



---

## Dossier de presse C4C

***Projet collaboratif des Investissements d'Avenir pour la mise en place d'une plateforme nationale d'industrialisation des thérapies cellulaires et sa validation par des produits thérapeutiques***

***Vers une médecine personnalisée***

***Octobre 2012***

### **Contacts presse**

#### ***ALIZE RP***

Caroline Carmagnol

01 42 68 86 43 / 06 64 18 99 59

[caroline@alizerp.com](mailto:caroline@alizerp.com)

Emilie Dèbes

01 42 68 86 40

[emilie@alizerp.com](mailto:emilie@alizerp.com)

## SOMMAIRE

1. Communiqué de presse (p. 3-7)
2. Les Partenaires du projet C4C (p. 8-10)
3. Les thérapies cellulaires : de nouveaux traitements issus des biotechnologies pour répondre à des besoins médicaux non couverts (p. 11)
4. Les avancées réalisées ces dernières années (p. 12)
5. Créer une filière industrielle des thérapies cellulaires : Une ambition à la portée de la France (p. 14)
6. Développer une plateforme industrielle au cœur du réseau des acteurs publics et privés : le projet C4C (p. 15)
7. L'objectif du projet C4C : apporter des solutions thérapeutiques aux patients : contribution de tous les partenaires pour chacune des pathologies ciblées (p. 16)
8. Glossaire (p. 19)
9. Les Partenaires du projet C4C (p. 20):
  - ✓ CELLforCURE, coordinateur du projet C4C
  - ✓ Celogos
  - ✓ Clean Cells
  - ✓ EFS
  - ✓ UTCG de Nantes
  - ✓ CHU de Bordeaux
  - ✓ CHRU de Lille
  - ✓ CHU de Toulouse
10. Annexes (p. 29)

## 1. Communiqué de presse

### **Le consortium C4C annonce la première plateforme française d'industrialisation des thérapies cellulaires et présente ses 5 médicaments en cours de développement pour une médecine personnalisée**

- ✓ Un outil pharmaceutique et industriel efficace pour rendre la thérapie cellulaire accessible aux patients ;
- ✓ La première plateforme européenne permettant une production à grande échelle ;
- ✓ Un projet soutenu par OSEO dans le cadre du programme des Investissements d'avenir et réalisé grâce à la collaboration d'acteurs privés et publics.

**Paris, le 22 octobre 2012** – Le consortium C4C annonce la mise en place du premier plateau technique français dédié à la fabrication de produits de thérapie cellulaire. Le projet C4C, coordonné par [CELLforCURE](#), filiale de LFB BIOTECHNOLOGIES, repose sur un partenariat associant 2 sociétés de biotechnologie, [Celogos](#) et [CleanCells](#), ainsi que sept établissements publics et hospitaliers : l'Établissement Français du Sang (EFS) via ses établissements d'[Aquitaine-Limousin](#) et [Pyrénées-Méditerranée](#), le [CHU de Bordeaux](#), le [CHRU de Lille/Université de Lille 2](#), le [CHU de Nantes](#), le [CHU de Toulouse](#), et [la Banque de Tissus et de Cellules \(BTC\) des Hospices Civils de Lyon \(HCL\)](#). Cinq premiers produits sont en cours de développement pour valider le plateau technique dédié à la production de lots cliniques et thérapeutiques en routine situé aux Ulis (Essonne), ce plateau technique est implanté sur le site du LFB.

C4C est un projet d'envergure, d'un montant global d'investissement de 80 millions d'euros répartis entre les partenaires et les aides publiques (OSEO) qui s'élèvent à près de 30 millions d'euros. C4C a été retenu par OSEO dans le cadre du programme des Investissements d'Avenir pour créer la première passerelle française de thérapie cellulaire entre recherche amont et production industrielle. Le projet bénéficie à ce titre d'aides publiques qui s'élèvent à près de 30 millions d'euros. Grâce à C4C les acteurs académiques, publics et privés sont dotés d'un outil industriel leur permettant de produire à la fois leurs lots cliniques de phase 3 et leurs lots commerciaux. Enfin, le projet C4C met en place la première entité européenne modulaire autorisant une production industrielle de médicaments de thérapies innovantes de grande ampleur.

#### **La thérapie cellulaire : définition et enjeux**

La thérapie cellulaire consiste en l'injection de cellules humaines dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie. Il s'agit de réparer des tissus lésés grâce à de nouvelles cellules qui vont les reconstruire. Les cellules sont soit utilisées pour réparer des tissus endommagés, soit transformées afin d'apporter aux tissus des molécules manquantes.

Au cœur de la médecine de demain, la thérapie cellulaire peut ouvrir la voie à de nouvelles solutions pour la prévention ou le traitement de nombreuses pathologies, souvent dépourvues de solutions thérapeutiques (cancers, maladies neuro-dégénératives, maladies neuro-musculaires, pathologies à l'origine de la destruction ou de la dégénérescence de cellules, voire de tissus, telles que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou encore la polyarthrite rhumatoïde...). Véritable « greffe » de cellules, celle-ci repose sur l'administration de cellules prélevées chez le patient ou chez un donneur, puis sélectionnées et modifiées ou traitées *in vitro* avant d'être injectées au malade. Elle

implique ainsi le recours à des modèles de production souvent inédits et éloignés des schémas de fabrication pharmaceutique ou biotechnologique plus «traditionnels».

Déjà évalué à 5,2 milliards de dollars en 2015, le marché de la thérapie cellulaire est aujourd'hui en pleine croissance et pourrait encore doubler pour atteindre 10 milliards en 2020. Alors que la première autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament issu de la thérapie cellulaire en Europe remonte à octobre 2009<sup>1</sup>, les acteurs du secteur restent très diversifiés. PME, entreprises de taille intermédiaire, organismes publics et hôpitaux y côtoient les grands laboratoires pharmaceutiques dont la présence reste souvent limitée à des partenariats avec de grands instituts de recherche internationaux.

### **Un outil industriel validé par cinq médicaments de thérapie cellulaire**

L'outil industriel mis en place dans le cadre du projet C4C aura le statut d'établissement pharmaceutique et répondra aux critères des agences de sécurité sanitaire européenne et américaine. Dans le cadre de ce projet, sa mise en place sera validée par cinq médicaments de thérapie innovante en cours de développement, avec l'expertise de tous les partenaires. Ces produits, utilisent des types cellulaires différents (cellules souches provenant de sang de cordon ou de tissu placentaire, lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs), cellules souches hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse, cellules immunologiquement compétentes, cellules somatiques progénitrices ou adultes). Les premiers lots de produits de thérapie cellulaire seront produits à compter de fin 2013. Outre les cinq produits de thérapie cellulaire du projet C4C, la nouvelle structure aura, dès fin 2013, la possibilité de produire pour d'autres clients privés et publics.

### **Les 5 médicaments en cours de développement et les pathologies ciblées :**

**1. Le programme GRAPA (Phase I/II):** Cellules souches hématopoïétiques du sang placentaire amplifiées ex-vivo (CHU de Bordeaux en partenariat avec l'Etablissement Français du Sang) pour traiter des maladies pour lesquelles il existe une indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques: maladies cancéreuses de la moelle osseuse ou des ganglions (Leucémies, Lymphomes, Myélomes, Aplasies médullaires, déficit immunitaires congénitaux, déficits enzymatiques congénitaux).

Depuis 2008, on compte chaque année 250 greffes en France (50% avec 2 unités de sang placentaire) ; 900 en Europe (source EBMT) et 900 aux USA (source CIBMTR).

Pour effectuer une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il faut un donneur compatible. En l'absence d'un tel donneur, il reste la possibilité de trouver un greffon de sang placentaire. Prélevé après la naissance, dans les vaisseaux sanguins placentaires, ce sang contient de nombreuses cellules capables de donner naissance aux différents globules. Mais, bien que nombreuses, les cellules utiles à la greffe ne sont pas toujours suffisantes pour permettre une reconstitution rapide des globules chez le receveur. S'en suit une période prolongée de risques importants pour le receveur de complications infectieuses graves. Celui-ci doit être hospitalisé longuement dans une chambre protégée.

Pour contourner cette difficulté, GRAPA va permettre de proposer à des patients sélectionnés sur des critères précis, **une greffe à partir d'un sang placentaire qui a subi un traitement au laboratoire.**

---

<sup>11</sup> Le premier produit de thérapie cellulaire autorisé en Europe est ChondroCelect® développé par le belge Tigenix pour la réparation des lésions des cartilages du genou.

## 2. Le médicament de thérapie cellulaire « CEL-02 » (Phase II) pour traiter l'incontinence anale (Celogos)

L'incontinence anale (IA) est une pathologie multifactorielle, dont les causes sont diverses (traumatismes, maladies neurologiques voire plus rarement, génétiques). Les IA par déficit sphinctérien peuvent être traitées grâce à la thérapie cellulaire avec des cellules musculaires autologues (ie. du patient lui-même). L'IA, très invalidante pour le patient, pose de véritables problèmes sociétaux et médico-économiques et représente un réel enjeu de Santé Publique. Elle toucherait 2% de la population française soit environ 1,2 millions de personnes, dont plus du tiers sont atteints de lésions sphinctériennes. La population européenne atteinte d'IA par insuffisance sphinctérienne représenterait environ 2,1 millions de personnes, dont 10% de formes sévères.

Les traitements actuels de l'IA (médicaments, rééducation ou traitements interventionnels) sont peu satisfaisants, et ne permettent pas d'apporter une solution durable aux patient(e)s. Le médicament de thérapie cellulaire « CEL-02 » développé par **Celogos** conditionne des cellules musculaires autologues, qui seront injectées directement dans le muscle lésé afin de traiter l'IA par déficit sphinctérien. Il sera positionné comme traitement de seconde intention, préconisé avant toute chirurgie invasive.

**Une étude clinique de Phase II est actuellement en cours à l'hôpital de Rouen** (recrutement en cours), et le programme clinique de phase III, incluant des investigateurs européens devrait débuter courant 2014. Il sera effectué dans le cadre du projet « C4C » en partenariat avec CELLforCURE, qui assurera la fabrication des cellules médicaments selon la réglementation en vigueur et ultérieurement leur commercialisation.

## 3. Autogreffe d'îlots de Langerhans en Phase I/II pour traiter les patients atteints de diabète « pancréatoprive » (Lille)

Les patients qui subissent une chirurgie pancréatique étendue, totale ou subtotale pour des maladies pancréatiques bénignes (cystadénome, tumeur neuroendocrine bénigne) sont sujets à des complications métaboliques importantes. Ils développeront, dans une grande proportion de cas, un **diabète « pancréatoprive »** particulièrement difficile à équilibrer et dont les complications obèrent le pronostic vital à moyen et long terme. Le procédé mis en place par l'équipe du Pr François Pattou, sous la co-tutelle du CHRU et de l'Université de Lille 2 est fondé sur **une autogreffe intra-musculaire d'îlots de Langerhans**. Il permet d'obtenir une insulino-indépendance à long terme chez la majorité des patients. L'absence de maladie auto-immune et de rejet allogénique permet en outre de s'affranchir des contraintes de l'immunosuppression au long cours.

## 4. Produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse (Phase III) pour traiter le mélanome au stade d'envahissement loco-régional (Nantes)

Le produit en développement à l'UTCG du CHU de Nantes est un produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse. Il s'agit de lymphocytes T spécifiques des cellules tumorales qui sont présents à l'état naturel dans certains cancers mais en quantité insuffisante et dont l'action est bloquée par la tolérance locale induite par les cellules cancéreuses. Ces lymphocytes sont appelés TILs pour *Tumor infiltrating Lymphocytes* ou *Lymphocytes Infiltrant les Tumeurs*. L'administration des TILs est conjointe à celle d'interleukine 2 (IL-2), un facteur qui augmente la fonction cytotoxique de ces lymphocytes et qui est administré en faible dose.

**La pathologie traitée est le mélanome au stade d'envahissement loco-régional** (stade III AJCC ou stade ganglionnaire) dont la survie moyenne à 5 ans varie entre 15 et 45% en fonction du nombre de ganglions envahis. Le traitement par TILs est un traitement adjuvant des mélanomes avec un seul ganglion envahi après curage ganglionnaire.

Chaque année, dans le monde, environ 130 000 mélanomes sont diagnostiqués ; approximativement 37 000 personnes en décèdent. Avec environ 9 780 nouveaux cas estimés en France en 2011, le mélanome se situe au 9ème rang des cancers. Les données de mortalité de 2011

montrent 1 620 cas de décès dus au mélanome. 30% des mélanomes primitifs avec un breslow supérieur à 1,5 mm développent une atteinte ganglionnaire.

Il n'existe aucun traitement validé au stade ganglionnaire en Europe à ce jour et un traitement par TILs associé à de l'interleukine 2 aura un effet préventif sur l'apparition d'une récurrence métastatique et sur la survie globale dans les mélanomes de stade III après un curage ganglionnaire avec un seul ganglion envahi.

##### **5. Le programme MESAMI (MESemchymal And Myocardial Ischemia) (Phase II) pour démontrer l'intérêt des cellules souches mésenchymateuses (CSM) de la moelle osseuse pour lutter contre l'ischémie myocardique du ventricule gauche (Toulouse).**

Ce produit est un Médicament de Thérapie Innovante (MTI) développé par le CHU de Toulouse en partenariat avec l'EFS pour les applications cardiovasculaires. Il s'agit de cellules de la moelle osseuse autologues mises en culture selon un procédé bien défini permettant de produire les cellules souches mésenchymateuses du patient lui-même.

Les cardiopathies ischémiques avec dysfonction ventriculaire gauche sont un défi majeur des années à venir, en raison de leur incidence croissante. Cette augmentation d'incidence est due à la fois à l'amélioration du pronostic vital après infarctus du myocarde et au vieillissement de la population. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur avec des conséquences médico-économiques importantes, puisque les dépenses croissent avec le vieillissement de la population.

Associées à un traitement médical optimal, les méthodes de revascularisation, pontages coronaires ou angioplasties, ont montré un intérêt tout particulier dans la diminution de la mortalité. Le développement de la resynchronisation biventriculaire a apporté une amélioration fonctionnelle avec un bénéfice sur la survie dans les stades les plus avancés. Toutefois et bien que les résultats cliniques de la transplantation cardiaque soient bons, le développement de cette technique souffre d'un manque de donneurs et des effets secondaires liés à la thérapie immunosuppressive. Chez les patients atteints de ce type de cardiomyopathie ischémique sévère sans autre possibilité thérapeutique, **la thérapie cellulaire cardiaque** est apparue comme une alternative prometteuse.

Le rapport épidémiologique annuel de l'American Heart Association souligne l'ampleur des problèmes médico-économiques que pose aujourd'hui l'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés : la prévalence de cette pathologie approche 10 pour 1000 après 65 ans et l'on estime à près de 6 millions le nombre d'Américains insuffisants cardiaques. Les coûts sont naturellement en rapport et s'élèvent, pour 2008, à près de 37 milliards de dollars. On estime que dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque consomme environ 2% du budget de la santé. Ainsi, le développement des procédures de thérapie cellulaire cardiaques pourrait à terme intéresser près de 5 000 patients par an en France et plus de 50 000 en Europe.

#### **Un projet industriel entre recherche et patients**

Alors que le vivier des produits de thérapie cellulaire est abondant en France, mais à des stades précoces de développement, et que les exigences réglementaires se renforcent en Europe, le projet C4C se propose de développer le premier plateau technique français d'industrialisation des thérapies cellulaires dédié à la fabrication de produits de thérapie cellulaire. Accessible aux acteurs académiques, publics et privés, cet outil industriel polyvalent permettra d'accompagner, jusqu'à la production industrielle, les projets de R&D innovants de thérapies cellulaires autologues et allogéniques, issus de la recherche publique comme des PME. Avec une capacité annuelle de production de plusieurs milliers de lots thérapeutiques (3 à 5 000 par an), le plateau technique mis en place aux Ulis constituera la première entité européenne modulaire autorisant une production industrielle de grande ampleur.

#### **CELLforCURE, coordinateur du projet**

Créée en 2010, CELLforCURE est la filiale de LFB BIOTECHNOLOGIES dédiée aux thérapies cellulaires implantée aux Ulis (91) et compte 13 collaborateurs actuellement. CELLforCURE offre à ses clients la possibilité d'industrialiser leurs procédés, de produire et de distribuer leurs produits et médicaments de thérapie

cellulaire. Le groupe LFB est un groupe biopharmaceutique français qui développe, fabrique et commercialise des médicaments dérivés du plasma indiqués dans la prise en charge de pathologies graves et souvent rares dans des domaines thérapeutiques majeurs : l'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs. Numéro un en France et au 6ème rang dans le monde dans le domaine des médicaments dérivés du plasma, le groupe LFB, à travers sa filiale LFB BIOTECHNOLOGIES, est également une des premières entreprises européennes dans le développement d'anticorps monoclonaux et de protéines de nouvelle génération issues des biotechnologies. En 2011, 91 millions d'euros ont ainsi été consacrés à la recherche et au développement, avec un chiffre d'affaires de 432 millions d'euros. Le groupe LFB compte 1 835 collaborateurs. [www.lfb.fr/](http://www.lfb.fr/)

### Celogos

Jeune entreprise de biotechnologie dont le siège social est situé à Paris, Celogos est depuis 2005 filiale du Laboratoire HRA Pharma. Entièrement dédiée à la R&D en thérapie cellulaire et Médecine Régénératrice, Celogos a pour mission d'identifier, développer, homologuer et commercialiser des Produits de Thérapies Cellulaires innovantes (PTC ou médicaments). A l'instar d'un bureau d'ingénierie spécialisé, l'entreprise identifie les expertises nécessaires et accompagne les acteurs impliqués dans ses programmes, en apportant son savoir-faire spécifique en matière de développement et de réglementation. Celogos assurera la commercialisation de ses produits en collaboration avec sa société mère, HRA Pharma. La société a entrepris avec succès deux études cliniques de phase II pour le traitement de l'incontinence urinaire par thérapie cellulaire. Celogos est maintenant focalisé sur le développement d'un produit de thérapie cellulaire destiné à soigner certaines incontinences anales consécutives à une lésion du sphincter strié. [www.celogos.fr](http://www.celogos.fr)

### Etablissement Français du sang (EFS)

Etablissement public de l'Etat, l'EFS est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé et rassemble 9 950 personnes qui assurent les activités de transfusion sanguine dans toute la France : prélèvement du sang et de ses composants, préparation, qualification des produits sanguins labiles (PSL), distribution aux établissements de santé, et activités associées, notamment les banques de sang placentaire L'EFS est, un acteur majeur de l'ingénierie cellulaire en France, mettant à disposition des CHU plus de la moitié des plateformes de thérapie cellulaires en France. Environ 60% des prélèvements de cellules souches sont préparés, conservés et distribués dans 18 sites de l'EFS (répartis dans 12 des 14 établissements de métropoles). Grâce à ses plateformes l'EFS assure déjà majoritairement la mise en place des productions pour les essais de phase 1 et 2 au niveau national, les équipes de recherche liées à ces plates-formes faisant le lien indispensable entre recherche et production pour l'usage clinique. L'EFS, ayant vocation à acquérir le statut d'Etablissement pharmaceutique MTI, a structuré un réseau de six plateformes innovantes dédiées aux phases I & II (Atlantic Bio GMP (ABG)/Nantes, Besançon, Bordeaux, Créteil, Grenoble et Toulouse). Ces plateformes expertes sont reconnues et cofinancées dans le cadre de projets nationaux (plateforme ECELLFRANCE de médecine régénérative, STEMRED pour la production de globules rouges de culture à partir de cellules pluripotentes induites) et européens (programme Cascade, Reborne et ADIPOA). Le maillage territorial, associé au savoir-faire de l'EFS, en font un acteur et un moteur incontournable de la thérapie cellulaire et de la médecine régénérative. [www.dondusang.net](http://www.dondusang.net)

### **Contact CELLforCURE**

Pierre-Noël Lirsac, PhD

Président

[lirsacp@lfb.fr](mailto:lirsacp@lfb.fr)

### **Contacts ALIZE RP**

Caroline Carmagnol – 06 64 18 99 59

[caroline@alizerp.com](mailto:caroline@alizerp.com)

Emilie Dèbes – 01 42 68 86 40

[emilie@alizerp.com](mailto:emilie@alizerp.com)

## 2. Les Partenaires du projet C4C

### CELLforCURE, coordinateur du projet

Créée en 2010, CELLforCURE est la filiale de LFB BIOTECHNOLOGIES dédiée aux thérapies cellulaires implantée aux Ulis (91) et compte 13 collaborateurs actuellement. CELLforCURE offre à ses clients la possibilité, dans un cadre pharmaceutique, d'industrialiser leurs procédés, de produire et de distribuer leurs produits et médicaments de thérapie cellulaire. Le groupe LFB est un groupe biopharmaceutique français qui développe, fabrique et commercialise des médicaments dérivés du plasma indiqués dans la prise en charge de pathologies graves et souvent rares dans des domaines thérapeutiques majeurs : l'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs. Numéro un en France et au 6ème rang dans le monde dans le domaine des médicaments dérivés du plasma, le groupe LFB, à travers sa filiale LFB BIOTECHNOLOGIES, est également une des premières entreprises européennes dans le développement d'anticorps monoclonaux et de protéines de nouvelle génération issues des biotechnologies. En 2011, 91 millions d'euros ont ainsi été consacrés à la recherche et au développement, avec un chiffre d'affaires de 432 millions d'euros. Le groupe LFB compte 1 835 collaborateurs. [www.lfb.fr/](http://www.lfb.fr/)

### Celogos

Jeune entreprise de biotechnologie dont le siège social est situé à Paris, Celogos est depuis 2005 filiale du Laboratoire HRA Pharma. Entièrement dédiée à la R&D en thérapie cellulaire et Médecine Régénératrice, Celogos a pour mission d'identifier, développer, homologuer et commercialiser des Produits de Thérapies Cellulaires innovantes (PTC ou médicaments). A l'instar d'un bureau d'ingénierie spécialisé, l'entreprise identifie les expertises nécessaires et accompagne les acteurs impliqués dans ses programmes, en apportant son savoir-faire spécifique en matière de développement et de réglementation. Celogos assurera la commercialisation de ses produits en collaboration avec sa société mère, HRA Pharma. La société a entrepris avec succès deux études cliniques de phase II pour le traitement de l'incontinence urinaire par thérapie cellulaire. Celogos est maintenant focalisé sur le développement d'un produit de thérapie cellulaire destiné à soigner certaines incontinences anales consécutives à une lésion du sphincter strié. [www.celogos.fr](http://www.celogos.fr)

### CleanCells

Clean Cells, créée en 2000, est une société internationale spécialisée dans la réalisation de tests de biosécurité et la caractérisation de produits biologiques. Clean Cells est certifiée Bonne Pratiques de Laboratoires et Bonnes Pratiques de Fabrication et est reconnue à ce titre comme un partenaire fiable pour tous les acteurs de l'industrie biopharmaceutique pour la sécurisation et le développement de leurs anticorps, protéines recombinantes, vaccins, produits de thérapie génique et cellulaire, aux différentes phases de leur process (Développement & productions cliniques). La société intervient principalement dans les domaines suivants : la thérapie cellulaire (autologue et allogénique) ; la thérapie génique ; les produits biologiques thérapeutiques (anticorps, protéines recombinantes, vaccins). La société compte près de 40 collaborateurs.

Dans le cadre de C4C, le rôle de Clean Cells est de réaliser le CQ des produits développés mais également de définir les tests pertinents pour mesurer la stabilité génétique durant les phases d'expansion *ex-vivo*. [www.clean-cells.com](http://www.clean-cells.com)

### Etablissement Français du sang (EFS)

Etablissement public de l'Etat, l'EFS est placé sous la tutelle du Ministre chargé de la Santé et rassemble 9 950 personnes qui assurent les activités de transfusion sanguine dans toute la France : prélèvement du sang et de ses composants, préparation, qualification des produits sanguins labiles (PSL), distribution aux établissements de santé, et activités associées, notamment les banques de sang placentaire L'EFS est, un acteur majeur de l'ingénierie cellulaire en France, mettant à disposition des CHU plus de la moitié des plateformes de thérapie cellulaires en France. Environ 60% des



prélèvements de cellules souches sont préparés, conservés et distribués dans 18 sites de l'EFS (répartis dans 12 des 14 établissements de métropoles). Grâce à ses plateformes, l'EFS assure déjà majoritairement la mise en place des productions pour les essais de phase 1 et 2 au niveau national, les équipes de recherche liées à ces plates-formes faisant le lien indispensable entre recherche et production pour l'usage clinique. L'EFS, ayant vocation à acquérir le statut d'Etablissement pharmaceutique MTI, a structuré un réseau de six plateformes innovantes dédiées aux phases I & II (Atlantic Bio GMP (ABG)/Nantes, Besançon, Bordeaux, Créteil, Grenoble et Toulouse). Ces plateformes expertes sont reconnues et cofinancées dans le cadre de projets nationaux (plateforme ECELLFRANCE de médecine régénérative, STEMRED pour la production de globules rouges de culture à partir de cellules pluripotentes induites) et européens (programme Cascade, Reborne et ADIPOA). Le maillage territorial, associé au savoir-faire de l'EFS, en font un acteur et un moteur incontournable de la thérapie cellulaire et de la médecine régénérative.

[www.dondusang.net](http://www.dondusang.net)

### [Le CHU de Bordeaux](#)

1<sup>er</sup> employeur d'Aquitaine avec près de 13.500 salariés - dont plus de 2000 médecins - plus de 3 000 lits et avec 63 203 interventions dans les différents blocs opératoires du CHU en 2011. Le CHU de Bordeaux est le troisième meilleur hôpital public de France après Toulouse et Lille. Il dispose de très nombreux pôles d'excellence, tant en matière de soins que d'enseignement et de recherche, qui sont localisés au sein de trois groupes hospitaliers : Pellegrin, Saint-André et le Sud (Haut-Lévêque – Xavier Arnoz). Le CHU développe une offre de **soins** hautement spécialisée qui recouvre l'ensemble des disciplines médicales et chirurgicales de court séjour et s'appuie sur un plateau technique très diversifié et à la pointe des technologies. **L'enseignement** constitue la seconde mission du CHU, en association étroite avec l'Université Bordeaux Segalen pour la formation chaque année de 7 000 étudiants en médecine, pharmacie et odontologie et grâce à ses 14 écoles et instituts de formation, en lien avec le Conseil Régional d'Aquitaine, pour celle de 2 000 futurs professionnels de la santé. La politique de **recherche clinique** menée par le CHU de Bordeaux s'inscrit en étroite cohérence avec celle de ses partenaires, principalement l'Université Bordeaux Segalen mais aussi les Etablissements Publics à caractère Scientifique et Technologique (EPST) tels que l'INSERM et le CNRS. Elle bénéficie d'une visibilité nationale et internationale et veille à favoriser l'émergence de jeunes équipes de recherche clinique de qualité. [www.chu-bordeaux.fr/](http://www.chu-bordeaux.fr/)

### [Le CHRU de Lille/Université de Lille 2](#)

Seul Centre Hospitalier Universitaire de sa région, le CHRU de Lille est le premier employeur de la région avec 13 500 professionnels, il est un acteur économique essentiel pour une population de 4 millions d'habitants. Le CHRU de Lille est implanté sur un campus hospitalo-universitaire avec la présence de la Faculté de Médecine, la Faculté de Pharmacie et de Biologie et la Faculté d'Odontologie composante de l'Université de Lille2 et du PRES « Université Lille Nord de France ». Il associe également le monde de l'industrie grâce au GIE Eurasanté, entièrement dédié aux activités de Biologie-Santé. Avec environ 4500 publications scientifiques au cours des cinq dernières années (dont 1057 en 2010), le score SIGAPS de septembre 2010 classe le CHRU de Lille en 4eme position parmi les CHU de France. 95 études actives sont promues par le CHRU-Lille en 2010. Lille est centre investigateur dans 536 études différentes. 3 185 patients du CHRU-Lille ont été inclus dans des études à promotion industrielle en 2010. Le score des essais cliniques (source SIGREC) classe le CHRU de Lille, 3eme CHU de France. [www.chru-lille.fr/](http://www.chru-lille.fr/)

### [UMR 859 du CHU de Lille](#)

L'UMR 859 – Biothérapies du Diabète est une unité Inserm multidisciplinaire (Classée A par AERES), consacrée depuis 2001 au développement pré-clinique et à l'application clinique de thérapies innovantes et non pharmacologiques du diabète. Dans le domaine de la greffe d'îlots, l'UMR 859 a développé de multiples interactions avec diverses équipes universitaires ou industrielles, et fait

partie de plusieurs consortia internationaux. L'UMR 859 est partenaire du projet « C4C », cet ambitieux projet national ayant pour objectif le développement de la thérapie cellulaire à grande échelle en France et notamment la stratégie d'autogreffe d'îlots, qui sera évaluée dans cette étude clinique de phase II, financée par un PHRC national. L'efficacité du processus de développement de l'UMR 859 en production et culture d'îlots humains a d'ores et déjà été confirmée par le succès de plusieurs essais cliniques d'allogreffes pour le diabète de type 1.

### L'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG) du CHU de Nantes

En prenant en charge les affections les plus graves et en délivrant les traitements les plus complexes, le CHU de Nantes constitue un pôle de recours et de référence au plan régional et interrégional, tout en continuant à délivrer des soins courants et de proximité au profit d'un territoire en pleine croissance démographique. Etablissement de 3060 lits, le CHU de Nantes est positionné comme un établissement de recours, en partenariat avec les hôpitaux universitaires du grand ouest (HUGO), notamment dans le domaine de l'onco-dermatologie. En matière de recherche, le CHU de Nantes fait aujourd'hui partie des 10 CHU "forts chercheurs". Plus de 3000 patients sont inclus dans 990 essais cliniques, ce qui leur permet d'accéder aux traitements les plus innovants, notamment de thérapie cellulaire.

L'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG) du CHU de Nantes, inaugurée en 1993 et certifiée ISO 9001 depuis 2001, produit des traitements de thérapie cellulaire destinés aux protocoles de recherche clinique phase I-II et à la prise en charge médicale de routine conformément à son autorisation délivrée par l'ANSM en 2005 et renouvelée en 2010. En parallèle de ces activités de production thérapeutique, l'UTCG assure également des productions à visée de recherche par la mise au point d'outils cellulaires à visée thérapeutique et par l'étude et le développement de dispositifs d'ingénierie cellulaire en collaboration avec des industriels spécialisés dans ce domaine. L'UTCG maîtrise la transformation de nombreux types cellulaires utilisés majoritairement en immunothérapie et en « médecine régénératrice » et est reconnue sur le plan national et européen car certaines productions sont réalisées pour d'autres états membres de la communauté européenne à titre compassionnel et bientôt, dans le cadre d'un protocole européen. [www.chu-nantes.fr/](http://www.chu-nantes.fr/)

### Le CHU de Toulouse et le programme MESAMI

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse est la structure sanitaire de référence de cette région qui regroupe plus de 150 établissements publics et privés. Constitué de plusieurs sites répartis au nord et au sud de la ville, le CHU de Toulouse est le premier employeur de la région Midi-Pyrénées, accomplissant ses missions de soins, de prévention, d'enseignement et de recherche grâce à près de 3500 médecins et 10 000 personnels hospitaliers. Organisé en 15 pôles cliniques, il prend en charge environ 200 000 malades et 600 000 consultants chaque année, ce qui le situe au quatrième rang français. Seul CHU de la région Midi-Pyrénées, les soins de recours représentent plus de 50 % de son activité, grâce à des plateaux techniques et des équipes de très grande qualité. Le CHU de Toulouse coordonne au niveau national ou est associé à 8 centres de références des maladies rares et 33 centres de compétences. Son expertise historique en télémédecine, conjuguée au récent Centre e-Santé, bâtit l'hôpital de demain, au plus près du domicile grâce aux technologies innovantes, et en lien avec l'ensemble des partenaires de la santé et de l'industrie. Si son activité de recherche s'organise principalement autour de la recherche clinique et préclinique, elle s'ouvre également à l'innovation en termes d'organisation comme en termes d'innovation technologique. Le nombre de protocoles conduits au sein du CHU est toujours en croissance, impulsés également par le maillage de collaborations scientifiques entre les praticiens hospitaliers et les équipes de recherche universitaires issues de l'INSERM, du CNRS, de l'INRA, de l'EFS. Le CHU s'inscrit dans la dynamique des projets d'Oncopôle, d'Institut Universitaire du Cancer (IUC) et du Gérontopôle, confié aux équipes du pôle gériatrie. [www.chu-toulouse.fr/](http://www.chu-toulouse.fr/)

Dans le cadre du transfert clinique des applications de biothérapie cardiaque, le **programme MESAMI** (MESemchymal And Myocardial Ischemia) est un projet ambitieux promu par le CHU de

Toulouse dont le Pr. Jérôme RONCALLI est l'investigateur coordonnateur. Depuis une dizaine d'années, le rapprochement des équipes de recherche et des cliniciens dans le domaine des pathologies cardio-vasculaires permet au CHU de Toulouse d'être leader en thérapie cellulaire cardiaque.

#### [La Banque de Tissus et de Cellules \(BTC\) des Hospices Civils de Lyon \(HCL\)](#)

Les Hospices Civils de Lyon comptent 22 500 professionnels (dont 5 000 médecins) et 14 établissements hospitaliers, organisés en 6 groupements. Ils proposent une prise en charge adaptée à toutes les pathologies. La recherche et l'innovation sont un axe stratégique pour les HCL. Le CHU est le lieu principal de la réalisation de la recherche clinique, en partenariat avec l'Université, les établissements publics scientifiques et techniques ou le secteur privé pharmaceutique et biomédicale. 300 essais cliniques y sont conduits chaque année ; 1 500 études et 1 700 publications scientifiques sont parues. [www.chu-lyon.fr/web/](http://www.chu-lyon.fr/web/)

### 3. Les thérapies cellulaires : de nouveaux traitements issus des biotechnologies pour répondre à des besoins médicaux non couverts

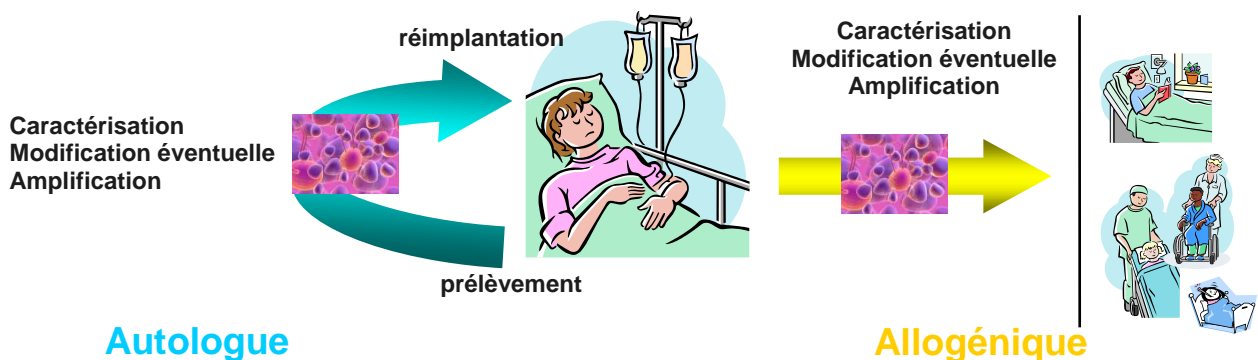
La thérapie cellulaire consiste en l'administration de cellules choisies, multipliées et pharmacologiquement traitées hors du corps. Elle offre d'importantes perspectives de recherche, à partir de différents types de cellules et constitue une nouvelle facette des biotechnologies appelées à jouer un rôle majeur dans le développement de solutions thérapeutiques personnalisées. Elles utilisent des cellules dans un but thérapeutique qu'elles soient administrées au patient pour remplacer une fonction déficiente ou pour mieux « mobiliser » les défenses de l'organisme du patient contre d'autres cellules (ex. cellules tumorales) ou des effets indésirables.

#### La thérapie cellulaire : des cellules préparées pour soigner

Deux types de thérapies cellulaires existent :

- les thérapies autologues dans lesquelles on réinjecte au patient ses propres cellules après d'éventuelles modifications et amplification
- les thérapies allogéniques (ex : dons de cellules), dans lesquelles les cellules d'un patient sont réinjectées à un ou plusieurs patients différents.

Les thérapies cellulaires autologues représentent la majorité (71%) des développements en cours. Ces thérapeutiques faites « sur mesure » pour un seul patient sont les plus avancées en matière de R&D mais représentent un **challenge** en matière de production industrielle. Les thérapies allogéniques permettent une distribution large et simplifiée mais restent minoritaires dans les essais cliniques en cours (29%).



#### Des développements récents dans de nombreux domaines thérapeutiques

Les thérapies cellulaires sont utilisées depuis des décennies dans le domaine de l'hématologie, avec les cellules hématopoïétiques (ex : greffes de moelle). Cependant de nombreux développements récents sont intervenus dans des domaines aussi variés que les maladies neurologiques (ex : maladie de Parkinson), les cancers réfractaires aux traitements conventionnels, les maladies métaboliques et endocrines, les maladies inflammatoires, systémiques ou encore dégénératives. Dans certains domaines tels que les maladies cardiovasculaires ou le diabète, les thérapies cellulaires représentent même aujourd'hui une grande part des essais cliniques en cours.

Les besoins thérapeutiques sont importants pour ces pathologies parfois chroniques, d'origine héréditaire ou acquise, et toutes sévères.

*Les essais cliniques sont aujourd'hui nombreux dans le monde et leur nombre double tous les 3 ans. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recensait en 2008, 2 185 essais cliniques utilisant les thérapies cellulaires : 63% aux Etats-Unis et 25% en Europe (dont 14% en France vs. 29% au Royaume-Uni). La France a donc aujourd'hui la possibilité de devenir un acteur majeur de la médecine régénératrice si elle prend dès aujourd'hui le virage de la thérapie cellulaire.*

## 4. Les Avancées réalisées ces dernières années

Quelques dates clés permettent, à elles seules, de mesurer la rapidité avec laquelle la recherche scientifique a avancé dans le domaine. Les premières greffes de cellules nucléées à usage thérapeutique datent de la fin des années 70, et le traitement des hémopathies malignes par greffes de moelle allogéniques a transformé le pronostic des patients mis en aplasie thérapeutique dès les années 80. Ont rapidement suivi les autogreffes après cytophérèse, puis les greffes de sang de cordon dont l'impact est devenu majeur dans la dernière décennie.

Les années 90 ont vu la multiplication des indications et des essais cliniques dans des pathologies dégénératives ou lésionnelles (maladies de Parkinson ou de Huntington, diabète, nécroses osseuses, atteintes cartilagineuses, infarctus du myocarde, etc.). Mais, si relativement peu de solutions thérapeutiques sont pour le moment sur le marché, la croissance exponentielle du nombre d'essais cliniques réalisés à travers le monde laisse présager une véritable « révolution des biothérapies cellulaires » dans les 5 prochaines années.

### La thérapie cellulaire à travers le prisme de la greffe de moelle

La greffe de moelle osseuse est sans doute le premier exemple de l'utilisation de cellules dans un but thérapeutique. Initialement, dans les années 1950, le pionnier que fut le Pr Georges Mathé injecte des cellules de moelle osseuse de donneurs pour tenter de corriger les effets d'une irradiation atomique accidentelle. Les cellules sont utilisées là pour remplacer d'autres cellules qui ont été détruites par les radiations. Rapidement, des études chez l'animal suggèrent qu'il est possible de traiter des leucémies par la combinaison d'une destruction de la moelle osseuse malade et l'injection de cellules provenant de la moelle d'un animal sain. Georges Mathé encore, dès le début des années 1960, a l'intuition que la guérison est au moins en partie due à l'action anti-leucémique de cellules immunologiquement compétentes qui sont contenues dans le greffon, introduisant **le concept d'immunothérapie adoptive**.

Voilà deux aspects de la thérapie cellulaire : remplacer passivement des cellules malades ou absentes d'une part et d'autre part, agir activement contre une cible indésirable, ici une cellule reconnue comme anormale parce que malade, là un virus par exemple.

Depuis, l'histoire de la greffe de moelle est jalonnée d'avancées visant à optimiser, utiliser ces deux aspects : offrir la chance d'une greffe salvatrice à plus de patients en diversifiant les sources de cellules « remplaçantes », cellules prélevées dans le sang après les y avoir mobilisées, cellules prélevées dans le sang placentaire par exemple. Amplifier l'action anti-maladie ou anti-virus en sélectionnant, manipulant des cellules spécifiques, aussi nombreuses qu'il existe de cibles possibles.

Dès lors, on ne fait plus de thérapie cellulaire comme M. Jourdain faisait de la prose, sans s'en rendre compte ! La greffe de moelle a montré toutes les potentialités de la thérapie cellulaire. Le chantier est immense qui consiste à définir et produire les cellules d'intérêts dans tous les champs de la médecine.

### La thérapie cellulaire en Médecine Régénératrice

Parmi les étapes clé de la thérapie cellulaire, la greffe d'épiderme, passée en clinique au milieu des années 80, et associée aux progrès de la réanimation médico-chirurgicale, permet aujourd'hui de sauver des grands brûlés atteints sur plus de 90% de la surface corporelle. Ce sont les techniques de culture de kératinocytes grâce à la méthode de Green (1975) qui ont rendu possible, depuis 1981, le recouvrement des grands brûlés. Grâce à l'implication d'industriels, la préparation de ces greffes a été la première illustration des possibilités ouvertes par l'ingénierie cellulaire et tissulaire qui a permis de sauver des patients brûlés à plus de 90%.

## 5. Le projet C4C, une véritable passerelle entre recherche et patients pour une médecine personnalisée

La thérapie cellulaire et la médecine régénératrice font partie des priorités d'investissement pour la France, identifiées comme des enjeux stratégiques par les Etats Généraux de l'Industrie et la Stratégie Nationale de Recherche et d'Innovation.

### *Le marché de la thérapie cellulaire : un marché de niche en émergence très rapide*

Si le marché des thérapies cellulaires ne représentait en 2011 que 500 millions \$ (hors greffe allogénique de sang de cordon et de moelle), soit 3% du marché de la médecine régénératrice estimé à 3,6 milliards \$, ses perspectives de croissance sont cependant très importantes. Fort d'un taux de croissance annuel compris entre 20 et 40%, le marché des thérapies cellulaires devrait peser 5 milliards \$ en 2015. Les maladies cardiovasculaires et neurologiques devraient représenter près de la moitié du marché des produits de thérapie cellulaire.

### *Un marché encore ouvert à des opérateurs autres que les grands opérateurs pharmaceutiques*

Les grands groupes pharmaceutiques internationaux ne sont pas encore présents dans les thérapies cellulaires. Ceci s'explique notamment par la complexité du modèle autologue pour un industriel : réaliser un médicament pour une seule personne constitue un mode de production et un modèle économique, inhabituels pour les grandes entreprises pharmaceutiques. En outre, le marché n'étant pas encore mature, investir dans ce domaine thérapeutique constitue une prise de risque que de nombreux groupes préfèrent externaliser pour les phases précoces de développement.

Les acteurs industriels de la thérapie cellulaire sont donc aujourd'hui des entreprises de taille intermédiaire, voire de petite taille, dont les capitalisations boursières sont loin d'atteindre celles des géants de l'industrie pharmaceutique. Cependant, quelques groupes internationaux cherchent à prendre pied dans ce domaine par des fusions/acquisitions et/ou des collaborations avec la recherche publique. Même si l'apparition d'une « success story » devrait accélérer ce mouvement, il y a encore de la place sur le marché pour le développement d'entreprises de taille petite ou intermédiaire.

### *Les atouts de la France pour devenir un leader mondial dans la thérapie cellulaire*

Le vivier des produits de thérapie cellulaire est abondant en France et le nombre de clusters existants (15-20 recensés) reflète l'importance de ces activités. Aviesan dans son rapport 2009 montre que les recherches en biothérapie menées par les organismes publics français de recherche, les Hôpitaux et l'Etablissement Français du Sang amènent à une production scientifique souvent de tout premier plan et génère, en France, près de 90 % de l'innovation du secteur.

Le tissu industriel français est lui encore peu mature. Situé au 3ème rang européen en nombre de sociétés (20%) derrière le Royaume-Uni (28%) et l'Allemagne (28%), il compte une vingtaine d'entreprises, essentiellement des PME, dont une moitié développe des produits en phase relativement amont, et l'autre moitié propose des services ou des outils pour la R&D. La capacité de production industrielle est insignifiante et ne compte aucune capacité de production industrielle en grand nombre (CMO) aux standards de bonnes pratiques de fabrication exigés.

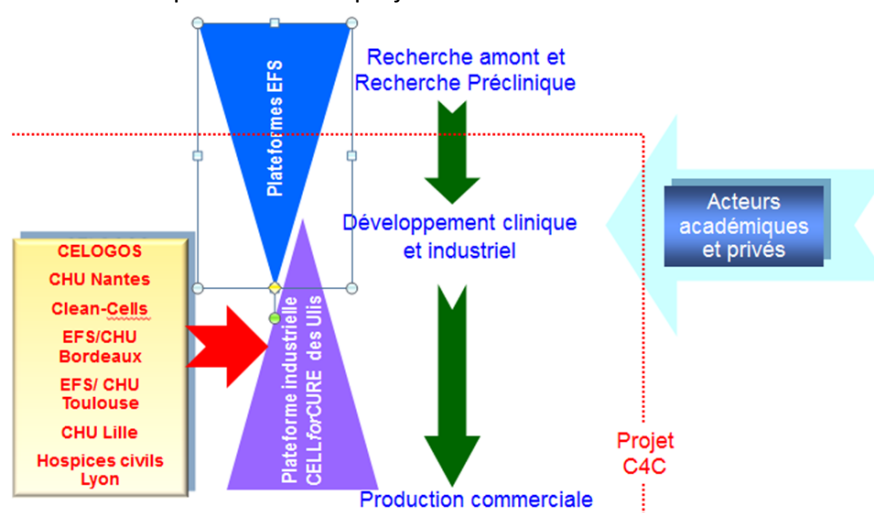
***La France a les atouts pour devenir l'un des acteurs économiques et industriels incontournables de la thérapie cellulaire. Pour y parvenir, il faut lever des freins actuels : renforcer le continuum entre recherche fondamentale et ses applications pour le patient et le marché et créer un outil de production industrielle (en nombre) répondant aux exigences réglementaires « médicaments de thérapies innovantes » (MTI/ATMP)***

## 6. Développer une plateforme industrielle au cœur du réseau des acteurs publics et privés : le projet C4C

Les premiers maillons d'une filière des « thérapies cellulaires » existent en France. L'enjeu est maintenant de les réunir afin de réussir le développement et l'industrialisation d'un nouveau domaine thérapeutique pour lequel la France dispose du potentiel pour devenir un leader Européen et mondial. Ceci ne peut passer que par la mise en place d'une plateforme nationale réunissant acteurs publics et privés pour assurer la valorisation industrielle des résultats de la recherche publique. C'est l'enjeu du projet C4C financé dans le cadre du programme des Investissements d'Avenir.

### *Une Plateforme d'Industrialisation des thérapies Cellulaires, ouvertes à tous les acteurs privés et publics*

La plateforme nationale d'industrialisation des thérapies cellulaires CELLforCURE (aux Ulis-91) mise en place dans le cadre du projet C4C, et les plateformes de production propres aux partenaires en région, constituent les éléments d'une plateforme d'industrialisation des biothérapies cellulaires autologues et allogéniques. Elle allie en son cœur les compétences pharmaceutiques, technologique, clinique et médicale des partenaires du projet C4C.



### *Un objectif : la mise en place d'une plateforme industrielle pérenne au service de l'indépendance sanitaire*

Dès sa conception, la plateforme industrielle mise en place aux Ulis (91) dans le cadre du projet C4C a vocation à être au service de tous les acteurs de la thérapie cellulaire, publics comme privés et ainsi valoriser l'innovation réalisée dans les organismes publics (EFS, Aviesan, CHU etc.) grâce à un système spécifique de retour financier vers les innovateurs et aux capacités de production industrielle (usine CELLforCURE). Cela accélérera la mise à disposition auprès des patients, de traitements répondant à toutes les exigences de qualité et de sécurité définies dans la réglementation ATMP (médicaments de thérapies innovantes). De plus, l'indépendance sanitaire française pour ces thérapies innovantes sera ainsi assurée à terme.

*L'EFS, les partenaires et CELLforCURE mettront leur expertise au service de tous : pour l'EFS un nombre limité de plateaux techniques experts répartis dans l'Hexagone en matière de fabrication de lots cliniques de phase I/II et pour le LFB en accompagnant au plan pharmaceutique ces phases I/II, et par son expérience pharmaceutique et son plateau technique industriel des Ulis, en partenariat avec l'EFS dimensionné pour fabriquer et distribuer en grand nombre des lots cliniques de phase III et des lots commerciaux des produits développés par les autres partenaires.*

## 7. Le projet C4C : apporter des solutions aux patients, produits en développement

### 1. Le programme GRAPA : la greffe allogénique de cellules hématopoïétiques du sang placentaire amplifiées ex vivo (partenaire EFS Aquitaine Limousin)

Pour un certain nombre de maladies cancéreuses de la moelle osseuse ou des ganglions, la greffe de moelle osseuse est souvent l'ultime moyen de guérison. Pour cela il faut un donneur compatible. Quand il n'y a pas de frère ou sœur compatible, il faut chercher un « donneur » alternatif. Il peut s'agir d'un adulte inscrit sur des registres internationaux de donneurs volontaires. Il faut qu'un tel donneur soit très compatible. En l'absence d'un tel donneur, il reste la possibilité de trouver un greffon de sang placentaire. Prélevé après la naissance, dans les vaisseaux sanguins placentaires, ce sang contient de nombreuses cellules capables de donner naissance aux différents globules. De surcroît, pour qu'une greffe de telles cellules puisse s'installer chez un receveur, une compatibilité absolue n'est pas nécessaire. Mais, bien que nombreuses, les cellules utiles à la greffe ne sont pas toujours suffisantes pour permettre une reconstitution rapide des globules chez le receveur. S'en suit une période prolongée de risques importants pour le receveur qui doit être hospitalisé longtemps dans une chambre protégée, à la merci malgré cela de complications infectieuses graves.

Pour tourner cette difficulté, il est proposé à des patients sélectionnés sur des critères précis **une greffe à partir d'un sang placentaire qui a subi un traitement au laboratoire**. Ce traitement, mis au point dans le laboratoire de thérapie cellulaire de l'EFSAL (Etablissement Français du Sang - Aquitaine Limousin) consiste à isoler les cellules capables de fabriquer tous les globules (cellules souches hématopoïétiques), puis de les placer dans un liquide nourricier qui contient des substances (des cytokines) capables de stimuler leur croissance et leur multiplication. Après 10 jours de culture, dans des conditions d'asepsie totale, les cellules se sont considérablement multipliées et sont alors injectées au patient qui a été préparé à les recevoir.

Des travaux préalables de notre groupe ont montré que des cellules amplifiées sont capables de s'installer non seulement plus rapidement que des cellules non manipulées, mais également durablement, chez l'homme, dans une étude avec des cellules du patient lui-même (greffe autologue) prélevées dans le sang et chez des souris lors d'études avec des cellules du sang placentaire.

L'objectif du programme GRAPA est de montrer qu'il est possible d'amplifier des cellules du sang placentaire, que l'injection de ces cellules à un patient s'accompagne d'une prise de greffe rapide et durable et ceci sans toxicité supplémentaire par rapport à une greffe faite avec des cellules de sang placentaire non manipulées. Si cet objectif est rempli, il sera alors possible de proposer ce type de greffe lors de toutes les greffes de sang placentaire.

Pour le patient, cela signifiera une amélioration considérable de sa qualité de vie. Pour le système de santé public, cela aura pour conséquence la préservation d'une ressource essentielle, le sang placentaire, puisqu'à l'heure actuelle, pour améliorer les chances de réussite de ces greffes, il est couramment utilisé 2 unités de sang placentaire, là où la méthode que nous proposons n'en consomme qu'une. De plus, beaucoup des unités de sang placentaire qui sont prélevées ne sont pas utilisables car elles contiennent un nombre de cellules utiles trop faible. Notre méthode pourrait aussi permettre de conserver un nombre plus important de greffons.



## 2. Le médicament de thérapie cellulaire « CEL-02 »

L'incontinence Anale (IA) est une pathologie multifactorielle, dont les causes sont diverses (traumatismes, maladies neurologiques voire plus rarement génétiques). Cependant seules les IA par déficit sphinctérien peuvent être traitées par thérapie cellulaire avec des cellules musculaires autologues. Les lésions sphinctériennes les plus fréquentes sont les lésions obstétricales (forceps, épisiotomie), ainsi que les lésions liées à la chirurgie ano-rectale en cas de fissure anale, d'hémorroïdes et autres maladies.

L'IA, très invalidante pour le patient, pose de véritables problèmes sociétaux et médico-économiques; c'est un réel enjeu de Santé Publique. Elle toucherait 2% de la population française soit environ 1,2 millions de personnes, dont plus du tiers des patients sont atteints de lésions sphinctériennes. La population Européenne atteinte d'IA par insuffisance sphinctérienne représenterait environ 2,1 millions de personnes, dont 10% de formes sévères.

Les traitements actuels de l'IA sont en première intention les médicaments ou la rééducation (biofeedback); en seconde ligne les traitements interventionnels (sphinctéroplastie, graciloplastie, neurostimulation) et en dernier recours la mise en place d'un sphincter artificiel. Leur efficacité au long cours est toutefois limitée. *In fine*, ces traitements sont peu satisfaisants, laissant le clinicien démuni devant les demandes insistantes des patient(e)s.

Le médicament de thérapie cellulaire « CEL-02 » développé par Celogos conditionne des cellules musculaires autologues (du patient lui-même), qui seront injectées directement dans le muscle lésé afin de traiter l'IA par déficit sphinctérien. Il sera positionné comme traitement de seconde intention, préconisé avant toute chirurgie invasive.

## 3. Autogreffe d'îlots de Langerhans (Lille)

Les patients qui subissent une chirurgie pancréatique étendue, totale ou subtotale pour des maladies pancréatiques bénignes (cystadénome, tumeur neuroendocrine bénigne) sont sujets à des complications métaboliques importantes et développeront, dans une grande proportion de cas, un diabète « pancréatoprive » particulièrement difficile à équilibrer en raison de l'absence de mécanisme de contre régulation et dont les complications obèrent le pronostic vital à moyen et long terme. Le procédé mis en place par l'équipe du Pr François Pattou, sous la co-tutelle du CHRU et de l'Université de Lille 2, basé sur **une autogreffe intra musculaire d'îlots de Langerhans**, permet dans ce cas d'obtenir une insulino- indépendance à long terme chez la majorité des patients. L'absence de maladie auto-immune et de rejet allogénique permettent en outre de s'affranchir des contraintes de l'immunosuppression au long cours.

## 4. Produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse (Nantes)

Le produit en développement à l'UTCG du CHU de Nantes est un produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse. Il s'agit de lymphocytes T spécifiques des cellules tumorales qui sont présents à l'état naturel dans certains cancers mais en quantité insuffisante et dont l'action est bloquée par la tolérance locale induite par les cellules cancéreuses. Ces lymphocytes sont appelés TILs pour *Tumor infiltrating Lymphocytes* ou *Lymphocytes Infiltrant les Tumeurs*. L'administration des TILs est conjointe à celle d'interleukine 2 (IL-2) qui est un facteur qui augmente la fonction cytotoxique de ces lymphocytes et qui est administrée en faible dose. **La pathologie traitée est le mélanome au stade d'envahissement loco-régional** (stade III AJCC ou stade ganglionnaire) dont la survie moyenne à 5 ans varie entre 15 et 45% en fonction du nombre de ganglions envahis. Le traitement par TILs est un traitement adjuvant des mélanomes avec un seul ganglion envahi après curage ganglionnaire.

Chaque année, dans le monde, environ 130 000 mélanomes sont diagnostiqués ; approximativement 37 000 personnes en décèdent. Avec environ 9 780 nouveaux cas estimés en France en 2011, le mélanome se situe au 9ème rang des cancers. Les données de mortalité de 2011 montrent 1 620 cas de décès dus au mélanome. 30% des mélanomes primitifs avec un breslow supérieur à 1,5 mm développent une atteinte ganglionnaire. Il n'existe aucun traitement validé au stade ganglionnaire en

Europe à ce jour et un traitement par TILs associé à de l'interleukine 2 aura un effet préventif sur l'apparition d'une récurrence métastatique et sur la survie globale dans les mélanomes de stade III après un curage ganglionnaire avec un seul ganglion envahi.

##### **5. Le programme MESAMI (MESemchymal And Myocardial Ischemia) (Phase II) pour démontrer l'intérêt des cellules souches mésenchymateuses (CSM) de la moelle osseuse pour lutter contre l'ischémie myocardique du ventricule gauche (CHU de Toulouse).**

Ce produit est un Médicament de Thérapie Innovante (MTI) développé en partenariat avec l'EFS pour les applications cardiovasculaires. Il s'agit de cellules de la moelle osseuse autologues mises en culture selon un procédé bien défini permettant de produire les cellules souches mésenchymateuses du patient lui-même.

Les cardiopathies ischémiques avec dysfonction ventriculaire gauche sont un défi majeur des années à venir, en raison de leur incidence croissante. Cette augmentation d'incidence est due à la fois à l'amélioration du pronostic vital après infarctus du myocarde et au vieillissement de la population. L'insuffisance coronaire reste l'étiologie principale de l'insuffisance cardiaque dans les pays développés, en partie grâce à l'amélioration de sa prise en charge à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et à l'évolution des techniques de revascularisation. Bien que la mortalité de l'infarctus en phase aiguë ait régressé, le myocarde lésé est remplacé par un tissu cicatriciel et les mesures thérapeutiques les plus avancées sont encore insuffisantes pour prévenir le remodelage ventriculaire gauche. Il s'ensuit un risque accru d'insuffisance cardiaque par altération de la fonction contractile ventriculaire gauche, proportionnelle à l'importance de la perte de tissu cardiaque. La survenue d'une insuffisance cardiaque est reconnue comme facteur de mauvais pronostic, associé à une morbi-mortalité accrue. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur avec des conséquences médico-économiques, puisque les dépenses croissent avec le vieillissement de la population.

Associées à un traitement médical optimal, les méthodes de revascularisation, pontages coronaires ou angioplasties, ont montré un intérêt tout particulier dans la diminution de la morbi-mortalité. Le développement de la resynchronisation biventriculaire a apporté une amélioration fonctionnelle avec un bénéfice sur la survie dans les stades les plus avancés. Enfin, les résultats cliniques de la transplantation cardiaque sont bons, mais le développement de cette technique souffre d'un manque de donneurs et des effets secondaires liés à la thérapie immunosuppressive. Chez les patients atteints de ce type de cardiomyopathie ischémique sévère sans autre possibilité thérapeutique, **la thérapie cellulaire cardiaque** est apparue comme une alternative pour enrayer leur sombre devenir.

Les chiffres les plus récents publiés dans le rapport épidémiologique annuel de l'American Heart Association 1 situent avec éloquence l'ampleur des problèmes médico-économiques que pose aujourd'hui l'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés : la prévalence de cette pathologie approche 10 pour 1000 après 65 ans et l'on estime à près de 6 millions le nombre d'américains insuffisants cardiaques. Les coûts sont naturellement en rapport et s'élèvent, pour 2008, à près de 37 milliards de dollars. On estime que dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque consomme environ 2% du budget de la santé. Ainsi, le développement des procédures de thérapie cellulaire cardiaques pourraient à terme intéresser près de 5 000 patients par an en France et plus de 50 000 en Europe.

## 8. Glossaire

### ✓ **Thérapie cellulaire**

La thérapie cellulaire prévient ou traite des pathologies humaines par l'administration de cellules qui ont été choisies, multipliées et pharmacologiquement traitées ou modifiées en dehors du corps (LEEM). Les cellules peuvent provenir de quatre sources différentes : du patient (cellules autologues), d'un donneur (cellules allogéniques), d'une autre espèce (cellules xénogéniques) ou d'une lignée cellulaire (cellules immortalisées). Les cellules peuvent être différenciées (kératinocytes, chondrocytes) ou être des cellules souches (adultes ou embryonnaires).

### ✓ **Médecine personnalisée**

Le concept initial de la médecine personnalisée (dont Roche a été un précurseur) était fondé sur une réalité très simple dans la pratique médicale: le même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les patients, et pour un patient donné, certains médicaments fonctionnent et d'autres non. Il est désormais possible de *personnaliser* les traitements, c'est-à-dire de n'administrer un médicament qu'aux patients qui réagissent positivement. L'impact de cette nouvelle approche est énorme: une efficacité accrue, moins d'effets secondaires, et plus de temps ni de ressources perdus pour un traitement inopérant.

### ✓ **Immunothérapie**

Utilisés en cancérologie, les traitements par immunothérapie n'agissent pas directement sur les cellules malignes. Ils ciblent au contraire le système immunitaire dans son ensemble. Objectif : le stimuler pour renforcer les défenses du malade contre les cellules cancéreuses.

### ✓ **Système immunitaire**

Système complexe de défense de l'organisme contre les maladies ; une des propriétés du système immunitaire est sa capacité à reconnaître les substances étrangères au corps et à déclencher des mesures de défense, par exemple la synthèse d'anticorps.

### ✓ **Anticorps**

Un anticorps est un complexe protéique impliqué dans l'immunité.

### ✓ **Médecine régénératrice**

Le terme de « médecine régénératrice » recouvre depuis quelques années un domaine thérapeutique relativement ancien dont la caractéristique est l'utilisation des produits biologiques permettant de remplacer des tissus ou des organes endommagés ou de remédier à des maladies congénitales.. La substitution d'organes s'est développée au cours des 50 dernières années, mais la médecine régénératrice est depuis 30 ans fortement marquée par la thérapie cellulaire. La régénération peut se faire *in situ* par la stimulation des organes endommagés ou en laboratoire (une avancée majeure pour les problématiques du don d'organe).

### ✓ **Cadre législatif de la thérapie cellulaire**

En France, les produits de thérapie cellulaire sont considérés comme étant des médicaments ou des préparations de thérapie cellulaire. Les autorités compétentes en France sont l'ANSM et l'Agence de la Biomédecine. Au niveau européen, le Règlement «Médicament de Thérapie Innovante» est entrée en vigueur en 2008 avec l'objectif d'harmoniser les législations des différents pays d'ici fin 2012.

### ✓ **Domaines d'application thérapeutiques de la thérapie cellulaire**

Les thérapies cellulaires permettent de répondre à des besoins médicaux non couverts sur certaines maladies graves, maladies orphelines ou cancers par exemple et constitue également une alternative à la greffe d'organe.

### ✓ **Médicament de Thérapie Innovante (MTI) ou Advanced Therapy medicinal products (ATMP)**

Selon la classification faite par le CAT (Committee for Advanced Therapies) de l'EMA (European Medicine Agency), il est possible de distinguer deux grandes catégories d'advanced-therapy medicinal products (ATMP), en français, les MTI et MTI-PP (= MTI exemptés). Les MTI sont des médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire, issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire ; de fabrication industrielle avec manipulation substantielle et changement de fonction chez le donneur et le receveur et des indications larges.

## 9. Les Partenaires du projet C4C

### CELLforCURE, une société dédiée à la thérapie cellulaire

Créée en 2010, CELLforCURE est la filiale de LFB BIOTECHNOLOGIES dédiée aux thérapies cellulaires implantée aux Ulis (91) et compte 13 collaborateurs actuellement. CELLforCURE offre à ses clients la possibilité d'industrialiser leurs procédés, de produire et de distribuer leurs produits et médicaments de thérapie cellulaire.

#### *Construire en France un plateau technique répondant à toutes les exigences réglementaires...*

A travers CELLforCURE, l'ambition de LFB BIOTECHNOLOGIES est de bâtir le premier plateau technique de production de thérapies cellulaires à dimension industrielle. CELLforCURE sera ainsi capable d'assurer la fabrication industrielle de produits de thérapies cellulaires pour les lots cliniques de phase III et à terme, les lots commerciaux en proposant de produire et de libérer de 3 000 à 5 000 doses par an de produits de thérapies cellulaires autologues et allogéniques permettant de traiter un nombre équivalent de patients.

Les installations de CELLforCURE répondront aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux exigences réglementaires européennes pour les médicaments de thérapies innovantes (ATMP) pour l'ensemble des étapes qu'elles traiteront, y compris le transport et la distribution des produits. A terme, conçues dès l'origine pour cela, les installations pourront être agréées par la FDA.

#### *... ouvert à tous les acteurs de la thérapie cellulaire grâce au modèle de la CMO*

Outre sa dimension industrielle, le caractère inédit du projet C4C coordonné par CELLforCURE repose également sur son ouverture aux acteurs des thérapies cellulaires. CELLforCURE répond à la volonté de mettre en place une filière en mettant à disposition un plateau technique de production fonctionnant sur le modèle mixte d'une CMO (contract manufacturing organization) et d'une entreprise pharmaceutique.

CELLforCURE réalisera en partenariat et pour le compte d'entreprises de toutes tailles et d'équipes de recherche académique les opérations de fabrication au sens large (caractérisation QA/QC, optimisation des procédés, amplification, fill-finish, libération, distribution).

Le consortium C4C regroupe autour de CELLforCURE, l'EFS, des équipes de recherche hospitalières et des PME : il correspond à une logique de partenariat pour développer et accompagner des produits innovants spécifiques jusqu'au marché.

#### *Un outil industriel localisé en Ile-de-France*

L'outil de production de CELLforCURE sera implanté aux Ulis (91), sur le site du LFB qui accueille déjà une unité industrielle dédiée aux activités plasmatiques ainsi que le siège du groupe. Grâce à cet outil, CELLforCURE peut offrir à ses clients la possibilité, dans un cadre pharmaceutique, d'industrialiser leurs procédés, de produire et de distribuer leurs produits et médicaments de thérapie cellulaire

**Contact CELLforCURE**  
Pierre-Noël Lirsac, PhD  
Président  
lirsacp@lfb.fr

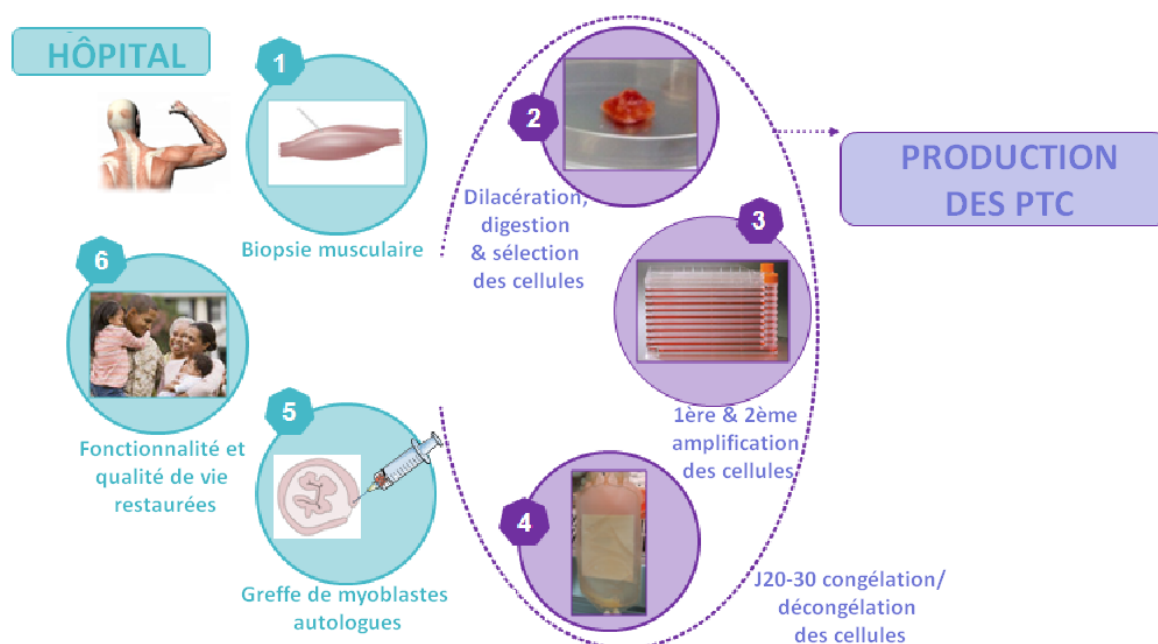
**Contacts ALIZE RP**  
Caroline Carmagnol – 06 64 18 99 59  
[caroline@alizerp.com](mailto:caroline@alizerp.com)  
Emilie Dèbes – 01 42 68 86 40  
[emilie@alizerp.com](mailto:emilie@alizerp.com)



## Celogos

Celogos, jeune entreprise de biotechnologie dont le siège social est situé à Paris, est depuis 2005 filiale du Laboratoire HRA Pharma. Entièrement dédiée à la R&D en thérapie cellulaire et Médecine Régénératrice, Celogos a pour mission d'identifier, développer, homologuer et commercialiser des Produits de Thérapies Cellulaires innovantes (PTC ou médicaments). A l'instar d'un bureau d'ingénierie spécialisé, l'entreprise identifie les expertises nécessaires et accompagne les acteurs impliqués dans ses programmes, en apportant son savoir-faire spécifique en matière de développement et de réglementation. Celogos assurera la commercialisation de ses produits en collaboration avec sa société mère, HRA Pharma.

La société a entrepris avec succès deux études cliniques de phase IIa pour le traitement de l'incontinence urinaire par thérapie cellulaire. Celogos est maintenant focalisé sur le développement d'un produit de thérapie cellulaire destiné à soigner certaines incontinences anales consécutives à une lésion du sphincter strié. Celogos orchestre le procédé thérapeutique, depuis le prélèvement musculaire autologue du patient à l'hôpital, jusqu'à l'injection des myoblastes par le clinicien, selon le logigramme présenté ci-dessous :



### Le circuit du produit de thérapie cellulaire

Une étude clinique de phase II est actuellement en cours à l'hôpital de Rouen, et le programme clinique de phase III, incluant des investigateurs européens devrait débuter courant 2014. Il sera effectué dans le cadre du projet « C4C » en partenariat avec CELLforCURE, qui assurera la fabrication des cellules médicaments selon la réglementation en vigueur et ultérieurement leur commercialisation. Les missions actuelles de Celogos sont d'assurer la coordination des projets de recherche et développement de Biotechnologie en cours, de s'investir en amont d'autres projets scientifiques à visée industrielle pour le suivi de la réglementation européenne et de gérer les demandes d'études cliniques et la constitution des dossiers de demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les futurs Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI).

Contact : Dr. Christelle Doucet, Directeur R & D, 01 58 28 16 91, [c.doucet@celogos.fr](mailto:c.doucet@celogos.fr)

## CLEANCELLS

Clean Cells est une société internationale spécialisée dans la réalisation de tests de biosécurité et la caractérisation de produits biologiques. Clean Cells est certifiée Bonne Pratiques de Laboratoires et Bonnes Pratiques de Fabrication et est reconnue à ce titre comme un partenaire fiable pour tous les acteurs de l'industrie biopharmaceutique pour la sécurisation et le développement de leurs anticorps, protéines recombinantes, vaccins, produits de thérapie génique et cellulaire, aux différentes phases de leur process (Développement & productions cliniques).

L'équipe dirigeante :

- Olivier BOISTEAU, Président
- Frédéric HENRY, PhD., Directeur Général
- Marc MEICHENIN, PhD., Directeur Scientifique
- Valérie BERNARD, Directeur Qualité
- Laurent BRETAUDEAU, PhD., Directeur R&D
- André SILVESTRO, PhD., Senior Business Developer
- Adeline Desanlis, PhD. Pharmacien Responsable des affaires réglementaires

### Compétences



Caractérisation et tests de biosécurité BPL, BPF sur banques cellulaires (lignées VERO, CHO, SF9, Hybridome murin, HEK 293), banques virales, bulks et produits finis.



Production et stockage BPF de banques MCB/WCB et MVSS/WVSS

*En 2011, Clean Cells a réalisé la production GMP de plusieurs banques (100 à 200 ampoules).*



Etudes BPL et BPF de clairance virale sur toutes les étapes de purification d'un procédé biologique.



Tests d'efficacité (ADCC, Interféron, bio-essais à façon)

*Clean Cells est coordinateur d'un projet ADCC (financement FUI) visant à développer une nouvelle méthode standardisée de mesure de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) non radioactive. Ce projet est encouragé par la FDA.*



R&D sous contrat

Essais de validation selon les réglementations ICH.



Formation aux Bonnes Pratiques de Culture Cellulaire.

Clean Cells intervient principalement dans les domaines suivants : la thérapie cellulaire (autologue et allogénique) ; la thérapie génique et les produits biologiques thérapeutiques (anticorps, protéines recombinantes, vaccins).

Contact : Laurent Bretodeau, 02 51 09 27 40, lbretodeau@clean-cells.com

## L'Établissement Français du Sang

Établissement public de l'État, l'EFS est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé et rassemble 9 950 personnes qui assurent les activités de transfusion sanguine dans toute la France : prélèvement du sang et de ses composants, préparation, qualification des produits sanguins labiles (PSL), distribution aux établissements de santé, et activités associées, notamment les banques de sang placentaire. L'EFS est, un acteur majeur de l'ingénierie cellulaire en France, mettant à disposition des CHU plus de la moitié des plateformes de thérapie cellulaires en France. Environ 60% des prélèvements de cellules souches sont préparés, conservés et distribués dans 18 sites de l'EFS (répartis dans 12 des 14 établissements de métropoles). Grâce à ses plateformes l'EFS assure déjà majoritairement la mise en place des productions pour les essais de phase 1 et 2 au niveau national, les équipes de recherche liées à ces plates-formes faisant le lien indispensable entre recherche et production pour l'usage clinique. L'EFS, ayant vocation à acquérir le statut d'Établissement pharmaceutique MTI, a structuré un réseau de six plateformes innovantes dédiées aux phases I & II (Atlantic Bio GMP (ABG)/Nantes, Besançon, Bordeaux, Créteil, Grenoble et Toulouse). Ces plateformes expertes sont reconnues et cofinancées dans le cadre de projets nationaux (plateforme ECELLFRANCE de médecine régénérative, STEMRED pour la production de globules rouges de culture à partir de cellules pluripotentes induites) et européens (programme Cascade, Reborne et ADIPOA). Le maillage territorial, associé au savoir-faire de l'EFS, en font un acteur et un moteur incontournable de la thérapie cellulaire et de la médecine régénérative.

[www.dondusang.net](http://www.dondusang.net)

Au sein du consortium C4C, l'EFS apporte deux programmes de médecine régénérative actuellement en phase II. Le premier est consacré à l'amplification des greffons de sang de placentaire afin de permettre des greffes cellules souches hématopoïétiques (CSH) et d'améliorer la prise en charge pour l'ensemble des patients nécessitant ce procédé. Le second est consacré à la production de cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour la régénération du tissu cardiaque chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde.

### **a. L'amplification des greffons de sang de placentaire**

En effet, l'EFS est reconnu internationalement comme pôle d'excellence dans le développement des productions de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi depuis 15 ans, très étroitement lié au service des maladies du sang du CHU de Bordeaux, par des protocoles hospitaliers de recherche clinique (PHRC), l'EFS a pu mettre à la disposition des malades, des préparations cellulaires dites « amplifiées » qui ont permis une nette amélioration de leur prise en charge. L'amplification consistant à augmenter le nombre de cellules d'intérêt dans le greffon pour traiter les patients. Le but du projet C4C est d'améliorer les modalités de conservation de ces cellules amplifiées de sang placentaire. En effet ces préparations cellulaires doivent être injectées actuellement dans les six heures, limitant ce procédé à une proximité entre laboratoire de production et service greffeur. Un rallongement de ce délai à 48 heures permettrait une prise en charge de patients plus important. Ce projet prévoit donc, après la validation de cette conservation et son étude dans un essai clinique de phase II, le transfert de cette technologie à CELLforCURE qui fabriquerait ainsi des greffons pour différents services de greffe européens.

### **b. La production de cellules souches mésenchymateuses (CSM)**

De plus, l'EFS occupe une place centrale en France et en Europe dans le développement de procédés de production de cellules souches mésenchymateuses (CSM). Ces dernières sont des cellules souches

adultes présentant des capacités de différenciation dans plusieurs types de tissus mais également des propriétés immuno-modulatrices essentielles pour la réparation/régénération des tissus lésés.

Ainsi, l'EFS, en partenariat avec le CHU de Toulouse, a développé un procédé permettant la production de CSM issues de la moelle osseuse qui sont utilisées pour réparer le tissu myocardique après infarctus du myocarde. Les CSM produites sont injectées dans le cœur lésé par voie intracardiaque à l'aide d'un cathéter artériel pénétrant dans le ventricule gauche. Les CSM injectées, de par leur propriétés immuno-modulatrice, anti-inflammatoire et angiogénique, permettent la réparation au moins partielle de la zone musculaire lésée et ceci se traduit par une amélioration de la fonction cardiaque du patient. Ce procédé après avoir été utilisé dans un essai multicentrique de phase II permettant de démontrer sa pleine efficacité sera, après adaptation, mis en production industrielle au sein du consortium C4C par le partenaire CELLforCURE qui assurera la distribution du produit thérapeutique final. Cette association novatrice entre l'EFS et un acteur de santé publique représenté par le CHU de Toulouse et soutenus par les acteurs institutionnels régionaux Midi-Pyrénées, , doit permettre à l'issue des différents essais cliniques de mettre sur le marché national et européen un produit thérapeutique de médecine régénérative pour une pathologie cardiaque touchant chaque année des dizaines de milliers de patients.

[www.dondusang.net](http://www.dondusang.net)

Contacts :

Pr Pierre Tiberghien: [pierre.tiberghien@efs.sante.fr](mailto:pierre.tiberghien@efs.sante.fr)

Luc Sensebé : [luc.sensebe@efs.sante.fr](mailto:luc.sensebe@efs.sante.fr)



## Unité de Thérapie Cellulaire et génique du CHU de Nantes

En prenant en charge les affections les plus graves et en délivrant les traitements les plus complexes, le CHU de Nantes constitue un pôle de recours et de référence au plan régional et interrégional, tout en continuant à délivrer des soins courants et de proximité au profit d'un territoire en pleine croissance démographique. Etablissement de 3060 lits, le CHU de Nantes est positionné comme un établissement de recours, en partenariat avec les hôpitaux universitaires du grand ouest (HUGO), notamment dans le domaine de la transplantation, de la chirurgie cardiaque, de la prise en charge des grands brûlés, de l'onco-hématologie et onco-dermatologie et de la neurochirurgie.

En matière de recherche, le CHU de Nantes fait aujourd'hui partie des 10 CHU "forts chercheurs". Plus de 3000 patients sont inclus dans 990 essais cliniques, ce qui leur permet d'accéder aux traitements les plus innovants. Les emplois liés à la recherche clinique s'élèvent à 290 ETP. En collaboration avec l'université et l'Inserm, le nombre de laboratoires est passé de 1 à 11 de 1990 à 2010. En 2012 le CHU de Nantes s'engage dans la création de Départements hospitalo-universitaires (DHU) pour optimiser la prise en charge des patients en rénovant les relations entre l'hôpital, les universités et les organismes de recherche afin de dynamiser la recherche et d'améliorer la qualité des soins, par une diffusion plus rapide des innovations. La thérapie cellulaire est un domaine d'innovation important au CHU de Nantes depuis de nombreuses années avec l'inauguration dès 1993 de son Unité de Thérapie cellulaire et Génique (UTCG).

L'UTCG, certifiée ISO 9001 depuis 2001, produit des traitements de thérapie cellulaire destinés aux protocoles de recherche clinique phase I-II et à la prise en charge médicale de routine conformément à son autorisation délivrée par l'ANSM en 2005 et renouvelée en 2010.

En parallèle de ces activités de production thérapeutique, l'UTCG assure également des productions à visée de recherche par la mise au point d'outils cellulaires à visée thérapeutique et par l'étude et le développement de dispositifs d'ingénierie cellulaire en collaboration avec des industriels spécialisés dans ce domaine.

De par le nombre et la diversité des projets pris en charge par l'unité et sa longue expérience en ingénierie cellulaire, l'UTCG maîtrise la transformation de nombreux types cellulaires utilisés majoritairement en immunothérapie et en « médecine régénératrice » : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, progéniteurs hématopoïétiques, kératinocytes chondrocytes, îlots de Langerhans, cellules tumorales (lignées), lymphocytes dont les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs), lignées cellulaires sécurisées productrices de vecteur, cellules musculaires et cellules souches. Elle bénéficie d'un environnement local et régional unique en France pour soutenir ces développements dans le domaine des cellules souches.

Concernant les TILs, l'UTCG a mis au point un procédé de culture in vitro innovant permettant la stimulation des lymphocytes dans un récipient clos compartimenté. Les TILs produits par l'UTCG ont ensuite été administrés à des patients atteints de mélanome dans le cadre d'études cliniques.

En plus de ces prestations techniques disciplinaires, l'UTCG propose également des conseils réglementaires destinés aux équipes de recherche académique ou à des clients privés afin de faciliter le transfert des projets de recherche et développement à la clinique. Elle accompagne les chercheurs lors de la présentation de leur dossier de pré-soumission à l'ANSM et les soutient dans l'élaboration des dossiers réglementaires définitifs de demande d'autorisation.

Tout ce savoir-faire, fait que l'UTCG est reconnue sur le plan national et européen car certaines productions sont réalisées pour d'autres états membres de la communauté européenne à titre compassionnel et bientôt, dans le cadre d'un protocole européen.

Contact : Directeur : Pr Brigitte Dréno, Directeur Unité Thérapies Cellulaires et Géniques, [brigitte.dreno@wanadoo.fr](mailto:brigitte.dreno@wanadoo.fr)



## CHU de Bordeaux

1<sup>er</sup> employeur d'Aquitaine avec près de 13.500 salariés - dont plus de 2 000 médecins - et plus de 3 000 lits, le CHU de Bordeaux est à la fois l'établissement de santé de proximité pour toute la population de la communauté urbaine de Bordeaux et le pôle de santé de recours et d'expertise pour l'ensemble des girondins et plus largement pour la région Aquitaine.

**Le centre hospitalier universitaire de Bordeaux, un établissement de référence exerçant une triple mission : soins, enseignement, recherche**

Troisième meilleur hôpital public de France après Toulouse et Lille, le CHU de Bordeaux dispose de très nombreux pôles d'excellence, tant en matière de soins que d'enseignement et de recherche, qui sont localisés au sein de trois groupes hospitaliers : Pellegrin, Saint-André et le Sud (Haut-Lévêque – Xavier Arnoz).

-> Le CHU développe une offre de soins hautement spécialisée ; Il recouvre l'ensemble des disciplines médicales et chirurgicales de court séjour et s'appuie sur un plateau technique très diversifié et à la pointe des technologies

-> **L'enseignement** constitue la seconde mission du CHU, en association étroite avec l'Université Bordeaux Segalen pour la formation chaque année de 7000 étudiants en médecine, pharmacie et odontologie et grâce à ses 14 écoles et instituts de formation, en lien avec le Conseil Régional d'Aquitaine, pour celle de 2 000 futurs professionnels de santé.

-> La politique de recherche clinique menée par le CHU de Bordeaux s'inscrit en étroite cohérence avec celle de ses partenaires, principalement l'Université Bordeaux Segalen mais aussi les Etablissements Publics à caractère Scientifique et Technologique (EPST) tels que l'INSERM et le CNRS. Elle bénéficie d'une visibilité nationale et internationale et veille à favoriser l'émergence de jeunes équipes de recherche clinique de qualité.

### Chiffres clés 2011 de la recherche clinique :

#### Les professionnels de la recherche

235 professionnels de la recherche  
211,5 équivalents temps plein  
62 services impliqués

#### La recherche institutionnelle en 2011

12 PHRC nationaux et interrégionaux retenus en 2011  
205 essais cliniques à promotion CHU  
38 nouveaux essais cliniques promus par le CHU de Bordeaux démarrés  
652 essais cliniques promus par 62 institutions extérieures  
161 essais cliniques promus par d'autres institutions démarrés au CHU

#### La recherche industrielle en 2011

495 essais cliniques à promotion industrielle en cours au CHU ; 186 essais cliniques à promotion industrielle démarrés au CHU et 166 promoteurs industriels.

#### La production scientifique en 2011

896 publications dans Medline (selon la validation automatique SIGAPS).

#### Les équipes et structures de recherche

17 équipes labellisées par l'Inserm ; 19 équipes labellisées par le CNRS et 3 équipes labellisées par l'INRA

Contact : Professeur N. MILPIED, Hématologie clinique et thérapie cellulaire, 05 57 65 65 11, [noel.milpied@chu-bordeaux.fr](mailto:noel.milpied@chu-bordeaux.fr)



## CHRU de Lille

Seul Centre Hospitalier Universitaire de sa région, le CHRU de Lille est une plateforme régionale de recours et de référence pour la plupart de ses activités médicales, chirurgicales et médico-techniques (imagerie, biologie, explorations fonctionnelles, médecine nucléaire). Le CHRU de Lille est le premier employeur de la région avec 13 500 professionnels, il est un acteur économique essentiel pour une population de 4 millions d'habitants.

Le CHRU de Lille est implanté sur un campus hospitalo-universitaire remarquable avec la présence de la Faculté de Médecine, la Faculté de Pharmacie et de Biologie et la Faculté d'Odontologie composante de l'Université de Lille2 et du PRES « Université Lille Nord de France ». Il associe également le monde de l'industrie grâce au GIE Eurasanté, entièrement dédié aux activités de Biologie-Santé.

Organisé autour de ses trois missions : les soins, la recherche et la formation, le CHRU de Lille est le pôle de recours et de référence pour la population de la région Nord - Pas-de-Calais.

Depuis de nombreuses années, le CHRU de Lille a fait le choix stratégique de développer ses activités en s'appuyant sur une recherche biomédicale de haut niveau.

Il réaffirme ainsi sa vocation centrée sur le développement des innovations et la prise en charge des pathologies les plus lourdes nécessitant des plateaux médico-techniques de haut niveau, une expertise médicale d'excellence et une prise en charge multidisciplinaire.

Ouvert 24h/24, le CHRU de Lille accueille environ 100 000 patients hospitalisés par an et réalise plus d'un million de consultations par an.

Le CHRU de Lille en partenariat étroit avec l'Université de Lille2 et la Faculté de médecine, développe depuis plus de 15 ans un programme de collaboration ayant amené à un positionnement national bien souvent cité en exemple.

Avec environ 4500 publications scientifiques au cours des cinq dernières années (dont 1057 en 2010), le score SIGAPS de septembre 2010 classe le CHRU de Lille en 4ème position parmi les CHU de France.

95 études actives sont promues par le CHRU-Lille en 2010. Lille est centre investigateur dans 536 études différentes. 3 185 patients du CHRU-Lille ont été inclus dans des études à promotion industrielle en 2010. Le score des essais cliniques (source SIGREC) classe le CHRU de Lille, 3ème CHU de France.

Contact : M. Francois Pattou, fpattou@univ-lille2.fr

## CHU de Toulouse

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse est la structure sanitaire de référence de cette région qui regroupe plus de 150 établissements publics et privés. Constitué de plusieurs sites répartis au nord et au sud de la ville, le CHU de Toulouse est le premier employeur de la région Midi-Pyrénées, accomplissant ses missions de soins, de prévention, d'enseignement et de recherche grâce à près de 3 500 médecins et 10 000 personnels hospitaliers,

Organisé en 15 pôles cliniques, il prend en charge environ 200 000 malades et 600 000 consultants chaque année, ce qui le situe au quatrième rang français. Seul CHU de la région Midi-Pyrénées, les soins de recours représentent plus de 50 % de son activité, grâce à des plateaux techniques et des équipes de très grande qualité. Le CHU de Toulouse coordonne au niveau national ou est associé à 8 centres de références des maladies rares et 33 centres de compétences.

Le CHU de Toulouse se distingue, depuis près de 15 ans, en tête des palmarès réalisés par la presse nationale.

### Un établissement résolument engagé vers l'avenir

Son expertise historique en télémédecine, conjuguée au récent Centre e-Santé, bâtit l'hôpital de demain, au plus près du domicile grâce aux technologies innovantes, et en lien avec l'ensemble des partenaires de la santé et de l'industrie. Si son activité de recherche s'organise principalement autour de la recherche clinique et préclinique, elle s'ouvre également à l'innovation aussi bien en termes d'organisation que d'innovation technologique. Le dynamisme institutionnel conjugué à une forte attractivité médico-scientifique de ses équipes auprès de l'industrie, font croître sensiblement le nombre de protocoles conduits au sein du CHU. Cette activité est impulsée également par le maillage de collaborations scientifiques entre les praticiens hospitaliers et les équipes de recherche universitaires issues de l'INSERM, du CNRS, de l'INRA, de l'EFS.

#### Etudes promues par le CHU :

- ✓ **163 études** cliniques dont **15** dans le domaine du cancer et **+ 2 000 patients** inclus.
- ✓ **230 investigateurs** principaux du CHU de Toulouse

#### Activité de partenariat

- ✓ **1 220 études** pour lesquelles les services cliniques sont centres investigateurs avec des :
  - Promoteurs industriels (laboratoires pharmaceutiques) : **549 études**
  - Promoteurs institutionnels (autres CHU, associations, fédérations) : **671 études**
- ✓ **6 projets internationaux**, dont 3 financés par la Commission européenne.

#### Valorisation de la recherche

**15 brevets déposés ; 4 logiciels déposés ; 7 marques déposées ; 86 contrats de partenariats avec les industriels ; 61 collections biologiques enregistrées au CHU ; 25 Contrats d'Interface INSERM pour des chercheurs (19) ; et des médecins (6)**

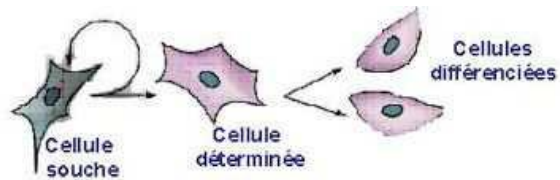
#### SIGAPS et Publications scientifiques : **793 publications** avec un score de **9 893**

Cette implication dans l'innovation et le progrès thérapeutique inscrit naturellement le CHU dans la dynamique des projets d'Oncopôle, d'Institut Universitaire du Cancer (IUC) et du Gérontopôle confié aux équipes du pôle gériatrie.

Sur le plan international, le CHU de Toulouse s'ouvre aux établissements de santé étrangers dans le cadre d'expertises, accords de jumelage, conventions de coopération ...

Contact : Fabian Gross, Chef de projet Biothérapies, [gross.f@chu-toulouse.fr](mailto:gross.f@chu-toulouse.fr), 05 61 77 72 93/05 61 32 37 24/ 05 61 32 32 48

## 10. ANNEXES



### CELLULES SOUCHES

