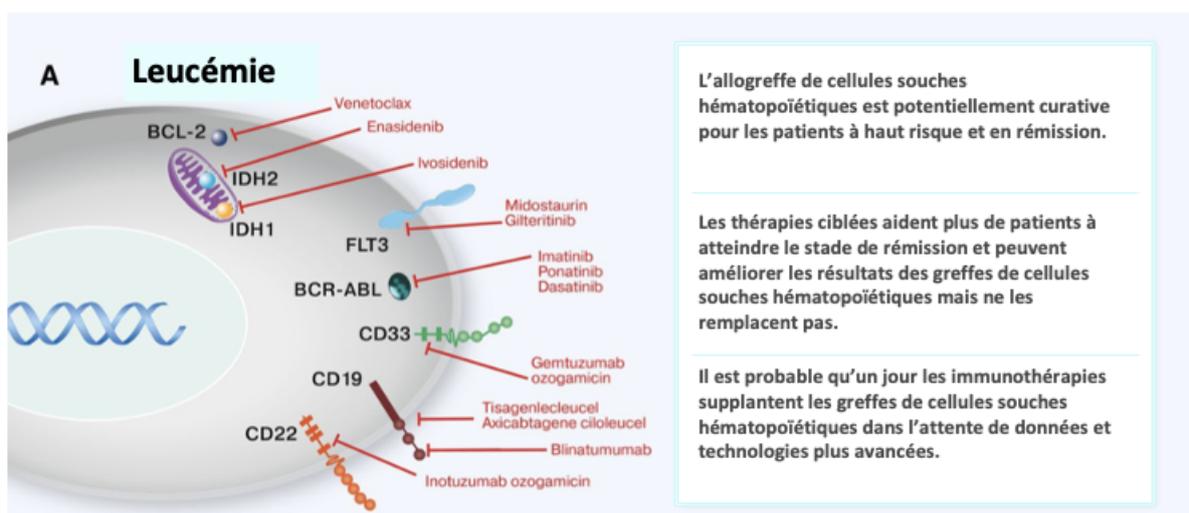
Autres pathologies hématologiques, les syndromes myélodysplasiques, thrombopénies et pathologies apparentées d'origine centrale, périphérique ou médicamenteuse.

Comme il a été présenté précédemment, il existe de nombreux facteurs de croissance hématopoïétiques qui sont indispensables au développement des lignées cellulaires sanguines.

En thérapeutique, l'apport de ces facteurs permet, entre autres, de relancer une synthèse dans le cadre de pathologies dysplasiques. Dès 1991, la FDA autorisait un premier facteur recombinant humain G-CSF (43). Depuis, les recherches sont toujours en cours afin de proposer un nombre toujours plus important de cytokines et facteurs de croissance avec de meilleurs profils de sécurité et d'efficacité. Par exemple, une équipe chinoise évaluait en 2019 une nouvelle thrombopoïétine recombinante : rhTPO en comparaison aux spécialités déjà sur le marché que sont le romiplostim et l'eltrombopag (44).

A l'opposé de ces syndromes représentant une diminution de la synthèse, on retrouve l'ensemble des pathologies de prolifération anormale : les syndromes myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique, polyglobulie de Vaquez), les syndromes lymphoprolifératifs (leucémie lymphoïde chronique, syndrome mononucléosique, lymphome), les myélomes (myélome multiple, maladie de Waldenstrom) et les leucémies aiguës (lymphoblastiques ou myéloblastiques). Ce sont pour beaucoup des cancers hématologiques pour lesquels les recherches sont nombreuses.

Une équipe américaine étudiait en février 2020 la place de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques face aux molécules actuellement disponibles aux États-Unis (figure 6) (45). Comme on peut le voir, il y a de nombreuses cibles moléculaires possibles ce qui explique cette recherche florissante. Parmi celles-ci, le récepteur CD-19 représente la cible des premiers CAR-T cells, innovation majeure et en perpétuelle amélioration que j'exposerai plus en détail dans le sous-chapitre suivant.



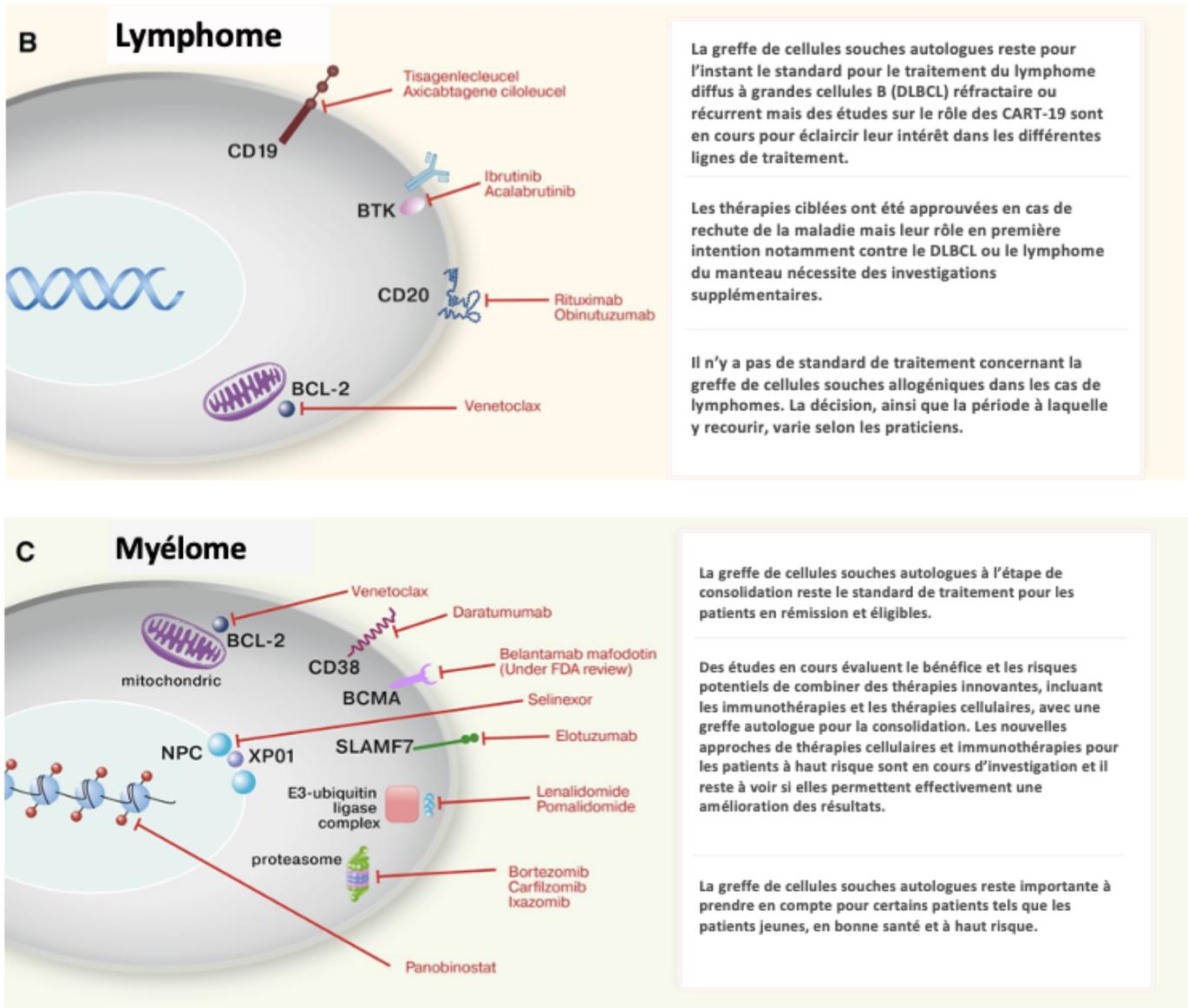


Figure 6 - Panorama des thérapies cellulaires et ciblées approuvées par la FDA pour les leucémies, lymphomes et myélomes traduit d'après (46)

Ceci est un panorama non exhaustif sur les thérapies proposées dans les pathologies hématologiques. D'autres innovations auraient pu être abordées telles que les nanoparticules, les cellules programmables, les vaccins à base d'ADN ou les virus oncolytiques. De même, d'autres pathologies auraient pu être abordées comme l'hémochromatose ou le purpura thrombopénique. C'est un domaine extrêmement vaste qui, pour être compris et étudié de manière complète, nécessite de se spécialiser sur une pathologie en particulier.

2.2 Les CAR-T cells

Aujourd'hui, il est impossible de parler innovation en hématologie et médecine transfusionnelle sans discuter des CAR-T cells. Dans un chapitre précédent, il était évoqué en quoi la médecine transfusionnelle pouvait être considérée comme une pionnière de la médecine personnalisée. Depuis, de nombreuses innovations ont vu le jour en se basant sur ce concept d'individualisation du traitement pour un patient donné. L'exemple le plus parlant en hématologie sont ces CAR-T cells autrement appelés lymphocytes T génétiquement modifiés portant un récepteur antigénique chimérique.

Ils constituent un médicament de thérapie innovante en thérapie génique avec un grand potentiel dans le traitement des hémopathies malignes. Plusieurs études cliniques opérées sur différents sites dans le monde remontent des résultats comparables de rémissions complètes à hauteur de 70 à 90% pour les leucémies lymphoblastiques aiguës (46). En effet, l'administration de ces cellules qui expriment sur leur surface un récepteur particulier permet d'attaquer les cellules cancéreuses en utilisant le propre système immunitaire du patient.

2.2.1 Origine

Carl June est considéré comme le pionnier de la thérapie par CAR-T cells. En effet, le développement sur ce type de cellules commençait à ralentir jusqu'au moment où cette thérapie a pour la première fois été administrée à un enfant lors d'un essai clinique en 2012. La jeune Emily Whitehead, alors âgée de 5 ans, arrivait à court d'options thérapeutiques dans le cadre d'une leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire. Aujourd'hui, après avoir été incluse dans le protocole du Professeur Carl June, elle est toujours en rémission de son cancer pédiatrique (47).

La figure 7 reprend l'historique plus complet du développement de la thérapie par CAR-T cells. Les recherches sur les cellules T ont en fait débuté dès les années 1960 et ont connu de nombreux développements avant d'aboutir à une solution de CAR-T cells qui eux-mêmes évoluent encore aujourd'hui pour toucher des indications différentes (48).

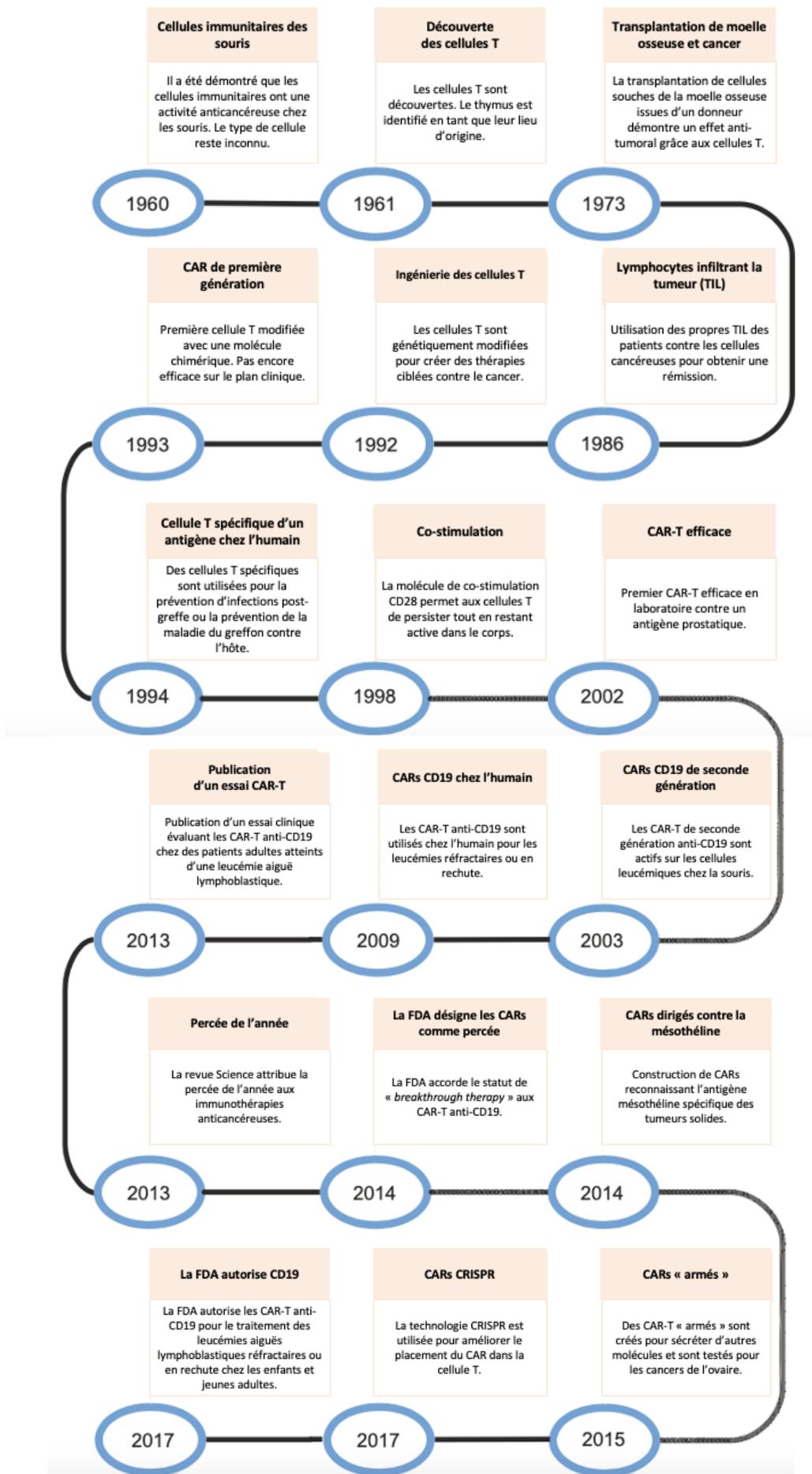


Figure 7 - Historique du développement des CAR-T cells traduit d'après (49)

Lors de ce développement, plusieurs générations de CAR-T cells ont vu le jour en jouant sur la structure de leur récepteur chimérique CAR (figure 8).

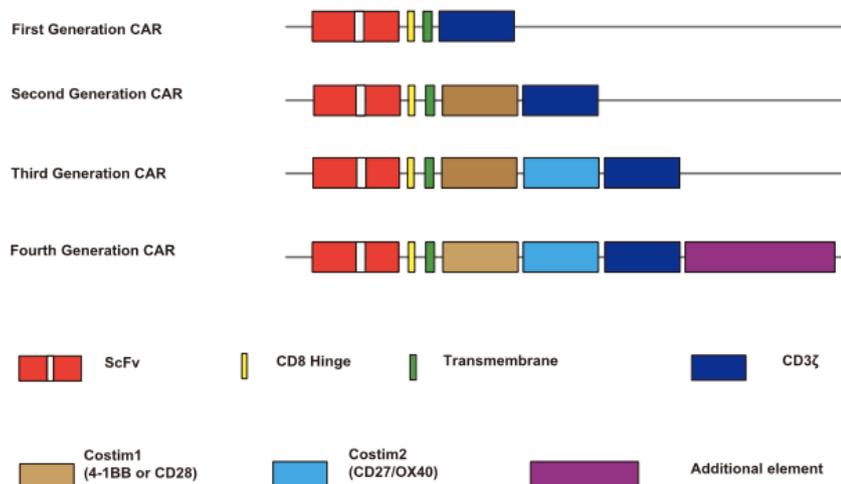


Figure 8 - Structures des quatre générations de CAR-T cells (50)

Dans un premier temps, ce récepteur fut constitué d'une région liant l'antigène sous forme d'une chaîne variable d'immunoglobuline, du domaine transmembranaire d'un récepteur TCR et d'un domaine CD3 interne pour l'activation de la signalisation intracellulaire. Malheureusement, cette première génération démontrait une capacité de prolifération et une survie limitée.

Afin d'améliorer les capacités de prolifération, la seconde génération a vu l'ajout d'un gène codant pour le signal de co-stimulation CD28 ou 4-1BB.

Dans la même optique, la troisième génération consiste en l'ajout d'un ou plusieurs domaines de co-stimulation supplémentaires tels que CD27 ou OX40.

La quatrième génération se démarque avec l'addition d'éléments supplémentaires d'utilités différentes. Par exemple, il peut s'agir d'éléments contrôlant l'activation de la cellule (« *on/off switch* ») permettant d'assurer une meilleure sécurité pour le patient en cas d'effets indésirables ou l'insertion de gènes d'éléments permettant une meilleure efficacité de la thérapie comme les gènes de certaines molécules d'interleukine ayant un impact sur l'environnement tumoral (49).

2.2.2 Les produits autorisés aujourd'hui

En date arrêtée du 1 juillet 2020, deux spécialités à base de CAR-T cells sont autorisées par l'EMA (*European Medicine Agency*) et la FDA. Ces deux thérapies constituent des thérapies autologues à base de CAR-T cells de seconde génération dirigés contre l'antigène CD19 à la surface des cellules cancéreuses (50).

Le premier est le Kymriah® (tisagenlecleucel) du laboratoire Novartis. Il s'agit de la thérapie développée par le Pr. Carl June qui a obtenu une première autorisation par la FDA le 30 août 2017 pour une première indication puis le 1^{er} mai 2018 pour la seconde. Il est disponible dès 2017 en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) en France avant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché par l'EMA le 23 août 2018. Il est aujourd'hui autorisé pour les indications de leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans et pour les lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique des adultes.

Le second est le Yescarta® (axicabtagène ciloleucel) du laboratoire Gilead (Kite Pharma) ayant obtenu son autorisation aux États-Unis le 18 octobre 2017 et en Europe en date du 23 août 2018. Il est autorisé dans le traitement en troisième ligne de deux lymphomes spécifiques : le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B.

Le laboratoire Bristol Myers Squibb ayant récemment racheté Celgene (lui-même ayant racheté Juno Therapeutics) possède deux médicaments CAR-T cells qui ont entamé leur processus de demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe. Il s'agit du lisocabtagène maraleucel (liso-cel) dans l'indication du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute et de l'idécabtagène vicleucel (ide-cel ou bb2121) dans l'indication du myélome multiple (51).

De plus, le KTE-X19 (Kite pharma) est actuellement en cours d'évaluation par l'EMA et la FDA pour une commercialisation espérée aux alentours d'août 2020. Il est déjà disponible sous le régime d'ATU nominative. L'autorisation de mise sur le marché est recherchée dans l'indication des lymphomes du manteau en rechute ou réfractaire. Toutefois, ce CAR-T anti-CD19 fait également l'objet d'investigations pour les indications de leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie lymphoïde chronique (52).

L'indication lymphome du manteau est supportée par les résultats d'un essai clinique nommé ZUMA-2 (NCT02601313). Il s'agit d'un essai clinique multicentrique de phase 2 en ouvert et avec un seul bras de traitement incluant 105 patients adultes atteints d'un lymphome du manteau réfractaire à au moins cinq lignes de traitements précédentes. L'objectif de l'étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du KTE-X19 après une unique infusion. Pour cela, le critère d'évaluation principal est l'incidence des réponses complètes et partielles au traitement sur une période de 24 mois. Les critères d'évaluation secondaire comprennent, de manière non exhaustive, la durée de la rémission, la survie globale, l'incidence des événements indésirables ou encore le taux sanguin de CAR-T anti-CD19 restants (53).

2.2.3 Les limites des CAR-T cells autorisés

Les produits autorisés posent actuellement trois effets indésirables significatifs : le Syndrome de Lyse Tumorale (SLT), le syndrome de relargage cytokinique (CRS) et une toxicité neurologique.

Le SLT peut être dû à la toxicité de la chimiothérapie de conditionnement préalable à l'administration des CAR-T ou à la toxicité directe de ces derniers.

Le CRS est un effet connu depuis les premiers essais du Pr Carl June qui semble être indicatif d'une réponse positive au traitement. Il s'agit d'une complication fréquente dont l'incidence varie entre 50 et 100% et peut inclure des formes graves. Comme son nom l'indique, les taux sériques de certaines cytokines, notamment l'interleukine 6 (IL-6), et de la protéine C-Réactive (CRP) augmentent de façon significative. Il en résulte une fièvre très élevée (41°C) et d'autres symptômes tels que des myalgies, une fatigue, une anorexie ou une hypotension.

Quant à la toxicité neurologique, moins fréquente que le CRS, elle semble apparaître le plus souvent sous forme d'encéphalopathie ou de crises convulsives (54).

Aujourd'hui, outre ces effets indésirables, les CAR-T cells anti-CD19 autorisés posent quelques limites et ouvrent à des perspectives de développement intéressantes.

Premièrement, il s'agit d'une thérapie autologue, c'est-à-dire que les lymphocytes T modifiés ré-administrés au patient proviennent au départ de ce même patient. Cela pose plusieurs soucis :

- Les délais d'obtention peuvent être longs.

Ils sont dépendants de la chaîne logistique associée au protocole de traitement. Aujourd'hui, la plupart des cellules sont modifiées aux États-Unis avant de subir un processus de cryoconservation et d'être renvoyées en Europe. Ces nombreuses étapes retardent l'injection du traitement chez des patients avec des pathologies avancées nécessitant des soins rapides. Il peut donc arriver que le patient ne soit plus éligible ou décédé une fois le traitement prêt.

- La qualité des cellules réinjectées est variable.

Il est légitime de se poser des questions sur la qualité des cellules ré-administrées après un parcours comportant de si nombreuses étapes pouvant altérer leur fonctionnalité. D'autant plus, qu'en France, la perfusion est faite sans connaissance des résultats complets de contrôle qualité (pas d'informations sur le nombre exact de cellules dans le produit par exemple).

D'autre part, le fait que les cellules soient obtenues d'un patient malade peut jouer sur la qualité et le résultat de la thérapie. Il a récemment été démontré que les CAR-T cells obtenus de cellules fatiguées présentaient une activité anticancéreuse plus faible du fait d'une prolifération limitée (55).

- La thérapie n'est pas universelle.

Les CAR-T cells obtenus sont spécifiques du patient pour lesquels les lymphocytes T ont été collectés au départ. C'est intéressant puisque cela permet de limiter les risques immunitaires chez le patient receveur mais cela implique que ces CAR-T ne pourront pas être administrés à une personne différente. De ce fait, les industries du médicament ne portent que peu d'intérêts aux CAR-T cells autologues mais sont plus intéressés par une thérapie allogénique qui permettrait d'avoir des CAR-T universels. De plus, la difficulté de production à grande échelle, notamment limitée par la quantité de lymphocytes T qui peuvent être récupérés sur une personne, renforce le point de vue des industries du médicament.

- Le prix est important.

Ceci est lié à plusieurs faits notamment la relative nouveauté de la thérapie, mais principalement au fait que ce soit une thérapie autologue. Aux États-Unis, Kymriah est vendu au prix de 475 000 dollars avec une obligation de résultat, et Yescarta au prix de 373 000 dollars sans obligation de résultat (56). Cela pose réflexion sur la possibilité d'absorber les coûts pour les systèmes de santé sachant que les résultats sur le long terme ne sont pas encore connus. Dans tous les cas, une minimisation des prix est attendue avec le développement des CAR-T allogéniques et universels.

Deuxièmement, les thérapies actuellement autorisées ne ciblent que l'antigène CD19 présent sur l'ensemble des lymphocytes B. Cela limite les indications de cette thérapie à des cancers hématologiques. Cette cible reste intéressante bien qu'elle impacte aussi bien les cellules saines que malades puisque les soignants savent gérer une aplasie en hospitalisation. Trouver le bon antigène cible reste une des problématiques principales dans le développement des CAR-T cells. Cela sera d'autant plus important avec une indication de tumeur solide car il ne faut pas détruire les tissus sains environnants (57).

D'autre part, cette unicité de cible peut engendrer le phénomène d'échappement tumoral. La pression de sélection appuyée sur la cellule tumorale risque d'entraîner une mutation qui lui permettra d'échapper au mécanisme d'action de la thérapie. Il est alors nécessaire de changer de molécule pour que le traitement soit de nouveau efficace en modifiant le mécanisme d'action. De nombreuses pistes d'amélioration portent sur ce sujet (58).

Enfin, le récepteur CAR reconnaissant l'antigène cible peut également être à l'origine de problèmes d'immunogénicité pouvant apparaître en lien avec sa portion immunoglobuline (59).

2.2.4 Les produits en cours de développement

D'une manière générale, les essais cliniques CAR-T ont fait un bond ces dernières années (figure 9). On observe une allure presque exponentielle du nombre d'essais cliniques pour des CAR-T cells en cours d'évaluation avec un doublement de leur nombre entre 2014 et 2016 (60). En date de mars 2020, le site clinicaltrials.gov compte 494 essais en cours dans le monde dont 36 en Europe et 164 aux États-Unis. Cela démontre bien l'intérêt qui est porté à cette thérapie prometteuse et sujette à de nombreuses pistes d'amélioration.

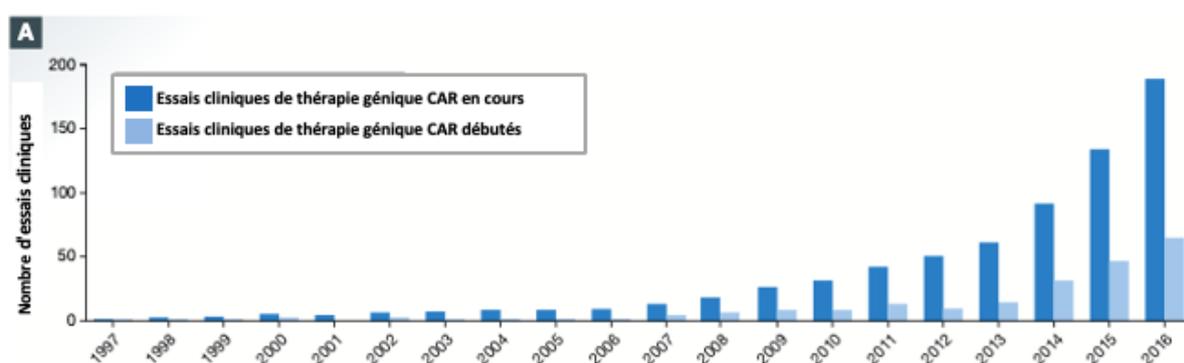


Figure 9 - Évolution du nombre d'essais cliniques CAR-T cells depuis 1997 (61)

Les améliorations en cours de réflexion et d'évaluation visent à répondre aux limites des CAR-T cells exposées précédemment en ayant en ligne de mire une thérapie universelle qui puisse être produite en avance et qui soit adaptable à n'importe quelle pathologie. Pour faire ces CAR-T cells universels, il faut prendre deux aspects en compte : avoir un lymphocyte T universel associé à un récepteur chimérique également universel. On pourra alors parler de thérapie prête à l'emploi adaptable à n'importe quelle situation.

Afin de rendre le lymphocyte T administrable à tous et d'éviter la réaction du greffon contre l'hôte (GvH), il est nécessaire de retirer les gènes endogènes du TCR ou du HLA.

Le CAR-T cell idéal a été décrit comme n'ayant pas de récepteur TCR pour éviter les GvH, avec un système HLA compatible ou absent pour éviter le rejet, une stratégie d'inhibition proche d'un lymphocyte NK et une présence suffisante de lymphocytes T mémoires afin de permettre une réplication et une persistance des cellules après administration (61).

Afin d'obtenir ce résultat, plusieurs techniques de biologie moléculaire sont actuellement utilisées. La première à avoir été développée utilisait les nucléases à doigt de zinc (ZFN). Puis,

les technologies TALEN et CRISPR/Cas 9 ont vu le jour (62). Elles possèdent des mécanismes d'action différents comme l'illustre la figure ci-dessous (figure 10).

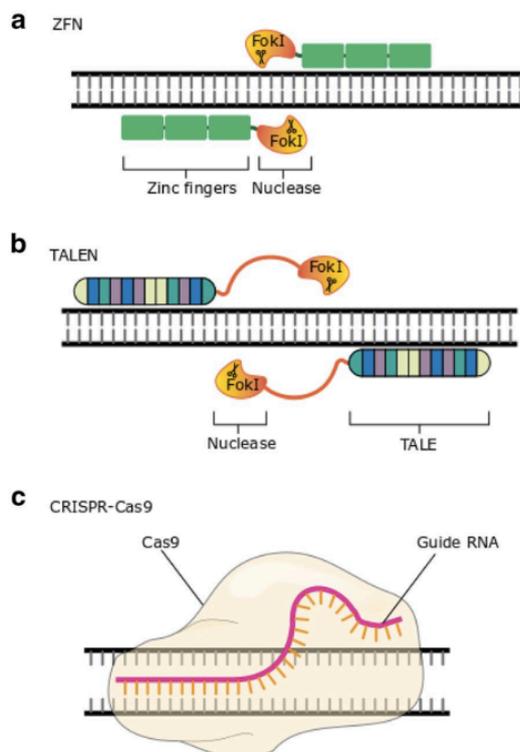


Figure 10 - Les techniques d'édition du génome les plus utilisées pour l'ingénierie des CAR-T cells (63)

En 2015, le premier essai clinique utilisant la technologie TALEN évaluait le produit UCART19 de Cellectis maintenant en co-développement avec Servier et Allogène. Ils se sont servis de cette technologie pour réprimer l'expression des gènes TCR α et CD52 (61). Les résultats préliminaires des phase I présentés en décembre 2018 montrent une efficacité et sécurité comparables aux CAR-T déjà sur le marché (63).

La technologie CRISPR/Cas9 semble maintenant être la technologie privilégiée pour les futurs développements. En effet, elle possède une spécificité supérieure du fait de son mécanisme d'action, est plus facile à manier et coûte moins cher que les technologies ZFN et TALEN. Toutefois, il reste encore des questions sur son applicabilité en cas de production à grande échelle (61).

Il est aussi possible de rendre inactif des gènes supplémentaires. Un bon exemple est le gène PD-1 qui est responsable d'une inhibition de l'activation des lymphocytes T en temps normal. En utilisant les mêmes techniques moléculaires, et notamment la technique CRISPR/Cas 9, il est possible de faire un KO (*Knock-Out*) sur plusieurs gènes simultanément afin d'aboutir à des cellules encore plus performantes (50).

Peu importe la technique moléculaire utilisée, ces thérapies se fondent sur une collecte de lymphocyte T chez des personnes et cela pourrait limiter l'épanouissement industriel de la thérapie. Une solution pourrait venir du développement de CAR-T cells à partir de cellules souches pluripotentes induites qui est en cours d'investigation. Cela aurait l'intérêt de se passer des prélèvements et assurerait une source plus fiable pour la production.

Néanmoins, les risques, notamment oncogènes, ne sont pas totalement connus. Il reste à effectuer des recherches à tous les stades de développement pour s'assurer d'une sécurité suffisante au vu de la balance bénéfice-risque (62).

Rendre un récepteur CAR universel nécessite une autre stratégie. Elle repose sur la dissociation du récepteur classique en deux moitiés.

La première moitié est constituée par le domaine de signalisation intracellulaire, le domaine transmembranaire et un domaine reconnaissant un épitope particulier. Cet épitope qui doit être reconnu fait partie intégrante de la seconde moitié (*switch module*) qui comprend également le domaine de liaison à l'antigène cible (figure 11) (58).

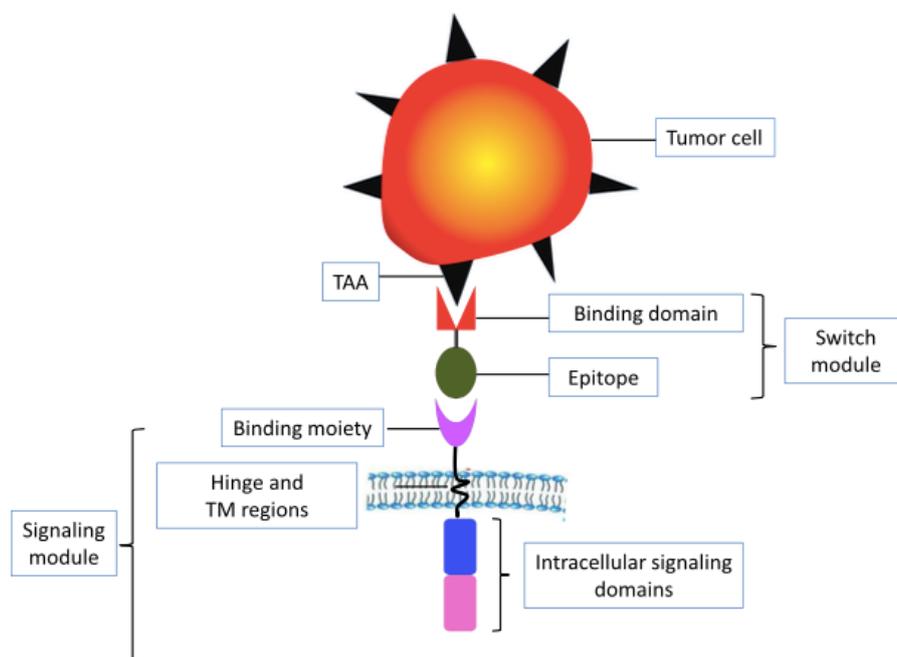


Figure 11 - Schéma d'un récepteur CAR universel (59)

L'universalité du récepteur réside dans le fait de pouvoir adapter les modules switch à la situation. En effet, il est possible de produire la cellule T de manière reproductible et de l'administrer quelle que soit l'indication finale. L'effet thérapeutique ne sera obtenu qu'après la mise en présence de ces cellules modifiées avec les modules switch adaptés. À l'heure

actuelle, il existe différents systèmes se démarquant par leur manière de lier les deux moitiés du récepteur CAR (49).

Les « SUPRA CAR » sont composés d'un récepteur en motif de glissière à leucine sur le lymphocyte T qui reconnaît un motif équivalent sur le module d'adaptation faisant liant entre le lymphocyte et la cellule tumorale (figure 12-A).

Un autre type est nommé les « BBIR CAR ». Pour leur part, l'épitope consiste en un antigène biotinylé qui sera capable de reconnaître de manière sélective l'avidine présente sur le lymphocyte T (figure 12-B).

Enfin, un dernier système repose sur la détection d'un néo-antigène par un fragment d'immunoglobuline correspondant lié au domaine intracellulaire. Ce système comprend les CAR anti-FITC, anti-5B9 et anti-PNE (figure 12-C). Il est important de préciser qu'il s'agit de néo-antigène non présents dans l'organisme humain qui peuvent donc être source d'immunogénicité lors de l'emploi (58).

En adaptant la fréquence et la dose de modules switch administrés au patient, il est possible de moduler l'intensité de la réponse thérapeutique. De même, il est possible d'annuler complètement l'action en administrant des inhibiteurs se liant à l'épitope en cas d'effet indésirable grave.

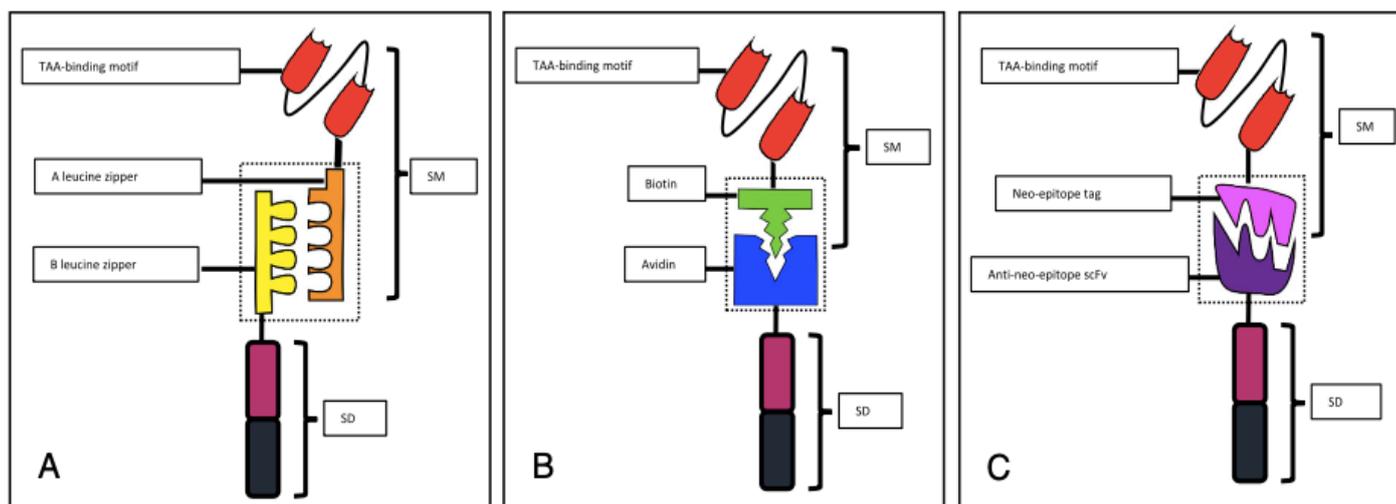


Figure 12 - Les structures possibles des modules adaptables d'un CAR universel (59)

D'autre part, l'intérêt majeur de ces récepteurs CAR adaptables repose sur leur capacité à cibler différents antigènes. On recense actuellement des essais cliniques en cours sur des CAR-T cells anti-CD22, anti-CD30, anti-CD123, anti-FLT3 et anti-BCMA (54). Par exemple, les essais sur des CAR-T cells anti-BCMA ont montré des rémissions chez 60 à 90% des patients atteints

d'un myélome multiple (64). Dans cette indication du myélome multiple, de nombreuses autres cibles sont investiguées : CD-33, FR β , CLL1, CLEC12A, B7H6 et NKG2D (61).

On observe aussi le développement de récepteurs bispécifiques tel que le CAR-T JNJ-4528 du laboratoire Janssen dans le myélome multiple (65). Ces CAR-T bispécifiques ont l'intérêt de cibler deux antigènes à la fois ce qui permet de limiter l'échappement tumoral. Ils démontrent une activité anti-tumorale plus élevée en comparaison à l'administration concomitante de deux CAR-T respectivement spécifiques d'un unique antigène (66).

La recherche sur les CAR-T cells ne se limite pas à ce qui vient d'être présenté. Par exemple, il est possible de poursuivre leur développement en envisageant l'insertion de récepteurs CAR dans d'autres types de cellules comme des lymphocytes NK et des macrophages (59). Outre ces améliorations sur l'ingénierie, la recherche sur les CAR-T cells prend aussi place sur la recherche de nouvelles indications. Adaptés à chaque situation, ils permettraient de soigner des cancers solides, des pathologies immunologiques ou même infectieuses en participant à la lutte contre le VIH par exemple (67). Ils peuvent même trouver une application dans le cadre de la situation sanitaire actuelle. C'est par exemple le cas à Besançon avec l'équipe du Dr Marina Deschamps et du Dr Christophe Ferrand. Ils ont monté le projet Covi-TRaC visant à générer des CAR-T contre le virus SARS-COV-2 en vue d'une immunothérapie cellulaire pour des patients immunodéprimés (68).

2.3 Les substituts aux produits sanguins labiles

Les recherches cliniques relatives à la transfusion sanguine ou aux produits sanguins labiles sont des recherches peu nombreuses en France et à l'étranger. En mars 2020, clinicaltrials.gov recense 4180 RIPH dans le monde, débutées, en cours ou terminées dont 521 en France avec le terme « transfusion » (69) alors que ce nombre monte à environ 75 000 avec le terme « cancer ». Ce faible nombre n'est toutefois pas représentatif de l'évolution constante des PSL qui sont l'objet d'une recherche prospère. Celle-ci a par exemple déjà permis le développement de nouveaux PSL avec des méthodes de sécurisation novatrices.

Elle continue d'être porteuse de nouveautés avec la recherche constante de nouveaux substituts sanguins. Actuellement, le but n'est pas d'être en autosuffisance totale avec ces substituts sanguins et il est important de faire attention à la communication pour ne pas perdre l'adhésion des donneurs pendant l'évolution de ces recherches. Plus réaliste à court ou moyen terme, c'est

réussir à mettre sur le marché des produits pour les personnes ne souhaitant pas recevoir de produits sanguins humains (témoins de Jéhovah) et pour les personnes ayant un phénotype de sang rare. Un sang rare étant défini par l'absence d'expression d'un antigène de fréquence élevée de telle sorte que la fréquence de ce phénotype érythrocytaire soit inférieure à 4/1000 dans la population de référence (5). L'objectif final serait de trouver un produit universel pouvant être transfusé à n'importe quel patient sans devoir prendre en compte les groupes sanguins. Finalement, tout comme les CAR-T cells, en partant du concept de médecine de précision, les scientifiques cherchent à s'affranchir de ces difficultés de compatibilité pour obtenir des culots universels.

Face à ces recherches sur les PSL universels, la recherche s'est également tournée vers des substituts reproduisant les effets d'un produit sanguin labile mais n'en étant pas.

Un substitut de plaquettes va différer selon l'indication prophylactique ou curative associée au produit. En curatif, les substituts connus sont des molécules hémostatiques tels que l'acide tranexamique, l'acide epsilon-aminocaproïque et l'acide valproïque. Pour la prophylaxie des patients thrombopéniques, il faut considérer l'injection de membranes de plaquettes, de globules rouges couverts de séquences RGD (arginine, glycine, aspartate) ou fibrinogène ou encore l'administration de microcapsules de fibrinogène (70).

Le substitut idéal d'un concentré de globules rouges est lui décrit comme étant très faiblement antigénique, ne transmettant pas de pathologies infectieuses, facilement accessible, avec une longue durée de vie, stable à température ambiante et avec une capacité de fixation de l'oxygène au moins équivalente à celle du sang humain (71). La recherche s'est donc intéressée aux transporteurs d'oxygène.

2.3.1 Les transporteurs d'oxygène

Les premiers à avoir vu le jour ont suivi une voie de développement chimique. En effet, les produits tels que le Fluosol-DA (72), Oxygent[®] (73), Perftoran[®] (74), Oxycyte[®] (75) et Oxyfluor[®] (76) sont tous basés sur les perfluorocarbones. Néanmoins, leur sécurité et leurs conditions de stockage ont été jugées insuffisantes pour continuer les essais cliniques à l'exception du Perftoran[®] autorisé dans très peu de pays dont la Russie (77). De nos jours, les recherches se concentrent principalement sur les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC) ayant une structure chimique complètement différente des perfluorocarbones (figure 13).

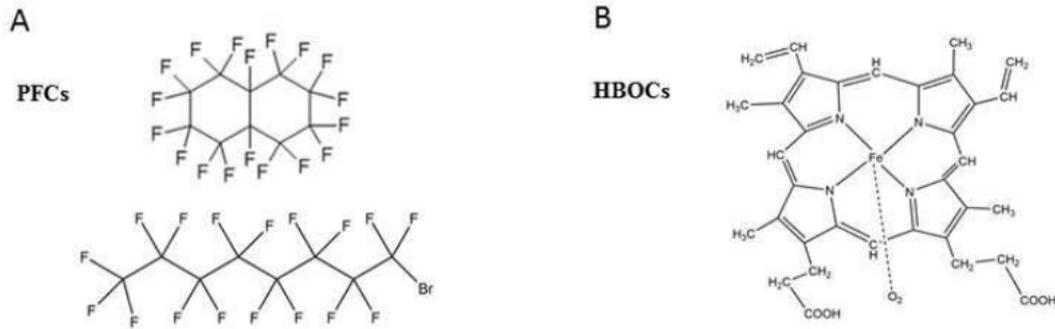


Figure 13 - Structures des perfluorocarbones (PFC) et HBOC (76)

Le développement des HBOC débute avec l'administration de solutions d'hémoglobine humaine acellulaire. Trois problèmes majeurs ont été notés. Le premier problème venait de la difficulté de relarguer l'oxygène par une affinité trop importante avec l'hémoglobine humaine ; le second d'une toxicité rénale par une dissociation des polymères d'hémoglobine et le dernier d'une forte affinité au monoxyde d'azote (NO) entraînant des effets indésirables importants (vasoconstriction, inflammation, thromboses). De nouveaux types d'HBOC ont donc vu le jour pour répondre à ces difficultés (78).

Pour remédier au premier problème, les HBOC ont été développés à partir de source bovine ou de sang humain périmé.

Pour remédier au second problème, une solution a résidé dans l'empêchement de la dissociation des tétramères d'hémoglobine. Pour cela, il est possible de lier le tétramère en utilisant des molécules telle que la diaspirine, ou de le lier à des molécules plus larges comme le polyéthylène glycol ou encore d'encapsuler l'hémoglobine.

Par l'utilisation de ces diverses méthodes, des produits tels que HemAssist[®], PolyHeme[®], Hemopure[®], Hemospan[®] (également appelé MP4OX) et Hemolink[®] ont été testés en essais cliniques ou ont pu faire partie de programmes de dispensation pour usage compassionnel. Toutefois, une méta-analyse en 2008 a mis en avant une balance bénéfices-risques défavorable avec des effets indésirables de type myocardiques pour l'ensemble de ces produits et a conduit à une remise en cause de leur développement (79). Malgré tout, certaines molécules ont continué à être investiguées. C'est notamment le cas d'Hemopure[®] d'HBO₂ Therapeutics (auparavant développé par Biopure) autorisé en Afrique du Sud et en Russie, et toujours évalué dans certains essais cliniques (80), et du produit Hemospan[®] maintenant développé dans une autre indication (drépanocytose).

Pour remédier au troisième problème, pour rappel lié à la liaison du NO à l'hémoglobine, Prolong Pharmaceuticals a développé le produit Sanguinate[®] qui est une carboxyhémoglobine pégylée bovine. Elle relargue du monoxyde de carbone (CO) pour contrecarrer les effets indésirables liées au manque de NO tout en permettant le transfert de l'oxygène (78). Sanguinate[®] est en phase d'essais cliniques pour le traitement des anémies et crises vaso-occlusives chez le patient drépanocytaire, en phase pré-clinique du traitement des ischémies aiguës, et, est disponible dans certains protocoles d'urgence (81).

Une troisième génération d'HBOC est en étape de recherche pré-clinique. Parmi les produits se démarquant, OxyVita[®]Hb est une hémoglobine polymérisée grâce à un processus innovant (Zero-Link[™]) (82) ; HemoAct[®] est une hémoglobine liée de manière covalente à trois molécules d'albumine (83) ; et Erythromer[®] est une hémoglobine encapsulée ayant un comportement *in vivo* se rapprochant de celui des globules rouges humains (84).

L'amélioration des HBOC passe aussi par un autre angle : la recherche d'un substitut à l'hémoglobine humaine adulte dont l'approvisionnement est limité.

De nombreuses recherches étudient l'intérêt de l'hémoglobine fœtale (tétramère composé de chaînes de globine différentes qui paraîtrait plus stable que l'hémoglobine adulte mais avec des limites en termes d'oxydation), ou l'intérêt d'une production d'hémoglobine humaine recombinante à partir d'organismes végétaux (77).

Il existe aussi des sources d'hémoglobine non humaine. Comme on l'a vu, certains produits présentés ci-dessus sont déjà à base d'hémoglobine bovine dont l'approvisionnement est plus facile. Une source qui montre un futur prometteur est l'hémoglobine de l'arénicole (M101) de la société Hémarina. Cette hémoglobine de ver marin naturellement extracellulaire, polymérisée et résistante à l'auto-oxydation serait un substitut non immunogène et universel, de plus disponible sous format lyophilisé (85). Cette hémoglobine formulée dans un dispositif médical nommé Hemo2Life[®], consistant en un additif à une solution de préservation de greffon, a déjà été testée positivement dans un essai clinique (NCT02652520). Le produit équivalent à un transporteur d'oxygène est nommé HemoxyCarrier[®]. Il n'a pour l'instant pas encore de classification réglementaire et n'a pas été testé en essais cliniques. Il pourrait être utilisé pour trois applications d'urgence : la crise drépanocytaire, les AVC ou traumatismes crâniens et les infarctus du myocarde avant la pose d'un stent (86).

Un autre axe de recherche est de se passer complètement d'hémoglobine tout en gardant un mécanisme similaire. Pour cela, une équipe de recherche a identifié des molécules capables de transporter de l'oxygène, les cucurbituriles. Ces molécules pourraient avoir une application

dans la conception de nouveaux transporteurs d'oxygène et des études sont à prévoir avant de pouvoir les tester en pré-clinique (87).

Ces transporteurs d'oxygène qui se voulaient au départ substitués aux poches de globules rouges ont trouvé des applications variées pendant leur développement. D'autant plus que pour la majorité d'entre eux, leur durée de vie est limitée en comparaison à celles des érythrocytes humains. Ils ont finalement un fort intérêt en médecine d'urgence dans l'attente d'une transfusion de produits sanguins labiles et dans les situations où une transfusion n'est pas possible.

2.3.2 Les produits sanguins labiles de culture

Un produit sanguin labile est dit de culture lorsqu'il est obtenu à partir de précurseurs cellulaires en suivant une méthodologie développée en laboratoire. Ces types de produits paraissent actuellement les plus viables pour produire des substituts sanguins de globules rouges ou de plaquettes similaires à ce qui se fait naturellement chez l'être humain. Leur classification réglementaire n'a pas encore été arbitrée officiellement en France mais des premiers éléments indiqueraient qu'un produit sanguin labile de culture serait classifié en tant que médicament de thérapie innovante.

2.3.2.1 Atouts

Les produits sanguins labiles de culture ont un avantage considérable par rapport aux PSL actuels. En sélectionnant un donneur selon son phénotype sanguin, il a été démontré que des PSL de culture issus d'un seul donneur pourraient être compatibles avec 95% des receveurs et que dix donneurs permettraient d'être compatible avec 99% des receveurs (88). L'objectif de sang universel pourrait donc être atteint. Par là même, cela permettrait de parer aux débats éthiques sur les différents modèles de dons de sang existant dans le monde (89) en s'affranchissant du besoin des donneurs de sang.

En opposition au concept de sang universel, les PSL de culture pourraient également avoir une application en médecine personnalisée. En effet, il serait possible de fabriquer des poches parfaitement compatibles pour un patient qui serait son propre donneur. Toutefois, au vu de ce qui serait nécessaire en termes de temps, technique et argent, cette application reste théorique pour l'instant (88).

Les globules rouges de culture possèdent plusieurs caractéristiques supérieures à une population native de globules rouges (90) :

- Une durée de vie supérieure. Il a été établi que du fait d'une homogénéité de population jeune, la durée de vie des CGR de culture serait supérieure à celle des CGR natifs plus hétérogènes. Cela présumerait d'une meilleure efficacité de transfusion engendrant un moindre besoin en nombre de transfusions et donc des coûts associés au patient plus faibles (88) ;
- Une compatibilité antigénique quasi universelle ;
- Une sécurité infectieuse accrue ;
- Une disponibilité permanente.

2.3.2.2 Les différentes sources

Les globules rouges de culture sont actuellement obtenus grâce à plusieurs sources de cellules (91) :

- Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH).

Ces cellules CD34+ (marqueur antigénique des cellules souches hématopoïétiques) ont l'avantage de pouvoir être isolées de la moelle osseuse, de sang périphérique ou de sang de cordon. Néanmoins, le faible nombre de cellules circulantes et leur potentiel d'expansion plus faible sont des limites à leur utilisation en clinique.

Ce sont à partir de ces cellules qu'ont été obtenus les premiers globules rouges de culture testés chez l'Homme en 2011 (92). Cela reste encore actuellement le seul essai clinique réalisé avec des CGR de culture.

- Cellules Souches Embryonnaires humaines (CSEh).

Ces cellules, à un stade encore plus précoce que les CSH, ont un potentiel de renouvellement sans différenciation infini selon les conditions de culture auxquelles elles sont soumises. L'inconvénient principal lié à l'utilisation de ces cellules réside sur les questionnements éthiques qu'elles posent, notamment liés à leur origine embryonnaire.

- Cellules souches pluripotentes induites (iPSC).

Les cellules iPS peuvent être obtenues de n'importe quelle cellule somatique en induisant de manière forcée un potentiel pluripotent. Elles se comportent ensuite comme les CSEh avec des capacités d'auto-renouvellement, d'expansion et de différenciation. Si un donneur présente un

phénotype sanguin intéressant, ce type de cellules présente un avantage important de par leur facilité d'obtention. Au contraire, l'inconvénient majeur de cette solution réside dans le processus de reprogrammation qui peut ne pas être efficace pour toutes les cellules traitées et donc amener à un mélange entre les cellules somatiques et les cellules iPS.

Il est intéressant de noter que cette innovation liée aux PSL de culture ne repose pas uniquement sur les globules rouges mais également sur les plaquettes pour lesquelles cette technologie iPSC semble plus aboutie qu'avec les globules rouges (93).

- Lignées érythroïdes immortalisées.

C'est la source la plus récente. Elle consiste en l'immortalisation de lignées de précurseurs érythroïdes capables de suivre le processus d'érythropoïèse afin d'aboutir à des érythrocytes matures. Il est possible d'y combiner la technologie d'édition du génome CRISPR pour créer des phénotypes sanguins d'intérêt ou de rendre le produit d'autant plus universel (94).

De plus, les chercheurs se tournent de plus en plus vers les cellules mononuclées de sang de cordon (95) ou issues de sang périphérique. Une méthode de production à grande échelle à partir de ces dernières et ne nécessitant pas un tri préalable des cellules CD34+ a été publiée en 2019 (96). Elle permettrait de produire suffisamment dans des conditions GMP proches de celles industrielles pour réaliser dans un premier temps des essais cliniques.

2.3.2.3 Les paramètres à prendre en compte

Les différents protocoles de culture sont évalués par la survie, la fonctionnalité et la sécurité des produits obtenus. Ils consistent en l'ajout séquentiel de différents facteurs de croissance à la culture cellulaire. L'ordre d'ajout et de retrait des constituants du mélange a une importance dans la réussite de la culture. Cela a par exemple été montré par une équipe de recherche lors de la mise au point d'un nouveau protocole où le moment de retrait des glucocorticoïdes avait une incidence sur la différenciation terminale des érythrocytes et donc sur le rendement final (97).

L'un des paramètres les plus importants pour déterminer le succès d'un protocole est le taux de prolifération, indicatif de la capacité à produire suffisamment pour une poche à transfuser. Sachant qu'une poche de globules rouges contient en général $2,0 \times 10^{12}$ cellules (91) et qu'une poche de plaquettes de 100 mL en mélange ou issue d'un concentré d'aphérèse doit au moins contenir $2,0 \times 10^{11}$ plaquettes (5). Pour les globules rouges de culture, deux autres paramètres sont importants : le taux d'énucléation et le type d'hémoglobine formé.

L'un des premiers protocoles mis en place impliquait une culture à partir de cellules souches hématopoïétiques avec le ligand FLT-3, la TPO, le SCF, l'EPO et l'IGF-1 (*Insulin Like Growth factor 1*) additionnés en trois séquences différentes. Les précurseurs érythroïdes formés étaient caractérisés par un faible taux d'énucléation (4%) et l'expression d'hémoglobine fœtale (91). Il a toutefois été noté qu'une fois injectées chez l'animal, les cellules pouvaient continuer à se différencier en érythrocytes matures améliorant par là le taux d'énucléation préalablement mesuré (93).

Depuis ces premières expérimentations, des progrès ont été réalisés notamment en adaptant des protocoles sans cellules nourricières permettant alors de réduire la complexité et les coûts associés. En utilisant des bioréacteurs et des milieux de culture contenant du FBS (sérum de veau fœtal), les rendements ont pu être améliorés et atteindre 2×10^8 globules rouges.

Enfin, un protocole sans cellules nourricières ni FBS mais se basant sur un polymère spécial (poloxamère 188) a permis d'atteindre un pourcentage d'énucléation de 95% (91).

Les protocoles se basant sur les cellules souches embryonnaires et cellules souches pluripotentes induites sont relativement similaires. Il y a trois stades : la formation d'amas cellulaires en trois dimensions appelés corps embryoïdes, la co-culture avec des cellules nourricières puis la culture finale sur une couche de protéines de matrice extracellulaire. Il apparaîtrait que les cellules souches embryonnaires soient supérieures aux cellules pluripotentes induites en termes d'expansion et de taux d'énucléation. Toutefois, ces deux types de cellules auraient un potentiel supérieur à celui des cellules souches hématopoïétiques.

Un protocole amélioré à partir de cellules souches embryonnaires a abouti à un rendement d'environ 10^{11} globules rouges pour un taux d'énucléation de 65% avec une expression d'hémoglobine adulte (91).

Les chercheurs améliorent constamment les protocoles. Une équipe a développé une méthode permettant d'obtenir un rendement encore supérieur, à grande échelle, à partir de cellules souches pluripotentes induites. De plus, en l'absence ou diminution de certains constituants tels que l'albumine et la transferrine, le protocole peut se réaliser à moindres coûts (97).

Les productions à partir de lignées immortalisées doivent d'abord passer par l'immortalisation de la lignée en introduisant des oncogènes dans les cellules isolées. Par exemple, la première lignée d'érythroïdes immortalisée l'a été avec l'ajout des oncogènes HPV16 E6/E7 sur des cellules CD34+. Les globules rouges obtenus ont suivi une érythropoïèse normale et expriment principalement de l'hémoglobine adulte. Une lignée d'érythroblastes CD71+/CD235a+ obtenue à partir de CSH de sang périphérique a également pu être cultivée en bioréacteur. Cela

démontre la capacité de montée en échelle de telles méthodes (91) qui restent à investiguer dans le futur.

2.3.2.4 Le futur des PSL de culture

A l'heure actuelle, les obstacles qui restent à surmonter sont principalement le choix de la meilleure source de cellules pour produire les PSL de culture et la mise en place des conditions de culture adaptables à une production à grande échelle en conservant la fonctionnalité des cellules produites (88).

En se basant sur les connaissances actuelles, il semble que la limite de passage à une production à grande échelle n'est pas d'ordre biologique mais d'ordre technique (93). Aujourd'hui, avec certains protocoles, il est possible de fabriquer suffisamment de globules rouges de culture pour les tester une première fois chez l'Homme mais les évaluer en essais cliniques de plus grande ampleur reste un défi technique (90). De même, la production de plaquettes de culture souffre toujours de rendements faibles. Les mégacaryocytes obtenus en culture libèrent environ 150 à 200 plaquettes alors qu'un mégacaryocyte naturel en libère 1000 à 3000 (98).

L'analyse du transcriptome et du protéome des cellules cultivées permet d'observer l'expression des gènes selon les différentes méthodes de culture. L'identification des gènes importants pour une culture réussie permettrait de focaliser les efforts scientifiques pour le développement de nouveaux protocoles sur tous les paramètres identifiés (93). Toutefois, il a été montré que forcer le développement de certains gènes dans les cellules n'avaient pas le résultat escompté. Par exemple, en forçant l'expression de la forme adulte de la globine dans une cellule iPS, une équipe de chercheurs a remarqué que les cellules obtenues exprimaient bien de l'hémoglobine adulte mais dans des cellules d'un stade fœtal. Il en ont conclu qu'il est plus intéressant de se concentrer sur la gestion d'un développement complet mais accéléré (91).

Un obstacle non technique provient de l'acceptabilité de ces nouveaux produits sur le marché. D'abord d'un point de vue réglementaire puisqu'il faut en effet que la technologie soit suffisamment simple et reproductible pour obtenir un avis favorable des autorités de santé avant sa mise sur le marché (88). Et d'autre part d'un point de vue sociologique avec la perception de ces produits fabriqués en laboratoire chez les patients receveurs. Une étude a par exemple montré que les témoins de Jéhovah seraient susceptibles de refuser les PSL de culture les considérant comme des PSL directement issus de dons (99).

Les globules rouges et plaquettes de culture peuvent aussi avoir des applications différentes qui restent à développer. Ils peuvent être utilisés en tant que véhicules de ciblage ou pour faire de la thérapie enzymatique (96). En effet, les globules rouges produits de façon artificielle peuvent être modifiés génétiquement afin d'exprimer des molécules d'intérêt (97). De même, les plaquettes peuvent être chargées de molécules spécifiques telle que la doxorubicine ce qui pourrait élargir leur potentiel thérapeutique (93).

2.4 Financement de l'innovation

L'ensemble des innovations présentées ci-dessus mais également toutes celles qui n'ont pas été abordées ici se doivent d'être financées afin d'être mises sur le marché et de pouvoir être prescrites aux patients qui en ont besoin. Cette problématique de financement n'est pas uniquement une difficulté française. L'ensemble des pays ayant des systèmes de santé différents y sont confrontés. En sachant que le financement est lié à la notion de prix et de remboursement, eux-mêmes liés à l'évaluation de l'innovation. Ces nouvelles thérapeutiques proposent des innovations souvent plus ciblées et plus efficaces mais pour un plus faible nombre de patient. Cela pose la question de la faisabilité de leurs évaluations dans un système plutôt adapté aux innovations incrémentales. De plus, il s'agit pour la plupart de médicaments onéreux alors que la période est à la contrainte budgétaire. Dans un contexte où ces thérapies innovantes prennent de plus en plus de place sur le marché, les autorités et groupes d'expert du monde entier ont déjà commencé à réfléchir à des solutions pour faire évoluer leurs systèmes respectifs. Aux États-Unis, la Coalition de Médecine Personnalisée (PMC) a publié un livre blanc sur la problématique du paiement des thérapies de médecine de précision (100). En France, le LEEM, syndicat français de l'industrie des médicaments, a publié un long rapport identifiant les chantiers de transformations pour la santé d'ici à l'horizon 2030 (101).

Le financement d'un produit de santé en France peut se résumer dans un cycle tel que le suivant (102) :

- L'innovation provient d'un organisme de recherche fondamentale. Ils sont en France le plus souvent issus de financements publics.
- Les thérapies innovantes sont ensuite fréquemment développées dans des start-up de biotechnologies financées par des fonds de capital-risque en échange de parts des entreprises.

Selon une étude publiée par le LEEM en novembre 2019, la France compte 36 sociétés dont une centaine de programme de recherche uniquement pour le développement de MTI. Ce rapport conseille d'ailleurs d'assurer l'existence d'un continuum d'innovation entre l'académique et l'industriel notamment via l'accompagnement financier par des outils adaptés aux sociétés de biotechnologies (103).

- La molécule prometteuse ou la start-up est rachetée par un industriel du médicament qui assure les essais cliniques de phases avancées.

En effet, qu'il s'agisse de thérapie cellulaire, génique ou autre procédure innovante, les investissements requis sont substantiels. Ceux-ci peuvent être assumés par les grandes industries du médicament mais difficilement par les sociétés de biotechnologies. Par exemple, les CAR-T cells maintenant développés par Gilead et BMS proviennent des rachats de Kite Pharma et de Celgene respectivement.

- Si la thérapie est commercialisable, le laboratoire doit négocier un prix.

En France, cela suit une procédure séquentielle. Les produits sont d'abord évalués par la HAS puis par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) où leur prix est fixé dans un cadre conventionnel. L'ONDAM (Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie), fixé chaque année par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS), détermine le taux de croissance des dépenses de santé et sert donc au CEPS pour la négociation des prix avec les industriels.

Toutefois, ce modèle de financement fait débat. L'institut Montaigne a publié un rapport sur les médicaments innovants dans lequel il fait plusieurs propositions (102). Parmi celles-ci, la proposition 7 conseille d'expérimenter de nouveaux modèles de financement en s'appuyant sur les registres de vie réelle. En effet, cela permettrait un accès plus précoce des médicaments avec une réévaluation du prix et du remboursement *a posteriori* en fonction de ces données de vie réelle. C'est ce qu'on appellerait la fixation d'un prix à la performance.

Cela en opposition aux méthodes de tarification déjà existantes, c'est-à-dire, la tarification par les coûts de production (par exemple très significatifs pour les CAR-T cells mais qui diminueront probablement avec le développement des CAR-T allogéniques), la tarification par les coûts de développement (de plus en plus élevés avec le rachat des sociétés de biotechnologies) ou la tarification par la valeur qui considère que le prix doit refléter l'utilité du produit.

Actuellement, l'évaluation de la valeur est liée aux concepts de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), le second évaluant l'intérêt de la

nouvelle thérapie en rapport avec l'existant. Néanmoins, la valeur ajoutée d'un médicament peut aussi être liée aux retombées économiques et financières qu'il apportera, on parle alors de médico-économie. Il faut être capable d'identifier les économies générées par les innovations dans l'organisation des soins. Des événements tels que le retour à l'emploi du patient auparavant malade, l'augmentation de sa productivité ou de sa consommation pourront aussi être pris en compte dans le calcul de la valeur du médicament.

En France, le conseil stratégique des industries de santé a annoncé en 2018 la préparation d'une réforme de l'évaluation des médicaments avec la probable mise en œuvre d'un nouveau critère qui sera unique : la Valeur Thérapeutique Relative (VTR). Elle serait d'emblée comparative et prendrait en compte la quantité d'effet par rapport au comparateur (efficacité, tolérance), la pertinence clinique de ces effets, la qualité de la démonstration, les avantages non cliniques (qui doivent encore être explicités) et la couverture du besoin (102).

- A la fin du cycle, les financeurs sont les assurances de santé publique et privées qui, en remboursant le médicament au patient, assurent des revenus au laboratoire.

Le financement de l'innovation en France repose donc sur un système contraint devant permettre l'incitation de l'innovation tout en préservant le système de santé solidaire existant. L'implémentation d'un produit innovant dans le paysage français impacte alors l'ensemble du système actuel, proportionnellement à sa valeur évaluée par de nombreux paramètres.

Pour prendre un exemple en lien avec la médecine transfusionnelle, le cas de l'implémentation des globules rouges de culture en France a été examiné en 2015 par un professeur d'économie de la Sorbonne (104). Il y a cinq ans, le prix d'une poche de CGR de culture était estimé à 2 200 € soit dix fois plus que le prix d'une poche obtenue par le biais d'un don de sang. Les perspectives de développement de cette industrie étaient donc liées à la capacité de diminuer les coûts de ces produits en jouant sur les conditions de culture pour que l'intérêt économique pour la société soit plus important.

L'auteur de la publication envisageait un scénario en trois étapes pour l'implémentation des globules rouges de culture dans le système de santé français. Dans un premier temps, ils seraient autorisés spécifiquement dans les cas d'impasses transfusionnelles. Puis, ils seraient autorisés dans un second temps pour tous les receveurs régulièrement transfusés à fort risque d'allo-immunisation notamment sur les groupes sanguins Rh, Kell, FY, JK et MNS. Enfin, la dernière étape serait la substitution totale des concentrés de globules rouges obtenus grâce aux dons par

ceux obtenus en culture. D'un point de vue économique, ce scénario progressif était tout à fait plausible.

Par rapport à ce qui avait été estimé dans cet article, le développement des globules rouges de culture n'a pas été aussi rapide que prévu du fait des difficultés de la montée en échelle de la production. Néanmoins, l'organisation et l'évaluation économique de la proposition qui y est faite reste vraisemblable bien que décalée dans le temps.

3 En France, comment l'Établissement français du sang se structure pour la recherche clinique en transfusion ?

La question qui régissait le second chapitre était : quelles sont les innovations en hématologie et médecine transfusionnelle ? Comme on a pu le voir, l'innovation dans ces domaines ne cesse de progresser. En hématologie, la technologie des CAR-T cells représente un futur prometteur tout comme les produits sanguins labiles de culture en médecine transfusionnelle. Elles ont un point commun : en partant d'un concept de médecine personnalisée, elles évoluent vers un concept d'universalité plus cohérent avec la logique de l'industrie pharmaceutique. En effet, pour les industries du médicament, les aspects économiques et financiers sont importants même si la motivation sanitaire et le bien-être du patient doit être prioritaire. Cependant, les « *big pharmas* » et les sociétés de biotechnologie ne sont pas les seules à faire de la recherche clinique en hématologie et médecine transfusionnelle. Les établissements publics ont un rôle important en recherche fondamentale et clinique. C'est notamment le cas de l'Établissement français du sang, acteur de la chaîne transfusionnelle en France.

3.1 La chaîne transfusionnelle en France

La chaîne transfusionnelle, représentée de façon simplifiée, correspond à toutes les étapes et leurs parties prenantes en partant d'une population de donneurs de sang pour arriver à une population de receveurs de produits sanguins labiles (figure 14).

Cela comprend entre autres la vérification de l'aptitude des donneurs, le prélèvement, la préparation et qualification des produits avant leur distribution, délivrance et utilisation chez un receveur compatible. En France en 2018, 2 906 882 prélèvements de sang ont été effectués pour un total de 1 616 499 donneurs. Cela correspond à 3 002 160 produits sanguins labiles, dont 79,7% de CGR, délivrés à 519 176 receveurs (105). Mais la chaîne prend aussi en compte le suivi et l'évaluation de ces activités et la formation du personnel (106).

Toutes ces activités sont réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques Transfusionnelles mises à jour le 10 juillet 2018 en France (107) et plusieurs certifications. On peut citer la certification ISO 9001 relative au management d'une organisation par la qualité, l'ISO 14000 relative aux responsabilités environnementales, l'ISO 15189 spécifiant les exigences de qualité et compétences applicables aux laboratoires de biologie médicale ou encore l'accréditation JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT) qui est une accréditation

européenne signe de la qualité des organismes de transplantation de cellules souches hématopoïétiques et thérapie cellulaire.

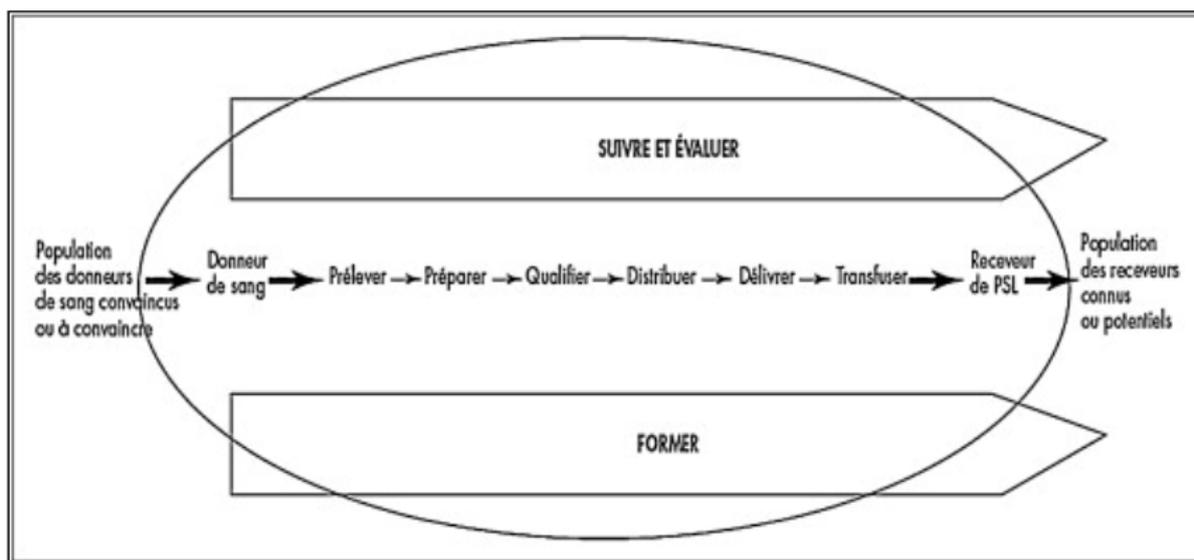


Figure 14 - Cartographie du processus de la chaîne transfusionnelle

En France, l'EFS ou Établissement français du sang est l'opérateur civil unique de la transfusion sanguine depuis sa création le 1^{er} janvier 2000. Présidé par M. François Toujas depuis 2012, il est placé sous la tutelle de plusieurs ministères et a comme interlocuteur principal la Direction Générale de la Santé (DGS). Indépendamment de l'EFS mais de manière parallèle, le Centre de Transfusion Sanguine des Armées est pour sa part l'opérateur unique en ce qui concerne les armées (108). Les deux établissements ont pour vocation d'assurer, respectivement, une autosuffisance civile et militaire pour les produits sanguins labiles en France (109,110). Ces produits sanguins labiles ainsi que certains médicaments dérivés du sang (par exemple les facteurs de coagulation VIII et IX) sont d'ailleurs inscrits sur la liste des médicaments essentiels selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (111).

Afin de rendre disponibles les PSL auprès du grand public, l'EFS a quatre missions principales :

- La collecte de sang dont le don est volontaire, bénévole, anonyme et non rémunéré ;
- La préparation des poches collectées ;
- La qualification biologique des dons afin d'assurer la sécurité des receveurs ;
- La distribution des PSL auprès des établissements de santé partout en France en vue de leur délivrance nominative pour un patient donné.

La préparation et la distribution des médicaments dérivés du sang est quant à elle réalisée par le Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies après cession du plasma collecté par l'EFS.

L'EFS a également des missions dites associées parmi lesquelles on peut notamment citer la surveillance de la sécurité transfusionnelle, et plus précisément l'hémovigilance concernant les PSL, et des missions dites annexes telles qu'entreprendre des travaux de recherche, et dans leur prolongement, la promotion de recherches cliniques.

Les différentes missions, qu'elles soient principales, associées ou annexes, sont assurées par 10 000 collaborateurs répartis au siège (335 en avril 2019) et dans 13 établissements régionaux (ETS) comprenant les DROM (Départements et Régions d'Outre-Mer).

Le siège national de l'EFS, situé à Saint-Denis en région parisienne, intervient en support de ces régions. Les directions du siège assurent des missions ayant trait à la stratégie, la défense des intérêts de l'établissement, le pilotage territorial, l'expertise conseil, l'audit et le contrôle. L'activité du siège est répartie entre deux directions générales, chacune composée de plusieurs directions complémentaires :

- La « Direction générale ressources et performance » plutôt axée sur les processus supports ;
- La « Direction générale chaîne transfusionnelle, thérapies et développement » plutôt axée sur les métiers de la transfusion comprenant notamment la « Direction de la Recherche et de la Valorisation » (DRV) au sein de laquelle se trouve l'activité de recherche clinique.

La DRV a des missions de pilotage et d'accompagnement des projets de recherche. Ceci comprend de premier abord les projets au stade fondamental, puis les projets ayant atteint un stade clinique, mais également tout ce qui a trait à leur valorisation intellectuelle et économique. La direction doit donc définir la stratégie et l'organisation nationale à adopter pour l'ensemble des régions, notamment concernant l'activité de recherche clinique. Cette activité n'entre pas directement dans les missions principales de la chaîne transfusionnelle mais, l'EFS, de par son monopole peut-il se soustraire à l'effort de mener des recherches appliquées d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de la transfusion ?

3.2 Place de l'activité de recherche clinique à l'EFS

La présence d'essais cliniques sur un territoire favorise l'accès aux nouvelles thérapies. Renforcer l'attractivité de la France pour la recherche clinique est donc un pari gagnant pour le

bien commun. Or, le LEEM montre dans son dernier rapport que la place de la France dans les nouveaux essais cliniques industriels est en baisse (112). De même, le rapport de l'institut Montaigne sur les médicaments innovants rappelle que le nombre d'essais cliniques précoces est croissant dans le monde, mais le Sénat observe un décrochage de l'Europe (102). Même si ces rapports portent sur le médicament, il est possible d'extrapoler cette tendance à l'ensemble de la recherche clinique en France.

Sur la chaîne transfusionnelle, l'EFS a un rôle à jouer et peut être moteur pour l'ensemble des parties prenantes de la transfusion sanguine en France. Il s'agit de questionnements stratégiques et positionnements qui doivent être pris par la direction de l'établissement.

Par exemple, la promotion de recherches cliniques sur les médicaments de thérapie innovante, thérapies cellulaires, tissulaires ou géniques est-elle envisageable ? L'EFS dispose de cinq plateformes de thérapie innovante pour lesquelles il a le statut d'établissement pharmaceutique. Fort de son expertise dans la chaîne de production et de qualification d'un produit cellulaire, et conscient que la thérapie cellulaire d'aujourd'hui sera probablement la transfusion sanguine de demain, l'EFS doit-il s'engager dans cette voie de recherche concurrentielle ?

Il existe différents comités complémentaires : le COR (Comité d'Orientation de la Recherche), le COM (Comité d'Orientation Médical) et le Conseil Scientifique (CS) pour conseiller la politique de recherche à l'EFS et définir les axes de recherche stratégiques.

Dernièrement, l'EFS a redéfini deux grands axes de recherches représentant plusieurs thématiques. L'axe 1 concerne la transfusion et les produits sanguins alors que l'axe 2 s'intéresse à l'ingénierie cellulaire et tissulaire. La stratégie recherche encore en construction devra inclure et influencer la stratégie recherche clinique de l'établissement, en adéquation avec la demande du CS et le rapport de la Cour des comptes (113), d'une recherche plus appliquée et plus transfusionnelle.

A ce jour, la stratégie recherche clinique de l'établissement n'est pas clairement définie. Les projets de recherche sont en général tous réalisés sous conditions d'obtention de financements. La formulation d'une stratégie permettrait d'établir une feuille de route avec un budget associé pour l'ensemble des recherches cliniques de l'EFS.

Elle pourrait donner des objectifs chiffrés à suivre avec des indicateurs. Plusieurs indicateurs descriptifs pourraient être proposés pour une prise en compte progressive dans le nouveau Contrat Objectif et Performances. On peut notamment proposer le nombre de RIPH en cours et le nombre de nouvelles recherches dans l'année écoulée ou des répartitions chiffrées en fonction de la typologie de la recherche, du type de produit/pratique ou du rôle de l'EFS.

Cette feuille de route pourrait également identifier les recherches à réaliser en priorité. Elles pourraient concerner des recherches cliniques sur la disponibilité en immédiat des PSL, la mise au point de sang universel ou de sang rare, l'élaboration de nouveaux tests rapides et portables, ou encore le développement de médicaments de thérapies innovantes, géniques, cellulaires et tissulaires.

Ces axes de recherches issus des chercheurs de l'EFS concernent effectivement le domaine de la transfusion sanguine mais ne représentent pas la chaîne transfusionnelle complète. En effet, comme les équipes de recherches de l'EFS sont très orientées recherche fondamentale, il n'y a que peu de recherches cliniques sur l'ensemble de la chaîne. Les problématiques rencontrées par les utilisateurs finaux (CHU) pourraient également faire l'objet de plus de recherches. Cela permettrait de renforcer des thèmes comme l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des PSL ou la rationalisation et la prédiction de l'utilisation des produits sanguins pour le receveur à la manière de la médecine personnalisée notamment par la création d'algorithmes transfusionnels.

Il est donc important de mener cette réflexion stratégique en parallèle de la réflexion sur la structuration de l'activité pour être capable de tenir les engagements pris par la stratégie définie. L'intérêt résidant dans l'optique de proposer une nouvelle structuration en anticipation des besoins et non seulement en réponse à des problématiques.

3.3 Fonctionnement actuel de la recherche clinique à l'EFS

En réponse au cadre législatif entourant les activités de recherche clinique en France et dans le monde, la conduite d'une recherche clinique nécessite de respecter diverses obligations réglementaires. Dans ce contexte fortement évolutif, l'EFS a donc dû mettre en place une organisation pour répondre à ces attentes et obligations. Malgré tout, le fonctionnement actuel explicité ci-dessous pose des problématiques auxquelles l'idée de restructuration à la fin de ce document tentera de répondre.

3.3.1 Les trois versants de la recherche clinique à l'EFS

L'EFS est impliqué dans un projet de recherche clinique selon trois rôles : la promotion, la collaboration ou la prestation.

3.3.1.1 Promotion

Dans le cas de l'EFS, être promoteur et donc prendre la responsabilité de projets de recherche clinique permet de remplir une mission d'intérêt public et d'assurer l'amélioration des connaissances sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle. Ces avancées seront appliquées chez les donneurs et les patients en cas de résultats positifs.

Mais être promoteur, c'est aussi une mission à mener dans l'intérêt commercial et de propriété intellectuelle d'un établissement. Néanmoins, l'EFS ne peut pas être promoteur de tous les projets. Du fait des obligations incombant à un promoteur, l'EFS se doit notamment d'être garant de la qualité de sa recherche clinique, de la sécurité des participants et de la protection des données. Il doit alors s'assurer que l'organisation pratique mise en place respecte l'ensemble de la réglementation applicable et que les moyens financiers prévus permettent la réalisation de la recherche dans son entièreté.

Le rôle de promoteur de recherches cliniques assuré par l'EFS est relativement récent puisqu'il aurait démarré en 2008 avec la recherche clinique GRc2008 qui visait à évaluer la viabilité in vivo de globules rouges de culture produits à partir de cellules souches hématopoïétiques (92). L'intérêt de rechercher des sources complémentaires de globules rouges pour la transfusion sanguine étant évident dans un contexte de difficulté chronique d'approvisionnement en sang rare, ce projet stratégique a été le premier à lancer l'activité de promotion de recherches cliniques à l'EFS.

Depuis, l'établissement a également assuré la promotion de recherche permettant d'évaluer ses pratiques professionnelles en améliorant ainsi l'utilisation de ses produits, que ce soit envers les receveurs ou bien les donneurs. Lorsque ces recherches concernent des produits innovants développés par des chercheurs de l'EFS, comme avec la recherche GRc2008, assurer la promotion permet de conserver et de protéger la propriété intellectuelle des résultats et de décider de leurs exploitations.

Parmi les projets de RIPH en promotion, en date d'avril 2020, on dénombre sur un total de 52 recherches, 11 recherches non débutées (c'est-à-dire dont les inclusions n'ont pas commencé), 16 recherches en cours de réalisation, 18 recherches cliniques terminées et 7 recherches abandonnées. Ces nombres sont à modérer car parmi les recherches catégorisées « en cours », il peut s'agir de recherches pour lesquelles le siège n'a plus d'information sur leur stade d'avancement. Celles-ci pourraient donc être des recherches terminées, abandonnées ou

toujours en cours. Pour prendre un exemple récent de RIPH en promotion, la recherche ID-Blood (114) évaluait un test de génotypage pour la détermination des groupes sanguins.

Le fonctionnement de la recherche clinique à l'EFS doit permettre d'être en mesure de prioriser les projets souhaités. La Direction de la recherche et de la valorisation doit s'organiser pour piloter la recherche clinique au niveau national et pouvoir récupérer les informations sur les projets menés en région.

La priorité de structuration de l'activité a été portée sur les RIPH promues par l'EFS. En effet, ces recherches engagent davantage la responsabilité de l'établissement et sont donc les plus importantes et urgentes à structurer. Pour cela, la direction a mis en place un circuit de demande de promotion (voir 3.4.2.1). Pour les demandes de RIPH, ce circuit appuie le pilotage national en obligeant les régions à passer par le siège puisqu'un unique identifiant est censé permettre l'accès au système informatisé de la CNRIPH pour le tirage au sort des CPP.

D'autre part, l'activité de recherche clinique nécessite de la coordination avec les autres directions support (voir 3.3.2.5) ou avec des structures à qui sont sous-traitées en partie la gestion opérationnelle de la recherche. Le management transverse fait donc partie intégrante de la mission de coordination des recherches cliniques à l'EFS. Ceci peut être une problématique puisque la recherche clinique est une activité annexe et qu'elle peut passer en second plan dans diverses directions impliquées dans les activités principales de la chaîne transfusionnelle.

3.3.1.2 Collaboration

Le rôle de collaborateur de l'EFS s'entend comme l'EFS uniquement partenaire de la recherche et non promoteur. Toutefois, il est important de préciser que l'EFS réalise également des partenariats dans des projets où il est le promoteur, le rôle considéré sera alors celui de promoteur.

Ces collaborations permettant de partager les responsabilités et apports avec d'autres entités ont, entre autres, un intérêt intellectuel et financier, chacun amenant son expertise en vue de produire des résultats de qualité. Le partage de la propriété, l'exploitation des résultats et leur valorisation seront établis en amont lors de la rédaction et signature de conventions de collaboration.

L'origine de ces collaborations est binaire. Elle peut être initiée par une demande externe, d'un industriel par exemple. Mais elle peut également venir de l'établissement. Cela peut être le cas lorsqu'une équipe souhaite réaliser un projet mais ne possède pas l'ensemble des compétences

nécessaires. Dans ces derniers cas, il s'agit le plus souvent de collaborations avec des structures locales spécialisées en recherche clinique telles que les Centres d'Investigation Clinique (CIC) ou les Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI).

Les recherches cliniques effectuées à l'EFS en tant que collaborateur n'ont pas de pilotage national car les démarches associées à la mise en place de telles recherches ne nécessitent pas un passage obligatoire par le siège car elles sont effectuées par le promoteur. Il est donc très difficile de suivre le nombre de projets que cela peut représenter, quels sont les sujets et quels sont les partenaires principaux.

Dans le but de résoudre cette problématique de manque de visibilité des projets, un tableau participatif ayant pour objet de les recenser a été mis à disposition du personnel des régions et du siège sur l'outil national SharePoint. Il s'agit d'un espace uniquement accessible aux membres de l'établissement même si les collaborations impliquent des personnels externes. Cette solution est donc limitée puisqu'il s'agit d'un outil déclaratif, interne à l'établissement et basé sur le volontariat des participants.

A la connaissance de la DRV, on recense 30 recherches cliniques en collaboration en avril 2020. Parmi ces 30 recherches, 4 sont non débutées, 5 sont terminées, 19 en cours de réalisation (avec la même réserve que précédemment) et 2 abandonnées.

Pour illustrer une recherche en collaboration terminée à l'EFS, on peut prendre l'exemple de la recherche ABC-PICU promue par l'hôpital Sainte Justine de l'université de Montréal au Canada. Cette recherche avait pour objectif d'évaluer l'effet de la durée de conservation des concentrés érythrocytaires sur le devenir des enfants transfusés en réanimation pédiatrique (115).

L'EFS est également impliqué dans de nombreuses collaborations de recherches cliniques françaises, européennes ou même internationales dans le cas de survenue d'épidémies majeures traitées par transfusion telles que la recherche Ebola-Tx (NCT02342171) dans laquelle l'EFS prélevait par aphérèse le plasma de sujets en rémission pour transfuser aux sujets symptomatiques de la maladie. A l'époque, la transfusion de 500 mL de plasma avec un niveau inconnu d'anticorps neutralisant n'avait pas fait ses preuves d'efficacité chez les patients (116). Sujet d'actualité, l'Établissement français du sang se voit de nouveau partenaire d'un essai clinique dans le cadre de la pandémie virale Covid-19 due au SARS-CoV-2. Cet essai nommé CORIPLASM (NCT04345991) fait partie intégrante de la cohorte CORIMUNO-19 comprenant également d'autres bras de traitement. Il y est évalué l'efficacité thérapeutique de

la transfusion de plasma provenant de donneurs guéris depuis au moins quatorze jours (117). Ces plasmas potentiellement riches en anticorps neutralisant sont collectés par l'EFS avant d'être préparés, qualifiés et distribués à leur partenaire dans la recherche (AP-HP). Cet essai pourrait permettre de faire la preuve de l'efficacité du plasma convalescent après des résultats décevants pour Ebola mais encourageants pour d'autres épidémies telles que celle au SARS-CoV-1 (SRAS) apparue en 2002.

3.3.1.3 Prestation

Le troisième et dernier rôle dans lequel on peut retrouver l'EFS est le volet prestation. Au contraire des deux premiers rôles, être prestataire permet rarement d'obtenir une propriété sur les résultats.

Les recherches cliniques pour lesquelles l'EFS peut être sollicité concernent les activités et services communément impliqués dans l'activité principale de l'EFS et pour lesquels leurs expertises sont demandées (préparation, contrôle etc.). De manière non exhaustive : le service HLA et IH (immuno-histocompatibilité), l'Unité de Production des Réactifs (UPR) ou encore les Centres De Soins (CDS), les Unités de Thérapie Cellulaire (UTC) et les plateformes de production de MTI.

Ces trois dernières activités sont très sollicitées notamment dans les essais cliniques CAR-T cells. On décompte 27 prestations les concernant en avril 2020. L'EFS intervient ici en réalisant sur le patient, sujet de la recherche, l'aphérèse qui permet d'obtenir les cellules nécessaires pour la production des CAR-T cells jusqu'à la réinjection réalisée par le service du CHU (118).

Ces activités de prestation sont réalisées dans le cadre de projets de recherche clinique mais n'avaient pas été identifiées initialement en tant que telles car effectuées sur des activités principales de l'EFS. Elles n'étaient donc pas référencées « recherche » et entraient dans le cadre du soin. La problématique, outre le référencement, réside dans la facturation des surcoûts. Cette problématique prise en compte, et pour répondre aux besoins des régions, le siège a adapté une grille de surcoûts pour les projets de recherche clinique en prestation permettant d'établir les règles de facturation avec les promoteurs.

Pour encadrer ces prestations, il faut également s'assurer de l'instauration de contrats de prestation. De même que pour les collaborations, il est difficile de suivre ces projets puisque qu'ils ne nécessitent généralement pas l'intervention du siège pour démarrer, les régions réalisant ces démarches de contrats et grille de surcoûts par elles-mêmes.

Une problématique survient avec ce pilotage régional. Les industriels faisant appel à différents ETS peuvent retrouver des pratiques administratives différentes d'une région à une autre. De même, les négociations et demandes financières associées peuvent différer. Il transparaît alors vis-à-vis de l'extérieur une absence d'homogénéisation de l'établissement, pour rappel établissement unique depuis sa création en 2000.

3.3.2 Les acteurs et leurs rôles

3.3.2.1 Les instances officielles

Pour répondre aux obligations réglementaires, il est nécessaire de justifier les aspects scientifiques et éthiques de la recherche auprès d'autorités de santé et autres agences nationales. Ils sont donc des acteurs incontournables lors de réalisation de recherches cliniques.

Parmi ces acteurs, on peut premièrement nommer l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé qui est l'autorité compétente française pour les recherches impliquant la personne humaine.

Selon la typologie de la recherche, l'ANSM doit être informée de l'étude ou rendre une autorisation dans les deux mois après réception de la demande. Elle évalue l'aspect scientifique de la recherche et le respect des réglementations pour assurer la sécurité des participants.

Elle possède un pouvoir de sanction, pénal et financier, lors de ses inspections. Les actions d'inspection peuvent concerner les sites de l'EFS tout comme les services investigateurs des CHU, également acteurs de la recherche (voir 3.3.2.4). De même, tous ces sites peuvent être sujets à de possibles inspections des autorités étrangères si l'essai est mené au-delà du territoire national (par exemple par la FDA pour les États-Unis).

Pour évaluer l'aspect éthique de la recherche, il faut se rapprocher de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine sous l'égide du ministère des Solidarités et de la Santé et plus particulièrement de la Direction Générale de la Santé. Elle a pour mission de coordonner les Comités de Protection des Personnes. Elle intervient par exemple avec la mise en place du système d'information permettant le tirage au sort du CPP compétent. Celui-ci doit rendre son avis dans les 45 jours suivant la réception du dossier.

Concernant l'aspect informatique et libertés, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés plus connue sous l'acronyme CNIL est une autorité administrative indépendante française. La mise en application au niveau de l'Europe, du Règlement Général sur la Protection

des Données (RGPD) a renforcé ses missions de contrôle et de sanction. Concernant les recherches portant sur le domaine médical et biologique, il existe des Méthodologies de Référence (MR) auxquelles le projet peut se conformer. Si tel est le cas, le délégué à la protection des données (DPO), par délégation de pouvoir de la CNIL, effectue une inscription au registre de traitement des données de l'établissement. Si le projet ne se conforme pas à une méthodologie de référence, la CNIL rendra une décision d'autorisation au plus tard deux mois après la recevabilité du dossier fourni.

Quant à lui, le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche est l'acteur à contacter en cas de demande d'importation ou d'exportation d'échantillons, de déclaration de collections biologiques constituées d'échantillons en dehors des RIPH et de demande d'autorisation pour la cession de ces échantillons.

De plus, quand le porteur de projet souhaite utiliser des organes, tissus ou cellules provenant d'une personne, il doit en faire la déclaration à l'Agence de la Biomédecine (ABM) qui instruira le dossier dans les deux mois suivants.

L'ensemble de ces démarches permet de respecter les obligations concernant les droits et la sécurité du patient et du donneur.

3.3.2.2 Les porteurs de projet

Le porteur de projet est la personne qui est à l'origine du projet et qui va en assurer sa coordination. Ce terme a été défini dernièrement en recherche clinique à l'EFS. En effet, pour construire un projet, c'est-à-dire rédiger les documents constitutifs de la recherche tels que le protocole, il est nécessaire d'avoir un contact opérationnel. Ce terme a donc été choisi pour renseigner l'interlocuteur du siège et des partenaires sachant que le porteur de projet peut être un personnel EFS ou un personnel universitaire non rattaché directement à l'établissement.

Lorsqu'il s'agit de collaborations et prestations, le porteur de projet qu'on assimilera au promoteur peut être un industriel du médicament ou une institution publique (AP-HP, CTSA, CHU français ou étrangers etc.).

Il apparaît clairement que l'origine du porteur de projet implique une connaissance différente de la recherche clinique, de son fonctionnement et de sa réglementation. Un chercheur

fondamental, en comparaison à un personnel industriel pharmaceutique, n'est pas spécialisé sur les phases cliniques expliquant son besoin d'accompagnement au montage du projet.

3.3.2.3 Les participants

Les participants des recherches cliniques de l'EFS sont de deux types : patients et donneurs. Les patients sont généralement des receveurs de PSL. Ils sont hospitalisés pour des pathologies diverses telles que des cancers ou des maladies rares (drépanocytose par exemple).

D'autre part, grâce à son activité de collecte de sang, l'EFS a la particularité de pouvoir proposer des projets de recherches cliniques à des donneurs, par définition en bonne santé, et donc considérés comme des volontaires sains.

Les recherches cliniques sur les volontaires sains sont d'autant plus règlementées que dans la balance bénéfices-risques, la recherche n'apportera pas de bénéfices individuels à la personne alors que les risques seront les mêmes. Si l'EFS souhaite réaliser des recherches avec ces participants sains, les mesures de sécurité et de qualité de la recherche se doivent d'être encore plus notables. Une organisation structurée de l'activité sur tous les rôles de l'EFS en recherche clinique est une étape incontournable pour s'assurer du respect de ces mesures.

3.3.2.4 Les investigateurs

Du fait de cette ambivalence des participants des recherches cliniques de l'EFS, lorsque les sites cliniques sont des services hospitaliers, les investigateurs sont souvent des médecins spécialisés en hématologie ou en onco-hématologie.

Quand la recherche nécessite des donneurs, les médecins de collecte des maisons du don peuvent être des investigateurs principaux. Dans tous les cas, ils feront partie de l'équipe investigatrice liée à celle de l'hôpital.

A ne pas confondre, l'Attaché de Recherche Clinique (ARC), représentant du promoteur, est le garant de la qualité de l'étude d'après ses missions explicitées dans les BPC (119). Il ne fait pas partie de l'équipe investigatrice. L'EFS n'a pas d'ARC tel que défini ici. En général, ce rôle est occupé par un personnel de la structure à laquelle aura été sous-traitée la coordination de la recherche.

3.3.2.5 *Les activités support*

Plusieurs directions du siège de l'EFS sont impliquées dans le support de ces projets de recherches cliniques. Dans la suite de ce sous-chapitre, il ne sera développé que les actions et personnes ayant rapport avec la recherche clinique. Les missions et compositions des directions sont à chaque fois bien plus nombreuses.

La Direction de la recherche et de la valorisation est concernée par la recherche clinique avec une chargée de mission recherche clinique et, ponctuellement, une alternante ou stagiaire coordinatrice de recherche clinique junior.

Quand l'EFS est promoteur, le département recherche participe à la réalisation des projets, de l'idée à la publication, par plusieurs rôles :

- Gestion de projet avec validation de la typologie de la recherche et réalisation des démarches réglementaires associées ;
- Accompagnement des porteurs de projet ;
- Rôle d'interface entre les différents acteurs ;
- Organisation du système documentaire avec définition de procédures, mode-opérateurs, outils à disposition des régions ;
- Pédagogie sur la recherche clinique et formation aux BPC ;
- Veille réglementaire.

Quand l'EFS est collaborateur ou prestataire, la DRV peut être amenée à donner son avis sur la faisabilité du protocole qui est proposé. Le département valorisation est aussi très impliqué pour la négociation des clauses de propriété intellectuelle et d'exploitation des résultats permettant de protéger les intérêts de l'établissement.

La Direction Médicale (DM) est aussi concernée avec notamment une épidémiologiste-statisticienne et une personne porteuse de projet. Cette direction a plusieurs rôles :

- L'initiation et le suivi de projets de recherches non interventionnelles et d'études cliniques basées sur des données existantes. L'EFS est alors promoteur et la direction médicale, investigateur.
- Si une question d'ordre scientifique et médical pour une recherche en promotion, collaboration ou prestation se pose, ce sont les experts médicaux auprès desquels il faut se rapprocher. Ils peuvent alors émettre un avis.
- La vigilance des essais devrait également être de leur ressort (voir en 3.4.2.3), cette direction disposant déjà de pharmaciens pour la vigilance transfusionnelle.

D'un point de vue purement organisationnel, on retrouve au sein de cette direction le département « études cliniques et médecine transfusionnelle » composé de trois personnes. Lors de l'initiation de l'activité de recherche clinique à l'EFS, les périmètres d'action entre la DRV et la DM n'étaient pas évidents. Il a donc été décidé de donner le pilotage de l'activité RIPH à la DRV et le pilotage des études non interventionnelles à la DM. Depuis septembre 2019, ces deux directions ont le même directeur ce qui renforce l'articulation qui existe entre le pilotage de l'ensemble des recherches en santé de l'établissement.

La Direction Juridique et de la Conformité (DJC) est impliquée avec la déléguée à la protection des données, une juriste spécialisée et des supports réglementaires.

Leurs rôles sont :

- L'analyse juridique de la recherche et des aspects informatiques et libertés dont l'inscription au registre des traitements de données personnelles quand l'établissement est promoteur et au registre de traitement des données en tant que sous-traitant lorsqu'il s'agit d'une prestation ;
- La réalisation des démarches d'obtention d'assurance ;
- La rédaction de divers contrats : collaboration, prestation, reversement etc.

En plus de ces trois directions majeures, celles présentées ci-dessous ont une activité de support dans la réalisation d'un projet de recherche clinique.

La Direction de la Biologie, des Thérapies et du Diagnostic (DBTD) est impliquée sur le volet prestation des recherches cliniques. Par exemple, c'est cette direction qui coordonne l'activité de production de MTI et qui réalise les prélèvements de cellules par aphérèse pour les CAR-T cells. C'est également cette direction qui pilote l'activité PLER pour Produits à usage de Laboratoire, Enseignement et Recherche.

Pour tous les versants de la recherche clinique à l'EFS, et quand le projet nécessite des donneurs, la Direction de la Collecte et Préparation (DCP) intervient pour l'inclusion et le prélèvement des donneurs dans les sites fixes choisis.

La Direction des Affaires Financières (DAF) apporte un support sur la réalisation de trames de grille de coûts et surcoûts.

La Direction des Systèmes Informatisés (DSI) devrait être une partie prenante de l'activité de recherche clinique notamment en mettant à disposition un système permettant de rapatrier les données informatisées de la recherche au siège pour leur stockage sur un espace sécurisé.

L'ensemble de ces directions et plus particulièrement la DRV, la DM, la DJC et la DBTD sont actuellement autant de portes d'entrée pour échanger avec le siège. En effet, selon le profil du porteur de projet, les circuits peuvent manquer de lisibilité, d'autant plus que l'EFS peut occuper plusieurs rôles.

3.3.3 Résumé des problématiques identifiées

Problématique générale	Sous problématiques
Absence de stratégie lisible en recherche clinique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Définition du périmètre des recherches réalisées par l'établissement ▪ Définition des missions réalisées par l'EFS ou en sous-traitance
Absence de pilotage national	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manque d'homogénéisation avec un fonctionnement régional persistant ▪ Circuits non existants dans certaines situations (hors RIPH et RIPH en collaboration et prestation) ▪ Recherches perdues de vue ou abandonnées
Grand nombre d'acteurs impliqués	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible visibilité de l'activité recherche clinique ▪ Lisibilité des circuits compromise ▪ Management transverse non efficient ▪ Nécessité d'identifier le porteur de projet ▪ Formation aux BPC des collaborateurs insuffisante
Environnement complexe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identification des projets de recherche clinique nécessaire ▪ Définition du périmètre d'action entre les directions internes ▪ Suivi des projets dans un contexte d'accroissement d'activité

Tableau 3 - Problématiques identifiées sur le fonctionnement actuel de la recherche clinique de l'EFS

Même si des actions ont déjà été mises en place pour répondre à ces problématiques (circuit de demande de promotion, SharePoint national), il s'agit d'actions ciblées répondant à un problème unique. Il serait intéressant de proposer une nouvelle organisation permettant d'éviter la problématique à la source pour un fonctionnement plus fluide de l'activité en proactivité plutôt qu'en réponse à des difficultés rencontrées.

La question se pose alors d'imaginer une structuration de la recherche clinique de l'EFS en respectant les aspects stratégiques, réglementaires et opérationnels. L'opportunité de réorganisation développée en fin de ce travail souhaite répondre à cette problématique générale.

3.4 Opportunité de réorganisation de la recherche clinique à l'EFS

3.4.1 Différentes organisations de recherche clinique

Le fonctionnement de l'EFS ayant maintenant été examiné, cette partie a pour but de comparer l'organisation structurelle et les missions confiées à différentes structures de recherche clinique en vue d'identifier les points divergents.

3.4.1.1 Les hôpitaux et DRCI

La recherche clinique hospitalière est coordonnée par les Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation. Les missions des DRCI sont précisées dans la circulaire DGOS/PF4 n° 2011-329 du 29 juillet 2011 (120) :

- La promotion (organisation, administration, gestion, contrôle, appui technico-réglementaire des essais cliniques) ;
- L'aide méthodologique, la gestion des données et la biostatistique (aide rédactionnelle, conception des essais cliniques, management des bases de données).

Certaines missions sont plus pertinentes si elles sont réalisées par un ensemble de structures de recherche clinique régionales du fait de leur complexité ou de leur périmètre d'action. Les missions des GIRCI (Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation) sont alors les suivantes :

- Formation/information des professionnels de recherche clinique ;
- Aide à la réponse aux appels d'offres européens ;
- Appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur (assurance-qualité, monitoring, vigilance, élaboration et diffusion de grilles communes de coûts/surcoûts) ;
- Soutien à la participation des établissements de santé non universitaires aux activités de recherche.

Les activités plus opérationnelles « d'acquisition des données dans le cadre de la recherche clinique, d'aide à l'inclusion et l'investigation, de coordination logistique et d'interface

patient/chercheur » sont effectuées par les Centres de Recherche Clinique (CRC) et centres d'investigation clinique.

Pour réaliser une comparaison avec le fonctionnement de l'EFS, l'ensemble des missions qui sont listées dans cette circulaire ne sont pas faisables ou réalisées à l'EFS. Par exemple, tout ce qui a trait aux bases de données est une activité non assurée en propre, cela inclut notamment la création d'un e-CRF (cahier électronique de report des données de la recherche) habituellement faite par un data manager.

De manière générale, le deuxième point confié aux DRCI pose problème. L' « aide rédactionnelle », si elle est entendue comme une relecture critique accompagnée de conseils est effectuée à l'EFS. En revanche, s'il s'agit de l'écriture des documents en lieu et place des porteurs de projet, cette mission n'est pas assurée par les services supports du siège.

De même, le siège assure certaines missions dévolues aux GIRCI. C'est par exemple l'assurance qualité avec la mise en place de procédures et mode opératoires divers. Il réalise également une veille sur les appels d'offre de recherche mais au contraire des GIRCI, ne contribue pas pour la réponse à y apporter.

On observe que, par rapport au fonctionnement public, l'EFS a une organisation transversale comprenant des missions variées mais ne permettant pas un fonctionnement complet et indépendant.

3.4.1.2 Sanquin

Sanquin est l'organisation hollandaise de transfusion sanguine. De la même manière que l'EFS, elle est chargée de collecter, préparer et mettre à disposition les produits sanguins labiles. Au contraire de l'EFS, elle assure la production des produits dérivés du plasma. Elle réalise également des activités de laboratoire (immunologie, fabrication de réactifs etc.), de formation et de recherche (121).

En date de février 2020, Sanquin possède une division « *research & lab services* » avec dix départements constitué de plusieurs groupes de recherche sous son unique tutelle (122).

Deux de ces départements représentant neuf groupes de travail ont plus particulièrement trait au domaine de la recherche clinique : le département « *clinical transfusion research* » et le département « *donor medicine research* ». Il est intéressant de remarquer que les recherches concernant le donneur sont séparées de celles du receveur.

Sanquin fonctionne sur le même modèle que l'EFS en réalisant des recherches sur ses fonds propres, en collaboration avec des universités (centre médical de l'université d'Amsterdam par exemple) ou avec des industries locales ou étrangères.

En 2010, le CCTR (*Center for Clinical Transfusion Research*) a été mis en place en collaboration avec l'université de Leiden afin de conduire les recherches cliniques. Il prend en charge au moins 17 études en janvier 2020 (123).

Pour comparer, il est important de prendre en compte la taille des Pays-Bas, 17 millions d'habitants, beaucoup plus petite que celle de la France qui compte un peu moins de 68 millions d'habitants. De plus, Sanquin réalise toutes ses recherches sur le domaine de la transfusion en collaboration avec les centres médicaux des universités ce qui permet le renforcement des moyens.

Finalement, le modèle hollandais est un modèle plus complet que l'EFS. La visibilité, la lisibilité et l'organisation sont probablement facilitées par la taille réduite du pays ainsi que par l'unique tutelle des équipes de recherches toutes localisées dans un même lieu ; ce qui pourrait expliquer qu'une telle organisation soit compliquée à mettre en place en France.

3.4.1.3 *Sanofi*

Bien que la recherche institutionnelle soit très différente de la recherche industrielle, que ce soit en matière de moyens financiers et humains que d'objectifs (publications scientifiques versus autorisation de mise sur le marché), il est intéressant d'aborder ici de manière macroscopique l'organisation de la recherche clinique à Sanofi. Cela permet d'identifier comment une structure internationale répartie ses missions dans le cadre de son activité de recherche clinique.

Au global, l'activité « *clinical sciences & operations* » est séparée en six pôles qui reprennent les grandes étapes d'une recherche clinique :

- “*Clinical operation lead office*” (planification, etc.)
- “*Operational medical development & clinical documentation*” (rédaction des documents essentiels de la recherche tel que le protocole, etc.)
- “*Clinical supply chain operations*” (gestion des médicaments expérimentaux)
- “*Trial operations*” (coordination de la recherche, etc.)
- “*Clinical study units*” (monitoring, etc.)
- “*Biostatistics & programming*” (analyses, etc.)

Le pôle « *trial operations* » est organisé en différentes aires thérapeutiques, par exemple oncologie, diabète, immuno-inflammation etc.

Chaque aire thérapeutique est dirigée par un « *group leader* » manageant des « *team leader* ». Il y a donc plusieurs équipes au sein d'une aire thérapeutique. On retrouve dans chaque équipe plusieurs « *Clinical Trial Operations Manager* » (CTOM) ainsi qu'un « *lead CTOM* ».

L'équipe peut également être complétée par des prestataires pour des aspects spécifiques de l'étude tels que le data-management.

En plus de ces aspects opérationnels, on retrouve un département qualité des opérations cliniques et un département d'élaboration de la stratégie globale.

Finalement, dans cette organisation industrielle, la distinction est faite entre les aspects stratégiques, les aspects opérationnels et les aspects d'amélioration continue.

De plus, l'activité opérationnelle est séparée selon le domaine thérapeutique où chaque personne a un poste avec des missions bien définies. L'activité est donc plus fractionnée avec des missions moins transversales.

Cela s'explique notamment par une obligation de recherche clinique allant jusqu'à la phase III avec des volumes et périmètres d'action démesurés par rapport à une recherche académique. Bien que ce modèle soit intéressant, il est important de retenir que ce n'est pas une organisation envisageable pour une structure comme l'EFS.

Ces trois structures mettent en avant trois points importants à maîtriser pour une organisation efficace d'une activité de recherche clinique dans un établissement :

- Il faut être en capacité de choisir les projets à mener en suivant la stratégie élaborée de manière distincte des acteurs opérationnels ;
- Il faut être en capacité d'apporter une aide au montage des dossiers ;
- Il faut pouvoir assurer une expertise opérationnelle variée.

3.4.2 Sur la piste de la réorganisation

3.4.2.1 Le circuit de demande de promotion

Pour continuer à se structurer, plusieurs actions ont vu le jour en réaction à des problématiques précises identifiées précédemment. La création d'un circuit de demande de promotion pour les collaborateurs de l'EFS en fait partie.

Les circuits officiels de demande d'autorisation de recherche ne seront pas rappelés dans cette partie. Ces démarches réglementaires réalisées auprès des autorités sont réalisées par la DRV. La partie suivante présente les circuits internes à l'EFS reliant les acteurs présentés ci-dessus et qui permettent d'organiser l'activité.

Le circuit de demande de promotion a été mis en place dans le courant de l'année 2019 pour les projets de RIPH en promotion à l'EFS. Il est actuellement en cours de validation par l'usage sur des projets nouvellement arrivés.

La procédure est la suivante :

- Le porteur de projet renseigne la demande de promotion, la fait signer au directeur d'ETS concerné et l'adresse à la DRV. Pour exemple, ce document demande de renseigner le titre du projet, la liste et le rôle des participants, le type d'étude, le financement prévu, le planning prévisionnel ou encore la faisabilité sur site.
- La DRV prend avis auprès des directions supports du siège vues précédemment et concernées par le projet. Pour cela, elle leur transmet la demande de promotion ainsi que la grille d'évaluation de cette demande. Chaque direction est invitée à renseigner les items pour lesquels elle se sent compétente.
- Dans le mois qui suit la réception de la demande de promotion, la DRV s'engage à rendre un avis de promotion. Cet avis est basé sur les retours des directions et la grille d'évaluation. Cette grille comporte 4 grandes parties : « généralités », « complexité du projet », « ressources et moyens alloués » et « financier ». L'avis rendu est un « avis favorable », un « avis favorable sous réserve » ou un « avis défavorable ». Il précise le soutien accordé au projet : promotion et aide au montage du dossier notamment. L'avis de promotion est signé par le directeur de la recherche et de la valorisation du siège puis transmis au porteur de projet.
- En cas d'avis favorable ou avis favorable sous réserve, la suite consiste pour le porteur de projet, au montage du dossier ainsi qu'à la réponse aux éventuelles réserves. En cas d'avis défavorable, le porteur de projet doit trouver une autre entité qui acceptera la promotion.

Cette procédure a l'avantage de ne proposer plus qu'une seule porte d'entrée pour les RIPH en promotion même si plusieurs points restent à valider pour améliorer ce circuit.

Qui prend la décision de l'avis de promotion ? La décision de promotion doit-elle émaner du directeur de la DRV ou faut-il impliquer la direction générale ?

La grille d'évaluation permet d'éclairer la décision en mettant l'accent sur les difficultés et les forces. Cette grille comprend des notations, doit-on rendre un avis sur une base chiffrée ? Si oui, quels sont les seuils de décision ?

Faut-il mettre en place un comité d'évaluation qui se réunirait en personne pour remplir cette grille et rendre la décision ? Si oui, quels en seraient les membres ? Faut-il plutôt impliquer les comités décisionnels déjà existants à l'EFS ?

La demande de promotion permet également de répondre en partie à une autre problématique en sélectionnant les projets réalisés. En effet, les projets de recherche pour lesquels une promotion est demandée sont de plus en plus nombreux. Il est donc compliqué pour l'EFS et particulièrement la DRV de continuer à réaliser l'ensemble de ses missions à effectif constant.

3.4.2.2 Le réseau des référents de recherche clinique

Le réseau des référents de recherche clinique a été créé durant l'été 2018 suite aux anomalies constatées : un manque de formation des collaborateurs, des recherches réalisées en doublon et un manque de communication lié à un fonctionnement en établissement régional. Il permet une structuration de l'activité à un niveau national.

La création de ce réseau a nécessité une autorisation spécifique de la Direction Générale après la demande faite par la DRV. En effet, à l'EFS, un réseau est associé à un processus et la recherche clinique n'est pas reconnue en tant que tel. Partant de ce constat, on peut se poser la question de savoir en quoi un réseau est utile à l'activité.

La réponse la plus évidente est qu'il s'agit d'une activité nécessitant une organisation nationale ainsi qu'une communication entre les différents participants. Toutefois, cette activité n'étant pas organisée comme peut l'être un processus, il est difficile d'identifier les personnes devant participer à ce réseau.

Initialement, les membres du réseau nommés « référent de recherche clinique » ont été désignés par les directeurs d'ETS lors d'un comité des directeurs du siège. Les membres ayant été nommés sont en majorité des directeurs médicaux et des directeurs scientifiques des ETS. Du fait de leur position hiérarchique élevée, il peut ne pas s'agir d'acteurs opérationnels de recherche clinique en région.

La première action menée a donc été l'évaluation des expertises des membres par le biais d'un questionnaire élaboré par la DRV. Ce questionnaire reprenait des critères permettant d'évaluer

les connaissances et compétences de la personne et notamment d'identifier leurs expériences passées de recherche clinique. L'analyse des réponses a permis de dégager un besoin d'accéder à une formation aux Bonnes Pratiques Cliniques. En effet, malgré les diverses expériences précédentes des membres du réseau en recherche clinique, la théorie sur les bases réglementaires et les bonnes pratiques n'étaient que peu maîtrisées du fait d'une très faible formation dans le cursus d'apprentissage médical.

A la demande de la DRV, une formation e-learning aux BPC a été intégrée dans le plan de formation annuel. Dans un premier temps, elle n'a été proposée qu'aux référents régionaux de recherche clinique. Dans un second temps, le souhait a été d'élargir l'accès à la formation à l'ensemble du personnel qui en fera la demande. La bonne identification des acteurs de l'EFS impliqués dans cette activité dont notamment les porteurs de projet et les investigateurs permettra de cibler plus spécifiquement les collaborateurs EFS à former aux BPC.

Le réseau est un moyen de faire remonter les problématiques régionales jusqu'au siège et de trouver des solutions. Il permet aussi de guider vers l'interlocuteur le plus compétent en cas de questions sur ses propres recherches.

Depuis sa création, ce réseau a mis en place sept Lignes Directrices (LD) dans l'objectif de répondre aux problématiques communes des régions dont certaines ont été évoquées précédemment.

La LD1 concerne la qualification des recherches. Cela est plus une problématique purement opérationnelle et n'implique que très peu la structuration. La principale action à mener, qui est en cours de mise en place, serait de réaliser un outil de type logigramme permettant de distinguer les RIPH des RNIPH. Cette ligne directrice entre toutefois dans une problématique de structuration concernant les circuits internes. L'accessibilité à un logigramme validé permettrait de faciliter la qualification en posant une base commune de discussion.

La LD2 est très pertinente pour le sujet de la structuration de la recherche clinique à l'EFS puisqu'elle concerne l'assurance qualité. En effet, avant la mise en place d'une gestion documentaire nationale sous Gédéon en 2016, chaque région avait ses propres procédures. Il faut donc faire le tri et mettre en commun ce qui peut l'être avant de prendre la décision de créer de nouvelles procédures. Il pourrait être très intéressant de s'inscrire dans une démarche de management par la qualité, en même temps que la structuration de l'activité, avec la réalisation d'un synopsis reprenant procédures et mode opératoire. Pour cela, il faudrait que l'activité soit reconnue comme processus, revue chaque année en fonction d'indicateurs, permettant alors une amélioration continue du processus.

Avec un système complet de procédures, cette ligne directrice pourrait répondre à différentes problématiques identifiées ici : la gestion du pilotage national de la recherche, les questions de suivi et coordination des projets (par qui, quand, comment), la définition des circuits internes et notamment le perfectionnement du circuit de demande de promotion.

La LD3 porte sur les aspects informatiques et liberté. De même que la ligne directrice précédente, elle participe à la structuration de l'activité en élaborant les circuits les concernant. Elle pourrait également prendre son importance sur la problématique de la réutilisation des données une fois archivées.

La LD4 est relative au budget. Celle-ci peut participer à la résolution de plusieurs problématiques. L'origine de la LD4 vient d'un manque d'anticipation des coûts d'un projet de recherche du fait d'une confusion des circuits du soin et de la recherche de la part des porteurs de projet. En réalisant une grille de coûts de la recherche, cela permet de rappeler la différence entre ces deux circuits parallèles. Cela permet aussi d'améliorer la problématique de pilotage national en mettant à disposition un outil commun à l'ensemble des régions. À l'avenir, cette ligne directrice pourrait se pencher sur le sujet des financements de la recherche clinique à l'EFS. Elle pourrait solutionner le manque d'une aide à l'obtention de fonds externes ou encore redéfinir une nouvelle stratégie d'enveloppe interne avec un financement pluriannuel pour chaque projet retenu.

La LD5 porte sur la communication. Cette ligne directrice espère répondre aux problématiques de remontée d'informations vers le siège, et de visibilité et lisibilité de l'activité de recherche clinique par tous. La création d'un espace intranet SharePoint a déjà permis de partager les ressources mais avec quelques limites (voir en 3.3.1.2).

Les LD6 et LD7, de même que la LD1, sont plutôt opérationnelles. À destination des porteurs de projet, l'une concerne l'élaboration d'un calendrier sous forme de diagramme de Gantt récapitulant l'ensemble des étapes et des délais pour réaliser un projet de recherche clinique et l'autre concerne l'élaboration de modèle de conventions de recherche clinique. Cela permet toutefois de renforcer la formation des collaborateurs sur tous ces aspects plus pratiques.

Le réseau pourrait s'inscrire dans la nouvelle structuration pour continuer le travail effectué sur les lignes directrices et en identifier de nouvelles dans une logique d'amélioration continue.

3.4.2.3 La vigilance des recherches cliniques

L'activité de vigilance des recherches cliniques à risques, c'est-à-dire des RIPH de catégorie 1, n'a aujourd'hui d'autre choix que d'être sous-traitée lorsque l'EFS est promoteur. Celle-ci pourrait néanmoins être officinée en interne pour certaines recherches, l'EFS siège étant déjà responsable des vigilances sanitaires lors des transfusions. La mise en place de cette activité permettrait de répondre à la problématique du manque d'indépendance de l'établissement pour réaliser une recherche clinique dans son entièreté, d'autant plus lorsque les compétences sont déjà disponibles en interne.

Pour cette raison, à l'initiative de la DRV et suite à une demande sur un projet, il a été formé début 2019 un groupe de travail sur la faisabilité de la vigilance des recherches cliniques au sein même de l'EFS. Pour atteindre cet objectif, il faut prévoir l'ensemble des tâches nécessaires à une mise en place effective de l'activité (périmètre des recherches prises en charge, outils et documents nécessaires, validation des aspects juridiques, réglementaires et protection des données).

Réaliser cette activité supplémentaire pour l'EFS peut paraître une contrainte en ajoutant des missions à du personnel déjà occupé mais cela permettrait une meilleure maîtrise de la gestion des données en limitant leur diffusion et un gain financier sur le long terme.

D'ailleurs, comme vu en 3.4.1.1, la vigilance des recherches cliniques fait partie intégrante des missions confiées aux DRCI, autre acteur académique français dont l'EFS pourrait s'inspirer. Se rapprocher de ce modèle en s'assurant de pouvoir répondre à l'ensemble des missions initierait une démarche de gestion complète des recherches cliniques au sein de l'établissement.

3.4.2.4 Un marché public pour des prestations à la carte

Une gestion complète de la recherche clinique n'étant pas compatible avec l'organisation actuelle, l'idée d'un marché public pour réaliser des prestations à la carte est en cours d'étude par la DRV. En effet, comme cela a été vu précédemment, l'EFS n'est pas en capacité de réaliser l'ensemble des tâches dévolues à une recherche clinique. Par exemple, l'élaboration et la gestion d'un e-CRF, la rédaction des documents de l'étude par le siège ou encore les analyses statistiques des données brutes (selon les régions) ne peuvent être assurés que par le biais de collaborations locales ou de prestations.

Pour avoir une idée complète et précise des besoins en recherche clinique des collaborateurs de l'établissement, la DRV a produit un questionnaire s'adressant principalement aux collaborateurs impliqués dans la promotion de recherche clinique à l'EFS. Les objectifs de cette enquête sont d'identifier les activités et métiers pour lesquels les collaborateurs en régions ressentent un besoin. Cela permettra de chiffrer la demande qui sera objectivée dans le cahier des charges du marché public.

Il est en effet nécessaire de passer par un marché public puisque l'EFS est légalement un « établissement public administratif ». En tant que tel, l'établissement a l'obligation de passer par un marché public à procédure formalisée pour des dépenses avec un montant supérieur à 139 000 €, ou un marché à procédure adaptée (MAPA) pour un montant compris entre 40 000 et 139 000 € (seuils applicables au 1^{er} janvier 2020). Il doit donc mettre en concurrence plusieurs entreprises aptes à satisfaire ses exigences.

Passer par un marché public dans cette situation soulève néanmoins deux points d'attention. Les règles des marchés publics imposent le recours à l'entreprise choisie dès qu'une prestation est réalisée sous couvert de ce marché. Cela peut poser problème si les régions souhaitent réaliser un aspect particulier de la recherche avec un partenaire régional. Il faudra alors s'assurer que ces partenariats ne soient pas des prestations puisque l'entreprise titulaire du marché pourrait engager des poursuites contre l'établissement pour non-respect du marché. Il serait par ailleurs intéressant de faire apparaître dans le contrat réalisé pour le marché public une mention de type « l'EFS se réserve le droit de réaliser des collaborations avec des partenaires locaux ». Le deuxième point concerne l'utilisation du marché. Les démarches pour monter ce type de marché sont conséquentes et prennent du temps. Il est important qu'une fois obtenu, ce marché soit utilisé malgré le fonctionnement actuel basé en priorité sur des collaborations locales. L'analyse des besoins en cours est donc une étape majeure du développement de ce projet. Les tendances actuelles semblent montrer des besoins relativement identiques pour chaque région à l'exception des DROM où les besoins sont plus importants tant en quantité que sur les métiers concernés. Cela pourrait s'expliquer par des moyens humains et matériels plus faibles qu'en métropole.

C'est pourquoi faire appel à des CRO (*Contract Research Organization*) semble une opportunité intéressante puisque ces entreprises proposent un service tout inclus avantageux pour les DROM, ou une réponse à un besoin particulier intéressant pour les régions.

3.4.3 Un changement radical dans l'organisation actuelle ?

3.4.3.1 *Réflexion sur une réorganisation*

Bien que les actions présentées plus haut puissent permettre de structurer l'activité de recherche clinique à l'EFS, cela se ferait sur un fonctionnement actuel non optimal. La proposition qui suit soumet une nouvelle organisation pour améliorer la sélection, la mise en œuvre et le suivi des projets de recherche clinique de l'EFS. L'amélioration de la compréhension des circuits permettra à l'ensemble des collaborateurs de l'établissement, d'exercer dans de meilleures conditions et de valoriser leurs travaux.

Ainsi, la création d'une **cellule nationale de coordination des recherches et études cliniques** au siège de l'EFS agirait comme un guichet unique. Les questions et demandes relatives à un projet de recherche RIPH ou hors RIPH sur données de santé ou collections biologiques, que ce projet soit en promotion, collaboration ou prestation pourraient être centralisées et traitées en lien avec les personnes support identifiées.

Cette cellule se rapprocherait du fonctionnement d'une DRCI (voir en 3.4.1.1).

Premièrement en assurant des missions ayant trait à la promotion des recherches cliniques : la gestion de projet, l'appui technico-réglementaire (dépôt aux autorités, rédaction des contrats et diverses démarches), l'aide méthodologique dans la conception, l'aide rédactionnelle, la vigilance des essais cliniques, etc.

Deuxièmement par la réalisation de missions permettant le bon fonctionnement de l'activité telles que la formation des collaborateurs, la mise en application d'une démarche d'assurance qualité et l'élaboration d'outils nationaux.

Pour les projets RNIPH menés uniquement par l'EFS, les missions de la cellule auraient plus trait à la réalisation en pratique d'une étude clinique : extraction des données des bases, analyse statistique, interprétation et rédaction de publications.

Pour toutes les recherches, la présentation des résultats notamment en interne permettrait de valoriser les résultats et d'anticiper une évolution des pratiques si elle était requise.

En dehors de ce rôle de promoteur, l'EFS en tant que collaborateur ou prestataire, interviendrait via cette cellule de coordination nationale pour l'analyse de la participation de l'établissement. Ainsi, l'intérêt stratégique et la faisabilité du projet seraient évalués, de même que la négociation et la rédaction des contrats de collaboration ou de prestation.

3.4.3.2 *À court terme*

La cellule nationale de coordination des recherches cliniques pourrait s'organiser dès aujourd'hui par l'association des référents de recherche clinique et des collaborateurs du siège participant à cette activité en les intégrant dans la cellule de manière formelle tout en respectant leur direction de rattachement.

En pratique, la cellule se verrait d'abord formée par le regroupement du département études cliniques de la direction médicale et de la partie recherche clinique de la direction de la recherche et de la valorisation. Ce regroupement permettrait une meilleure visibilité de l'activité de recherche clinique à l'EFS en unifiant les activités. Cette proximité avec les questions médicales pourrait également permettre d'initier des RIPH sur de nouvelles pratiques professionnelles.

Pour compléter la cellule, il faudrait dédier en partie un membre de la DJC pour les aspects réglementaires et un pour les aspects informatique et libertés, un autre membre de la direction médicale pour la vigilance des essais cliniques et un membre de la direction financière pour les aspects budgétaires. L'embauche de personnel supplémentaire sur des postes non existants à l'heure actuelle ne se ferait que dans un second temps.

Du fait de sa reconnaissance nationale, cette nouvelle cellule serait l'interlocuteur privilégié de tous les acteurs s'intéressant à la recherche clinique de l'EFS avec l'utilisation d'une adresse mail commune. Cela pourrait concerner les collaborateurs internes ayant des interrogations ou les acteurs externes souhaitant réaliser un partenariat ou ayant un besoin de prestation ou d'accès à des échantillons. De manière générale, des liens forts seront à tisser avec l'activité PLER, les biothèques, le département valorisation pour la protection des intérêts de l'établissement, la recherche fondamentale qui est la base des innovations à venir et le département informatique pour la gestion des données informatisées.

Cette étape court terme permettrait donc de mettre en place des actions telles que le comité d'évaluation des demandes de promotion et la porte d'entrée unique pour toutes les questions liées à l'activité recherche clinique. Ainsi le demandeur n'aurait à s'adresser qu'à une entité : la cellule nationale de coordination des recherches et études cliniques.

3.4.3.3 À long terme

A plus long terme, il serait intéressant que les personnels soient détachés complètement sur la cellule de coordination de recherche clinique. Cette cellule sera alors apte à s'enrichir de nouvelles activités actuellement non réalisées par l'EFS, pour exemples : le monitoring des recherches en promotion, la réponse aux appels d'offre, le suivi exhaustif des projets de recherche clinique en collaboration et en prestation.

Pour réaliser ces services supplémentaires, il sera nécessaire de s'interroger sur les ETP disponibles en recherche clinique en identifiant clairement leur nombre en région. Si la mutualisation de ces ressources n'était pas suffisante, le nombre d'ETP disponible devrait augmenter. Toutefois, ETP supplémentaire signifie besoin d'un budget majoré.

Dans les années à venir, un retour sur investissement pourrait avoir lieu avec un développement de l'activité de prestation expliqué par une visibilité plus importante depuis l'extérieur et des personnels formés aux coûts de la recherche, différents de ceux du soin, et sachant alors comment négocier les prestations avec les industriels.

Cette meilleure visibilité en interne permettra également de mieux identifier les activités pouvant prétendre au crédit impôt recherche. De même, la présence d'une personne pour répondre aux appels à projet extérieurs à l'établissement permettra d'assurer des financements externes pour les recherches en promotion.

Financée, la cellule serait idéalement formée de plusieurs personnels multidisciplinaires :

- Chef de projet : suivi coûts-délais-qualité, montage du dossier réglementaire, *contract management*, négociateur ;
- Porteur de projet RNIPH : réalisation pratique d'une recherche sur données et interprétation ;
- Chargé d'assurance qualité recherche clinique : rédaction de procédures et mode-opératoires, amélioration continue, formation ;
- Méthodologiste : conception et faisabilité ;
- Chargé d'affaires réglementaires : dépôt aux autorités, rédaction des contrats de collaboration et prestation ;
- Chargé de collections biologiques scientifiques : gestion des collections et des accès ;
- Data-manager : création et entretien d'e-CRF, gel de base ;
- Biostatisticien : réalisation du plan statistique, analyse des résultats finaux ;

- Chargé de vigilance : gestion des évènements indésirables, rédaction du rapport annuel de sécurité ;
- Rédacteur médical : rédaction des documents de l'étude et de la publication ;
- Attaché de recherche clinique : mise en place, monitoring, rédaction de procédures opératoires standards, clôture ;
- Techniciens de recherche clinique à disposition de l'équipe investigatrice : prise en charge des participants, recueil des données.

3.4.3.4 Pourquoi ?

Mais pourquoi cette proposition répondrait aux problématiques soulevées précédemment ? Pour commencer, mettre en place une telle structure positionnerait l'EFS aux yeux de tous comme un acteur reconnu de recherche clinique en transfusion, lui donnant alors une légitimité auprès des collaborateurs et des partenaires industriels et académiques, notamment utile lors de négociations.

La problématique adjacente qui portait sur le périmètre des recherches à réaliser en promotion se verrait réduite par la mise en place d'un comité d'évaluation officiel des demandes et qui serait apte à se prononcer sur l'intérêt de l'établissement à se porter promoteur. Ce comité pourrait également rendre un avis sur les intérêts de l'EFS dans les collaborations qu'il effectue sur des sujets éloignés du monde de la transfusion et des cellules. De plus, la création de la cellule de coordination des recherches cliniques permettra de relancer et valider une stratégie recherche clinique ré-évaluable à intervalle régulier avec l'aide d'indicateurs préalablement identifiés.

Par ailleurs, cette cellule hautement spécialisée assurera aux autorités une formation du personnel impliqué et donc un respect de la réglementation applicable potentiellement source de sanctions financières et pénales. Le personnel, mieux formé et plus disponible sera à même de suivre les recherches cliniques et d'aider au mieux les porteurs de projet et équipes investigatrices pour respecter les délais et améliorer la qualité. Cela pourrait dans le même temps limiter le nombre de recherches abandonnées.

D'autre part, l'unité affichée devrait engendrer une amélioration des circuits internes. Que ce soit tout simplement par la création de circuits non existants à ce jour comme c'est le cas pour les collaborations et les prestations ou en permettant une communication plus efficiente et

pertinente entre les acteurs. La cellule serait donc le pilote national des recherches et études cliniques avec la définition de circuits précis pour chacun des rôles de l'EFS en ayant à disposition un ensemble de compétences complémentaires pour une gestion optimale.

De plus, une fois ces circuits identifiés et formalisés dans la gestion documentaire de l'établissement, les informations de la part des régions devraient être remontées à la cellule nationale. Un autre impact de la mise en place de ces circuits pourrait se faire valoir avec la réalisation d'audits internes sur l'activité. Ces audits pourraient être réalisés par la Direction risques, audits et qualité de l'EFS qui s'assurerait du respect des procédures mises en place pour et par la cellule nationale de coordination des recherches et études cliniques.

La création de cette cellule pourrait aussi être l'occasion de modifier le fonctionnement des attributions financières internes aux projets de recherches cliniques en mettant en place un financement par projet pluri-annualisé. Le fait de se voir allouer une enveloppe pour l'ensemble de la durée du projet permettrait d'assurer un financement d'une année sur l'autre, plus adapté au fonctionnement des projets de recherche clinique aujourd'hui menés. En effet, la situation actuelle attribue une enveloppe à dépenser par année civile alors que les projets sont portés sur plusieurs années et prennent parfois du retard.

Ce nouveau fonctionnement pourrait également donner lieu à un suivi des coûts par projet en comptabilité analytique, c'est-à-dire, suivre plus précisément quelles sont les dépenses pour un projet et non pour une activité.

La cellule pourrait aussi porter d'autres actions de développement :

- Le pilotage d'un comité d'éthique autorisé à rendre un avis avec un numéro IRB (*International Review Board*) admissible pour une publication ;
- L'obtention d'un entrepôt de données de la recherche en vue d'une réutilisation des données, à l'image de celui réalisé par l'AP-HP. Et de même, la mise en place d'un pilotage national des échantillons de la recherche pour en faciliter l'accès ;
- La mise au point d'un processus d'analyse d'impact d'une recherche ou étude clinique réalisée par l'EFS et l'exploitation de ses résultats ;
- La participation à des projets ministériels tels que le *Health Data Hub* ;
- La transition vers le tout numérique avec la création d'un consentement dynamique pour la recherche et une information du donneur améliorée ;
- Ou anticiper la mise en oeuvre des réglementations officielles à venir.

La mise en place de cette évolution peut être complexe mais les moyens humains et compétences semblent déjà présents au sein de l'établissement. D'autre part, si les missions de recherche clinique peuvent être assurées par l'EFS de manière autonome, les collaborations locales actuellement encouragées avec les CIC et DRCI risquent d'être limitées dans l'avenir, de même que le recours à des prestations du marché public.

Cette proposition de cellule de coordination des recherches cliniques se veut tournée vers l'avenir en prenant en compte les évolutions à venir, en cherchant à remédier aux causes des problématiques d'aujourd'hui et de demain et en unifiant les compétences actuellement dispersées.

Conclusion

Cette thèse avait pour objectif de discuter de la recherche clinique sur les thérapies innovantes en hématologie et médecine transfusionnelle. Dans le but d'obtenir un point de vue global sur le sujet, le travail a été divisé en trois questions.

Le premier chapitre souhaitait répondre à la question « qu'est-ce que la recherche en médecine transfusionnelle ? ». Il a permis de revoir les concepts de base. Il y a été abordé le processus de développement d'un produit de santé : recherche fondamentale, pré-clinique, translationnelle et clinique. La médecine transfusionnelle, définie sur le site de l'Établissement français du sang comme une discipline médicale centrée sur la transfusion sanguine, la compatibilité et la préparation des produits sanguins, a ensuite été examinée. Les produits sanguins labiles délivrés au patient par l'EFS sont des concentrés de globules rouges, des concentrés plaquettaires ou du plasma. Cette médecine transfusionnelle peut se rapprocher du concept de médecine personnalisée de par la nécessaire compatibilité des produits avec le receveur sur les différents groupes sanguins. Enfin, il a été revu le concept physiologique clé d'hématopoïèse qui est à l'origine de cette spécialité.

La question qui régissait le second chapitre était « quelles sont les innovations en hématologie et médecine transfusionnelle ? ». Ce chapitre a permis de s'attarder sur les innovations en hématologie et médecine transfusionnelle en citant quelques innovations intéressantes. Par exemple les protéines de fusion recombinantes et les thérapies géniques pour le traitement des hémoglobinopathies ou encore les transplantations de cellules souches hématopoïétiques.

Deux innovations majeures ont été plus amplement abordées. En hématologie, la technologie des CAR-T cells représente un futur prometteur. Deux produits sont déjà sur le marché (Kymriah® et Yescarta®) avec des nouveaux à suivre prochainement. La recherche se concentre sur le développement de CAR-T cells universels en développant des cellules T compatibles pour tous grâce aux outils de génétique et en développant des récepteurs adaptables à différentes cibles. En médecine transfusionnelle, la recherche de substituts sanguins est une quête entreprise depuis des années et en perpétuelle évolution. Elle passe par le développement de substituts tels que les transporteurs d'hémoglobine à base d'oxygène ou de manière plus représentative par les produits sanguins labiles de culture. Ceux-ci doivent encore répondre aux problématiques de choix de la source la plus pertinente et de montée en échelle industrielle avant d'être validés chez l'Homme et commercialisés.

Les CAR-T cells et les PSL de culture ont un point commun : en partant d'un concept de médecine personnalisée, ils évoluent vers un concept d'universalité plus cohérent avec la logique de l'industrie pharmaceutique. En effet, l'impact économique et financier de ces innovations, notamment pour les CAR-T cells, n'est pas à négliger dans un système de santé comme le nôtre. Il est toutefois important de mettre cela en balance avec la motivation sanitaire et le bien-être du patient qui doit être prioritaire dans la recherche des innovations en santé. Le paysage pharmaceutique formé des industriels du médicament et des sociétés de biotechnologie continue donc de s'investir dans ces domaines de développement. Toutefois, ce ne sont pas les seuls à faire de la recherche clinique en hématologie et médecine transfusionnelle. Les établissements publics ont un rôle important en recherche fondamentale et clinique. La participation des hospitaliers, chercheurs et investigateurs de recherches cliniques, est nécessaire. En addition à ces groupes hospitaliers, il y a aussi des structures spécialisées tel que l'Établissement français du sang, acteur de la chaîne transfusionnelle en France.

Le troisième et dernier chapitre a entrepris de répondre à la question suivante : « en France, comment l'Établissement français du sang se structure pour la recherche clinique en transfusion ? ». Pour cela, le fonctionnement actuel de l'activité de recherche clinique à l'EFS a été présenté. Il a mis en exergue certains points pouvant faire l'objet d'amélioration dans une restructuration de l'activité : absence de stratégie de recherche clinique lisible, pilotage national de la recherche clinique partiel, grand nombre d'acteurs impliqués ainsi qu'un environnement complexe de plus en plus réglementé.

La réflexion amène à l'idée de création d'une cellule nationale de coordination des recherches et études cliniques. Cette cellule agirait comme un guichet unique pour les projets de recherche RIPH ou RNIPH, que ce projet soit en promotion, collaboration ou prestation. La cellule pourrait s'organiser dès aujourd'hui en associant les acteurs déjà identifiés permettant de travailler en complémentarité. A plus long terme, il serait intéressant que ces personnels soient détachés sur la cellule qui sera alors plus efficiente et apte à s'enrichir de nouvelles missions. La création d'une telle cellule augmenterait la visibilité et positionnerait l'EFS aux yeux de tous comme un acteur reconnu de recherche clinique en transfusion, lui donnant alors une légitimité et une lisibilité auprès des collaborateurs et des partenaires industriels et académiques. La mise en place de cette solution peut être complexe mais les moyens humains et les compétences semblent déjà présents au sein de l'établissement.

Au début de ce document, la question était posée concernant la possibilité de l'EFS de se soustraire à l'effort de mener des recherches cliniques en transfusion sanguine en France en

raison de son monopole sur les PSL. La question du périmètre des recherches effectuées au sein de l'établissement suivait donc. Tel qu'explicitées dans le troisième chapitre, les recherches cliniques à l'EFS concernent les patients receveurs mais également les donneurs. Ces derniers n'étant en lien qu'avec l'EFS, les recherches les concernant se doivent d'être initiées par l'établissement. Mais, même s'il peut paraître intéressant pour l'EFS de vouloir être un acteur de la recherche clinique en hématologie et médecine transfusionnelle de façon plus vaste, de par son fonctionnement plutôt institutionnel, il apparaît compliqué de pouvoir s'investir dans tous les domaines d'innovations. L'exemple des CAR-T cells est parlant. Comme on l'a vu dans le second chapitre, les coûts associés au développement de cette technologie sont extrêmement importants et l'EFS ne peut pas les assumer seul. Plusieurs stratégies s'offrent à l'établissement. Il peut choisir de s'associer à d'autres partenaires et là l'idée de restructuration en une cellule nationale de coordination unique permettra de faciliter les relations. Il peut aussi choisir de ne participer qu'à un seul rôle, celui de prestataire, qui au moins a l'avantage de n'être qu'exécutant. Dans ce cas, la cellule permettra d'assurer la formation des collaborateurs à la recherche clinique et l'encadrement juridique de l'ensemble, en séparant bien la recherche aux activités de soins habituelles.

La structuration de l'activité de recherche clinique de l'EFS est donc dépendante de la stratégie qui lui sera affectée. Il est important de mener la réflexion sur la structuration de l'activité en parallèle de la réflexion stratégique pour être capable de tenir les engagements pris par la stratégie définie. L'intérêt résidant dans l'optique de proposer une nouvelle structuration en anticipation des besoins et non seulement en réponse à des problématiques. S'il est décidé que l'EFS ne doit plus être promoteur de recherches cliniques, la constitution de la cellule nationale de coordination des recherches et études cliniques peut ne pas être opportune telle que présentée ici. Toutefois, de par ses activités, l'EFS sera toujours impliqué dans des recherches ou études cliniques même s'il n'est pas promoteur. L'utilité d'une cellule nationale de coordination ne fait donc pas de doute dans un établissement certifié ISO 9001.

Bibliographie

1. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. Journal officiel n° L 159 du 27/06/2003 p. 0046 - 0094; [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003L0063>
2. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM [Internet]. [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: [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)
3. Les médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière) - ANSM [Internet]. [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/(offset)/5)
4. Les préparations cellulaires ou tissulaires - ANSM [Internet]. [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-preparations-cellulaires-ou-tissulaires/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-preparations-cellulaires-ou-tissulaires/(offset)/6)
5. Décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://beta.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042044222>
6. Garraud O, Morel P, Coste J, Tiberghien P, Fournier-Wirth C. Transfusion sanguine : un modèle de questionnement en recherche et développement. *Presse Médicale*. 1 févr 2015;44(2):233-40.
7. Beall RF, Hwang TJ, Kesselheim AS. Pre-market development times for biologic versus small-molecule drugs. *Nat Biotechnol*. juill 2019;37(7):708-11.
8. La recherche fondamentale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-fondamentale>
9. Code général des impôts, annexe 3 - Article 49 septies F. Code général des impôts, annexe 3.
10. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>

11. Honek J. Preclinical research in drug development. *Med Writ.* 1 déc 2017;26:5-8.
12. Hardin-Pouzet H, Morosan S. Organismes-modèles et réglementation de la recherche animale. *médecine/sciences.* 1 févr 2019;35(2):153-6.
13. Cossette S. De la recherche exploratoire à la recherche appliquée en sciences infirmières : complémentarités et finalités. *Rech Soins Infirm.* 2010;N° 102(3):73-82.
14. Recherche translationnelle > Définition - Fondation Synergie Lyon Cancer [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.synergielyoncancer.fr/glossaire/recherche-translationnelle>
15. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine - Version en vigueur au 20 février 2020 [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: https://beta.legifrance.gouv.fr/loda/texte_lc/LEGITEXT000025442808/
16. Code de la santé publique - Chapitre Ier : Définitions. (Articles L5111-1 à L5111-2) [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://beta.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006689867/2007-02-27>
17. Section 2 : Recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 nécessitant une autorisation expresse portant sur les produits mentionnés aux articles L. 1125-1 à L. 1125-3 (Articles R1125-7 à R1125-13-1) - Légifrance [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://beta.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000033418457/2017-03-29>
18. Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf
19. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells CHMP/GTWP/671639/2008. :17.
20. Glossaire EFS [Internet]. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: /glossaire
21. Hervé P. La médecine transfusionnelle: débat, champ d'application, enjeux. *Transfus Clin Biol.* 1 déc 1999;6(6):342-8.
22. Loi n°52-854 du 21 juillet 1952 sur l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de leurs dérivés [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://beta.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000512411>
23. Recommandations HAS - Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_hematologie_oncologie_-_fiche_de_synthese.pdf
24. Recommandations HAS - Transfusion de plaquettes : produits, indications [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015->

25. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, La Russa R, Santurro A, Scopetti M, et al. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(3):194-203.
26. Currie G, Delles C. Precision Medicine and Personalized Medicine in Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:589-605.
27. Cutler DM. Early Returns From the Era of Precision Medicine. *JAMA.* 14 janv 2020;323(2):109-10.
28. Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL, Mason NT, Eng C, Hicks JK. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. *Cleve Clin J Med.* 1 févr 2020;87(2):91-9.
29. ISBT: International Society of Blood Transfusion [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.isbtweb.org/>
30. Les différents groupes sanguins - Etablissement français du sang [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre-quest-ce-que-le-sang/les-groupes-sanguins>
31. Pocock G, Richards CD, Richards DA. *Physiologie humaine et physiopathologie: Les fondements de la médecine.* Elsevier Health Sciences; 2019. 2349 p.
32. Feracru - Norgine [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.feracru.co.uk/hcp/>
33. Mastronardi R, Cleophax S, Begué S, Hurtado-Nedelec M, Gross S, Bocquet T, et al. Preparation of pooled granulocytes concentrates from whole blood buffy coats (PGC) as an alternative to apheresis. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* sept 2019;26(3):164-70.
34. Martinaud C, Tiberghien P, Bégue S, Sailliol A, Gross S, Pouget T, et al. Rational and design of the T-STORHM Study: A prospective randomized trial comparing fresh whole blood to blood components for acutely bleeding trauma patients. *Transfus Clin Biol.* 1 nov 2019;26(4):198-201.
35. Bynum JA, Meledeo MA, Peltier GC, McIntosh CS, Taylor AS, Montgomery RK, et al. Evaluation of a lyophilized platelet-derived hemostatic product. *Transfusion (Paris).* 2019;59(S2):1490-8.
36. Begue S, Morel P, Djoudi R. Innovations technologiques et sécurité transfusionnelle. *Transfus Clin Biol.* 1 nov 2016;23(4):245-52.
37. Dong A, Rivella S, Breda L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res J Lab Clin Med.* avr 2013;161(4):293-306.

38. Mechanism of Action - Reblozyl® (luspatercept-aamt) [Internet]. Reblozyl.com. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.reblozylpro.com/mechanism-of-action/>
39. Oxbryta official website [Internet]. Oxbryta. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.oxbryta.com>
40. Adakveo™ official website [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.us.adakveo.com/sickle-cell-disease/about-adakveo/what-is-adakveo/>
41. Chandrakasan S, Malik P. Gene Therapy for Hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am.* avr 2014;28(2):199-216.
42. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
43. Jacobs RW, Fasan O, Copelan EA, Avalos BR. Hematopoietic Growth Factors in the Supportive Care and Treatment of Patients with Hematologic Neoplasms. In: Wiernik PH, Dutcher JP, Gertz MA, éditeurs. *Neoplastic Diseases of the Blood* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 10 mars 2020]. p. 1247-62. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-64263-5_58
44. Sun Y-Q, Kong Y, Zhang X-H, Wang Y, Shi M-M, Song Y, et al. A novel recombinant human thrombopoietin for treating prolonged isolated thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation. *Platelets.* 17 nov 2019;30(8):994-1000.
45. Bair SM, Brandstadter JD, Ayers EC, Stadtmauer EA. Hematopoietic stem cell transplantation for blood cancers in the era of precision medicine and immunotherapy. *Cancer.* 19 févr 2020;
46. Singh N, Orlando E, Xu J, Xu J, Binder Z, Collins MA, et al. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapies. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 19 déc 2019 [cité 17 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X19303980>
47. Rosenbaum L. Tragedy, Perseverance, and Chance — The Story of CAR-T Therapy. *N Engl J Med.* 5 oct 2017;377(14):1313-5.
48. Mohty M, Gautier J, Malard F, Aljurf M, Bazarbachi A, Chabannon C, et al. CD19 chimeric antigen receptor-T cells in B-cell leukemia and lymphoma: current status and perspectives. *Leukemia.* déc 2019;33(12):2767-78.
49. Zhao J, Lin Q, Song Y, Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 27 2018;11(1):132.
50. McGowan E, Lin Q, Ma G, Yin H, Chen S, Lin Y. PD-1 disrupted CAR-T cells in the treatment of solid tumors: Promises and challenges. *Biomed Pharmacother.* 1 janv 2020;121:109625.

51. Press release - FDA Accepts for Priority Review Bristol-Myers Squibb's Biologics License Application (BLA) for Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <https://news.bms.com/press-release/us-food-and-drug-administration-fda-accepts-priority-review-bristol-myers-squibbs-biol>
52. FDA grants priority review for Kite's KTE-X19 in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/2/us-fda-grants-priority-review-for-kites-ktex19-biologics-license-application-bla-in-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma>
53. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313>
54. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, 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)*. 1 déc 2017;104(12, Supplement):S43-58.
55. Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, Pruteanu-Malinici I, Gohil M, Lundh S, et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med*. mai 2018;24(5):563-71.
56. Hernandez I, Prasad V, Gellad WF. Total Costs of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy. *JAMA Oncol*. 1 juill 2018;4(7):994-6.
57. Hull CM, Maher J. Novel approaches to promote CAR T-cell function in solid tumors. *Expert Opin Biol Ther*. 3 août 2019;19(8):789-99.
58. Liu D, Zhao J, Song Y. Engineering switchable and programmable universal CARs for CAR T therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 4 juill 2019 [cité 14 mars 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6610960/>
59. Lee Y-H, Kim CH. Evolution of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: current status and future perspectives. *Arch Pharm Res*. 1 juill 2019;42(7):607-16.
60. Hartmann J, Schübler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med*. 1 sept 2017;9(9):1183-97.
61. Zhang X, Li J-J, Lu P-H. Advances in the development of chimeric antigen receptor-T-cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Chin Med J (Engl)*. 20 févr 2020;133(4):474-82.

- 62.** Ashmore-Harris C, Fruhwirth GO. The clinical potential of gene editing as a tool to engineer cell-based therapeutics. *Clin Transl Med.* 7 févr 2020;9(1):15.
- 63.** Universal Chimeric Antigen Receptors - Cellectis [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cellectis.com/en/products/ucarts>
- 64.** Kriegsmann K, Kriegsmann M, Cremer M, Schmitt M, Dreger P, Goldschmidt H, et al. Cell-based immunotherapy approaches for multiple myeloma. *Br J Cancer.* janv 2019;120(1):38-44.
- 65.** Madduri D, Usmani SZ, Jagannath S, Singh I, Zudaire E, Yeh T-M, et al. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). *Blood.* 13 nov 2019;134(Supplement_1):577-577.
- 66.** Zah E, Nam E, Bhuvan V, Tran U, Ji BY, Gosliner SB, et al. Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma. *bioRxiv.* 14 mars 2020;2020.03.12.989491.
- 67.** Anthony-Gonda K, Bardhi A, Ray A, Flerin N, Li M, Chen W, et al. Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad in vitro antiviral activity and potent in vivo elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model. *Sci Transl Med [Internet].* 7 août 2019 [cité 21 mars 2020];11(504). Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/11/504/eaav5685>
- 68.** TEMIS - Covi-TRaC : armer nos cellules immunitaires contre le SARS-COV2 [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.temis.org/covi-trac-armer-nos-cellules-immunitaires-contre-le-sars-cov2.html>
- 69.** Search of: « transfusion » - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=transfusion&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=h&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=
- 70.** Michael Fitzpatrick G. Novel platelet products under development for the treatment of thrombocytopenia or acute hemorrhage. *Transfus Apher Sci.* 1 févr 2019;58(1):7-11.
- 71.** Naisbitt C, Buckley H, Kishen R. Crystalloids, colloids, blood products, and blood substitutes. *Anaesth Intensive Care Med.* 1 juin 2016;17(6):308-14.
- 72.** Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL, Langdale LA, Krause LM, et al. Fluosol-DA as a Red-Cell Substitute in Acute Anemia. *N Engl J Med.* 26 juin 1986;314(26):1653-6.
- 73.** Keipert PE. Use of OxygentTM, A Perfluorochemical-Based Oxygen Carrier, as An Alternative to Intraoperative Blood Transfusion. *Artif Cells Blood Substit Biotechnol.* 1 janv 1995;23(3):381-94.

74. Maevsky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, Axenova O, Karmen N, Zhiburt E, et al. Clinical Results of Perftoran Application: Present and Future. *Artif Cells Blood Substit Biotechnol.* 1 janv 2005;33(1):37-46.
75. Yang Z, Price CD, Bosco G, Tucci M, El-Badri NS, Mangar D, et al. The Effect of Isovolemic Hemodilution with Oxycyte®, a Perfluorocarbon Emulsion, on Cerebral Blood Flow in Rats. *PLoS ONE* [Internet]. 23 avr 2008 [cité 6 avr 2020];3(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291566/>
76. Briceño JC. State of the Art and Challenges in Blood Substitutes Research: A Case Study on Perfluorocarbon-Based Oxygen Carriers. In: Kobayashi K, Tsuchida E, Horinouchi H, éditeurs. *Artificial Oxygen Carrier*. Tokyo: Springer; 2005. p. 229-36. (Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine).
77. Ferenz KB, Steinbicker AU. Artificial Oxygen Carriers—Past, Present, and Future—a Review of the Most Innovative and Clinically Relevant Concepts. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 mai 2019;369(2):300-10.
78. Bachert SE, Dogra P, Boral LI. Alternatives to Transfusion A Case Report and Brief History of Artificial Oxygen Carriers. *Am J Clin Pathol.* 8 févr 2020;153(3):287-93.
79. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA.* 21 mai 2008;299(19):2304-12.
80. Hemopure - Oxygen Therapeutics LLC [Internet]. Hemoglobin Oxygen Therapeutics LLC. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://hbo2therapeutics.com/>
81. Sanguinate™ official website [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sanguinate.com/>
82. Wollocko H, Wollocko BM, Wollocko J, Grzegorzewski W, Smyk L. OxyVita®C, a next-generation haemoglobin-based oxygen carrier, with coagulation capacity (OVCCC). Modified lyophilization/spray-drying process: proteins protection. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol.* 3 oct 2017;45(7):1350-5.
83. Gekka Masayuki, Abumiya Takeo, Komatsu Teruyuki, Funaki Ryosuke, Kurisu Kota, Shimbo Daisuke, et al. Novel Hemoglobin-Based Oxygen Carrier Bound With Albumin Shows Neuroprotection With Possible Antioxidant Effects. *Stroke.* 1 août 2018;49(8):1960-8.
84. Pan D, Rogers S, Misra S, Vulugundam G, Gazdzinski L, Tsui A, et al. Erythromer (EM), a Nanoscale Bio-Synthetic Artificial Red Cell: Proof of Concept and In Vivo Efficacy Results. *Blood.* 2 déc 2016;128(22):1027-1027.

- 85.** Rousselot M, Delpy E, Drieu La Rochelle C, Lagente V, Pirow R, Rees J-F, et al. Arenicola marina extracellular hemoglobin: a new promising blood substitute. *Biotechnol J. mars* 2006;1(3):333-45.
- 86.** Zal F, Rousselot M. Extracellular Hemoglobins from Annelids, and their Potential Use in Biotechnology. In: *Outstanding Marine Molecules* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 3 mars 2020]. p. 361-76. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527681501.ch16>
- 87.** Huber G, Berthault P, Nguyen AL, Pruvost A, Barruet E, Rivollier J, et al. Cucurbit[5]uril derivatives as oxygen carriers. *Supramol Chem.* 3 oct 2019;31(10):668-75.
- 88.** Douay L. Why industrial production of red blood cells from stem cells is essential for tomorrow's blood transfusion. *Regen Med.* 1 sept 2018;13(6):627-32.
- 89.** Haddad A, Bou Assi T, Baz E, Samaha H, Hachem B, Feghali R, et al. Blood donations mode: Assessment of the Lebanese model. *Transfus Clin Biol.* 1 nov 2019;26(4):341-5.
- 90.** Douay L. Production de globules rouges in vitro. *Transfus Clin Biol.* 1 sept 2019;26(3, Supplement):S13-4.
- 91.** Christaki E-E, Politou M, Antonelou M, Athanasopoulos A, Simantirakis E, Seghatchian J, et al. Ex vivo generation of transfusable red blood cells from various stem cell sources: A concise revisit of where we are now. *Transfus Apher Sci.* 1 févr 2019;58(1):108-12.
- 92.** Giarratana M-C, Rouard H, Dumont A, Kiger L, Safeukui I, Le Pennec P-Y, et al. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood.* 10 nov 2011;118(19):5071-9.
- 93.** Hansen M, von Lindern M, van den Akker E, Varga E. Human-induced pluripotent stem cell-derived blood products: state of the art and future directions. *FEBS Lett.* déc 2019;593(23):3288-303.
- 94.** Ex Vivo Bioengineering of Blood Products for Transfusion [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://ashondemand.org/Session/150787611/140390081>
- 95.** Rallapalli S, Guhathakurta S, Narayan S, Bishi DK, Balasubramanian V, Korrapati PS. Generation of clinical-grade red blood cells from human umbilical cord blood mononuclear cells. *Cell Tissue Res.* 1 févr 2019;375(2):437-49.
- 96.** Heshusius S, Heideveld E, Burger P, Thiel-Valkhof M, Sellink E, Varga E, et al. Large-scale in vitro production of red blood cells from human peripheral blood mononuclear cells. *Blood Adv.* 12 nov 2019;3(21):3337-50.
- 97.** Olivier EN, Zhang S, Yan Z, Suzuka S, Roberts K, Wang K, et al. PSC-RED and MNC-RED: Albumin-free and low-transferrin robust erythroid differentiation protocols to produce human enucleated red blood cells. *Exp Hematol.* 2019;75:31-52.e15.

- 98.** Strassel C. Vers la production de plaquettes de culture. *Transfus Clin Biol.* 1 sept 2019;26(3, Supplement):S14.
- 99.** King E, Lyall C. What's in a name: are cultured red blood cells 'natural'? *Sociol Health Illn.* 2018;40(4):687-701.
- 100.** Paying for personalized medicine - PMC [Internet]. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/paying_for_personalized_medicine.pdf
- 101.** Santé 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/sante-2030-une-analyse-prospective-de-linnovation-en-sante>
- 102.** Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir - Institut Montaigne [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/ressources/pdfs/publications/medicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir-rapport.pdf>
- 103.** Etude : la France et les MTI [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-02/Etude-La-France-et-les-MTI-Synthese.pdf>
- 104.** Mercier Ythier J. Cultured blood versus donated blood: long-run perspectives of the economy of blood. *Biomed Mater Eng.* 2015;25(1 Suppl):199-209.
- 105.** Synthèse du rapport d'activité hémovigilance 2018 - ANSM [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-le-rapport-d-activite-hemovigilance-2018>
- 106.** Quaranta J-F, Caldani C, Cabaud J-J, Chavarin P, Rochette-Eribon S. Transfusion sanguine : la sécurité de la chaîne. */data/revues/07554982/v44i2/S0755498214005995/* [Internet]. 16 févr 2015 [cité 13 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/956621>
- 107.** Décision du 10/07/2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du code de la santé publique [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Decisions/Generiques-biosimilaires-medicaments-en-acces-direct-depot-de-publicite-PSL-MDS-bonnes-pratiques-Bonnes-pratiques/Decision-du-10-07-2018-definissant-les-principes-de-bonnes-pratiques-prevues-a-l-article-L.1222-12-du-code-de-la-sante-publique>
- 108.** Rossi F. The organization of transfusion and fractionation in France and its regulation. *Ann Blood* [Internet]. 5 sept 2018 [cité 1 juin 2019];3(0). Disponible sur: <http://aob.amegroups.com/article/view/4610>
- 109.** Nos missions - EFS [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: [/lefs/nos-missions](https://www.efs.fr/nos-missions)

- 110.** Présentation du CTSA [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr/english/sante/notre-expertise/transfusion-sanguine/presentation-du-ctsa>
- 111.** WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. WHO. 2017 [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
- 112.** Attractivité de la France en recherche clinique 2018 [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Comple2018_Attractivit%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf
- 113.** Rapport de la Cour des comptes sur la filière du sang en France [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/10-filiere-sang-France-Tome-2_0.pdf
- 114.** Paris S, Rigal D, Barlet V, Verdier M, Coudurier N, Bailly P, et al. Flexible Automated Platform for Blood Group Genotyping on DNA Microarrays. *J Mol Diagn.* 1 mai 2014;16(3):335-42.
- 115.** Tucci M, Lacroix J, Fergusson D, Doctor A, Hébert P, Berg RA, et al. The age of blood in pediatric intensive care units (ABC PICU): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 28 juill 2018;19(1):404.
- 116.** van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med.* 7 janv 2016;374(1):33-42.
- 117.** Efficacy of Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Patients, a Nested Trial in the CORIMUNO-19 - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345991>
- 118.** Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther - Oncolytics.* 1 janv 2016;3:16015.
- 119.** Good Clinical Practice (GCP) : ICH [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/integrated-addendum-good-clinical-practice.html>
- 120.** Circulaire DGOS/PF4 no 2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-08/ste_20110008_0100_0127.pdf
- 121.** Sanquin. Sanquin's activities [Internet]. sanquin.org. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sanquin.org/about-sanquin/sanquins-activities/index>

- 122.** Sanquin. Sanquin Research & Lab services - Departments [Internet]. sanquin.org. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sanquin.org/research/about/departments>
- 123.** Sanquin. Sanquin Studies Center for Clinical Transfusion Research [Internet]. sanquin.org. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sanquin.org/research/ctr-studies/clinical-studies>

Annexes

Annexe 1 : Code de Nuremberg (1947)

Annexe 2 : Description des phases I à IV des recherches cliniques

Annexe 3 : Les différents types de dons

Annexe 1 – Code de Nuremberg (1947)

Le Code de Nuremberg identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.
3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.

6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

Annexe 2 – Description des phases I à IV des recherches cliniques

La **phase I** est communément la phase où le médicament est administré pour la première fois à l'être humain. Ses objectifs principaux sont de vérifier les éléments de sécurité et tolérance. Elle permet d'identifier la dose limite toxique et d'identifier les doses à utiliser dans les phases suivantes. De plus, elle évalue spécifiquement les effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du produit.

Ses principales caractéristiques sont

- Sa réalisation sur le volontaire sain, indemnisé, sauf exceptions.
C'est par exemple le cas des traitements dont le rapport bénéfice risque ne permet pas une administration à une personne saine tels que les traitements en oncologie où la phase I est réalisée sur des patients malades.
- Un faible nombre de participants
- Une durée relativement courte (au maximum un an)
- Des unités spécialisées en guise de locaux qui sont habilitées pour la gestion des études de phase I. L'avantage de ces unités spécialisées est qu'elles disposent de toutes les autorisations requises par les autorités mais également d'un pool de volontaires sains variés permettant un recrutement efficace pour les recherches.

La **phase II** fait suite à la phase I. Ses objectifs principaux sont d'évaluer l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale.

Elle est réalisée sur un nombre limité de patients, en général une centaine et dure une à deux années. Elle est souvent comparative, c'est-à-dire que le produit à l'étude est comparé au traitement de référence ou à un placebo grâce à un design d'étude spécifique.

Communément, elle peut être subdivisée en phase IIa et IIb. La phase IIa correspondant aux études qu'on appelle PoC pour Proof of Concept. Elle permet de déterminer si le médicament paraît suffisamment sûr et actif pour en continuer son développement. La phase IIb quant à elle permet la définition de la dose optimale, c'est-à-dire la dose aboutissant au meilleur ratio efficacité-sécurité autrement dit l'obtention de la meilleure efficacité avec un minimum d'effets indésirables.

La **phase III** est la dernière phase avant la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament. Ses objectifs sont de confirmer l'efficacité et la sécurité du produit dans des conditions quasi normales d'emploi auprès d'une population suffisamment conséquente afin d'avoir une puissance statistique validant les résultats de la recherche.

De ce fait, cette phase est réalisée sur une population d'un ordre de grandeur du millier, chez des patients sélectionnés mais avec des antécédents plus variés que pour les phases précédentes. Comme elle nécessite un nombre élevé de patients, elle est quasi systématiquement multicentrique c'est-à-dire effectuée dans plusieurs centres investigateurs, français, européens ou internationaux selon l'envergure du promoteur (celui-ci pouvant être un acteur industriel ou académique).

Cette phase dure également plus longtemps, au minimum deux ans. Elle est dans la grande majorité des cas comparative à la solution de référence de la pathologie traitée. S'il n'existe pas de solution de référence, l'essai peut être comparatif à un placebo s'il s'agit d'une première sur le marché ou ne pas être comparatif en cas de pathologie grave nécessitant obligatoirement un traitement.

La phase III se conclue avec le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

La **phase IV** est particulière puisqu'elle se situe après la mise sur le marché du médicament. Il s'agit en réalité de la surveillance des effets indésirables du médicament et donc de sa sécurité et de son efficacité à long terme dans la vraie population.

Les effets indésirables sont surveillés grâce au système de pharmacovigilance qui reprend les notifications des patients ou professionnels de santé. Celles-ci peuvent être déclarées auprès de l'établissement de soin ou directement aux autorités de santé. Ces dernières réaliseront ensuite des registres auxquels auront accès les industries pharmaceutiques et autres acteurs concernés. La phase IV peut aussi être l'objet d'études économiques. L'ensemble de ces informations permettant de réévaluer à intervalle régulier la place du produit en vie réelle.

En oncologie, on distingue en plus des phases habituelles les essais de **phase 0** et de **phase I/II**. Les études de phase 0 se veulent interface entre recherche préclinique et recherche de phase I. Elles étudient la réponse pharmacodynamique du médicament à l'essai par le biais d'une administration d'une micro-dose sur une très faible population. Leur objectif est une aide à la décision dans la sélection des molécules et des doses à entrer en phase clinique. Quant aux études de phase I/II, elles permettent une évaluation préliminaire de l'efficacité à la dose testée (la phase I évaluant la sécurité et non l'efficacité). Elles ont l'intérêt d'évaluer plus de paramètres en un essai afin de raccourcir les délais d'accès au médicament innovant.

Annexe 3 – Les différents types de dons

Tout adulte en bonne santé et reconnu apte lors de l'entretien pré-don peut donner son sang. En pratique, il existe différents types de dons qui peuvent se faire en collecte fixe ou mobile, sur rendez-vous ou non. On distingue généralement le don de sang total, le don de plaquettes et le don de plasma ou plus rarement des dons spécifiques de globules rouges, granulocytes ou des dons multiples.

Le **don de sang total** permet de prélever en même temps tous les composants du sang (globules rouges, plasma et plaquettes) avant leur séparation au laboratoire.

En principe, il est prélevé en une dizaine de minutes un volume fonction du poids du donneur (420 à 480 mL de sang). Après un don, il est demandé d'attendre au moins huit semaines avant d'en réaliser un nouveau, avec la spécification d'un maximum de quatre dons par an pour les femmes et six pour les hommes.

Les autres dons nécessitent une machine spécifique plus conséquente, on parle de don d'aphérèse. Il s'agit d'utiliser une machine d'aphérèse pour trier les composants sanguins en séparant ceux qui seront collectés de ceux qui seront immédiatement restitués au donneur.

Les **dons de plaquettes** sont réalisés par ce biais. Il est prélevé entre 450 et 650 mL de plasma riche en plaquettes au donneur pendant une moyenne de 90 minutes. Il faut ensuite respecter un délai de quatre semaines avant le prochain don pour un maximum de douze dons par an.

Les **dons de plasma** sont également réalisés par aphérèse (plasmaphérèse). Il est prélevé jusqu'à 750 mL de plasma au donneur auquel est restitué globules rouges et plaquettes. Le don dure environ une heure. Il peut être renouvelé toutes les deux semaines. Il est donc possible de donner son plasma jusqu'à 24 fois par an.

Vu, le Président du jury,

Dr. Christine BOBIN-DUBIGEON

Vu, le Directeur de thèse,

Dr. Frédéric DEHAUT

Vu, le Directeur de l'UFR,

Pr. Gaël GRIMANDI

Nom - Prénoms : DU TREMOLET DE LACHEISSERIE Cyrielle Sylvie Marie

Titre de la thèse : La recherche clinique sur les thérapies innovantes en hématologie et médecine transfusionnelle

Résumé de la thèse :

La médecine transfusionnelle est définie comme une discipline centrée sur la transfusion sanguine et les produits sanguins. Très liée à l'hématologie, ce sont tous deux des domaines où on ne cesse d'innover. Parmi ces innovations, les CAR-T cells sont des lymphocytes T modifiés avec un récepteur antigénique chimérique. Les recherches les concernant se dirigent vers des thérapies universelles allogéniques et des indications plus vastes. Dans la même optique d'universalité, les produits sanguins labiles de culture sont en cours de développement et atteignent un stade laissant envisager prochainement des essais cliniques, une fois les problématiques de montée en échelle industrielle résolues. Toutes ces innovations se doivent d'être évaluées d'un point de vue efficacité et sécurité avant d'être commercialisées. C'est le rôle de la recherche clinique qui implique de nombreuses parties prenantes industrielles, académiques et institutionnelles. Dans un environnement complexe et évolutif, l'Établissement français du sang, opérateur civil unique de la transfusion sanguine, doit se positionner stratégiquement en recherche clinique et se structurer en conséquence.

MOTS CLÉS

TRANSFUSION, HÉMATOLOGIE, CAR-T CELLS, PRODUITS SANGUINS LABILES, ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG, RECHERCHE CLINIQUE

JURY

PRÉSIDENT : Dr. Christine BOBIN-DUBIGEON

ASSESEURS : Dr. Kenza BELHAJ

Dr. Frédéric DEHAUT

Pr. Jean-Christophe PAGÈS

Adresse de l'auteur : cyrielledelacheisserie@gmail.com