

Dossier de presse

29 Avril 2008, signature de la convention CHU/EFS

CHU et Etablissement Français du Sang, partenaires sur la recherche et le développement clinique en Thérapie Cellulaire

Le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et l'Etablissement français du sang Pyrénées Méditerranée signent une convention de collaboration d'une durée de 5 ans pour mutualiser leurs compétences scientifiques et technologiques respectives dans le domaine de la thérapie cellulaire.

Objectif : mieux réussir le transfert des activités de recherche vers les soins en cancérologie, grâce à des contributions professionnelles de haut niveau. L'investissement important en moyen matériel et humain consenti par les 2 organismes indique l'importance de ce partenariat.

> Le CHU de Toulouse et l'EFS PM, une collaboration de longue date

Les thérapies cellulaires sont devenues indispensables pour le traitement de nombreux cancers...Chaque année, plus de 100 greffes sont réalisées au CHU de Toulouse, grâce notamment à la compétence des équipes d'Hématologie du CHU.

Depuis une vingtaine d'années, l'EFS PM et le CHU de Toulouse travaillent en étroite collaboration sur le prélèvement et la greffe de cellules souches hématopoïétiques et de moelles osseuses :

- Le CHU de Toulouse ou l'EFS PM assurent le prélèvement des donneurs ou des patients.
- Grâce à une maîtrise des techniques de conservation, l'EFS PM conserve ces cellules.
- Le CHU réalise ensuite la greffe pour le malade.

> Les cellules souches, thérapie de demain

L'EFS PM et le CHU de Toulouse a fait le pari que la thérapie cellulaire et la médecine régénérative avec production de cellules et de tissus sont des voies d'avenir incontournables. Ils travaillent aujourd'hui sur la mise en place de thérapies innovantes.

- L'essai ACeIIDREAM

L'équipe CNRS/UPS 5241 de Louis Casteilla a démontré que le tissu adipeux était un **véritable réservoir de cellules souches, capables de donner naissance à des cellules cardiaques, vasculaires, osseuses, musculaires...** L'EFS PM et le CHU concrétisent maintenant ces résultats.

Recherche sur les cellules souches issues du tissu adipeux

En 2003-2004, l'équipe CNRS de Louis Casteilla avait démontré :

- qu'il était possible de permettre la reconstitution hématopoïétique de souris irradiées par l'injection de cellules issues des tissus adipeux
- que certaines cellules des tissus adipeux pouvaient, in vitro, se différencier spontanément en cellules cardiaques fonctionnelles
- que des cellules de tissus adipeux humains pouvaient se transformer en cellules constituant les vaisseaux sanguins et qu'elles étaient capables, dans un modèle animal, de participer à la reconstitution du flux sanguin après oblitération d'une artère (travaux réalisés en étroite collaboration avec l'équipe Inserm U541 de Bernard Lévy).

De l'obésité au traitement des maladies cardio-vasculaires et hématopoïétiques : le tissu adipeux comme une source cellulaire de jeunesse.

Ces cellules progénitrices ou souches multipotentes ouvrent donc des perspectives intéressantes dans la réparation de nombreux tissus. Les chercheurs de l'EFS PM sont arrivés à cultiver en nombre suffisant de telles cellules souches à partir de tissu adipeux humain d'individus de tous âges. Pour 30g de tissu adipeux, plus de 100 millions de cellules sont obtenues en 14 jours!

Le 1^{er} essai clinique concernant l'artérite des membres inférieurs (obstruction des artères) à l'Hôpital Toulouse Rangueil a été ouvert récemment. Il devrait être le premier pas vers la preuve de concept au niveau international qu'il est possible d'utiliser des cellules des tissus adipeux à d'autres fins que de faire du gras.

- MESAMI

Suite au 1^{er} essai BONAMI, les équipes du CHU de Toulouse et de l'EFS PM travaillent sur l'injection de cellules souches mésenchymateuses pour soigner les insuffisances cardiaque. Cette thérapie concerne notamment des patients ayant eu un infarctus du myocarde et souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'EFS PM est aujourd'hui capable de produire ces cellules souches mésenchymateuses en grand nombre.

De son côté, le CHU de Toulouse a développé une technique de pointe pour injecter, par un cathéter dans l'artère fémorale, ces cellules souches sur le pourtour de la zones malades dans le muscle cardiaque (cœur). Cela permettrait de stabiliser la dégradation cardiaque des malades. Nos deux partenaires attendent aujourd'hui l'autorisation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssps).



> Les prémices de la Clinique Universitaire du Cancer

Ce partenariat étroit illustre le leadership de ces deux organismes comme des acteurs incontournables de la médecine reconstructrice pour des pathologies très fréquentes (Infarctus, artérites, reconstructions osseuses).

Cette convention préfigure les modes de fonctionnement qui seront développés demain sur le Cancéropôle du site de Langlade, au sein de la Clinique Universitaire du Cancer :

- raccourcir les délais pour la mise en place de protocoles thérapeutiques auprès des patients,
- leur faire bénéficier au plus vite des nouveaux traitements dans le cadre d'essais cliniques.

C'est dans cette optique, que les services d'Hématologie du Centre hospitalier Universitaire de Toulouse leader et reconnues au plan régional et de thérapie cellulaire de l'EFS seront installés sur le Cancéropôle.

Présentation des partenaires

> Le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Recherche et innovation : la dynamique toulousaine

« La recherche est notre chance, nous devons en être fiers ! » annonce le Pr Hélène Hanaire, présidente de la délégation à la recherche clinique et à l'innovation et chef du service de diabétologie – maladies métaboliques – nutrition. Quelques chiffres traduisent la dynamique induite par ce super outil de valorisation des travaux hospitalo-universitaires :

- **près de trois mille patients inclus chaque année dans des essais cliniques,**
- **plus de 520 projets de recherche clinique en cours, six nouveaux projets financés au titre du PHRC national pour un montant total de 1,65 million d'euros en 2007 et trois au titre du PHRC interrégional.**

Autre source de contentement : l'augmentation de 27,3 % entre 2002 et 2006 de la production scientifique du CHU. Quant à son taux de publication dans les revues scientifiques de haut niveau, il est supérieur de trois points à la moyenne nationale.

Ce bilan très honorable est l'occasion de rappeler la vocation de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) et son mode de fonctionnement. Cette direction conseille et soutient dans le choix, l'élaboration et la rédaction de leur projet de recherche, mais aussi dans son financement, sa conduite et sa valorisation. Une circulaire de décembre 2006 élargit désormais son champ de délégation à l'innovation.

En mai 2007, la commission médicale d'établissement a fait évoluer la configuration de la DRCI en associant à la composante recherche clinique une composante innovation.

Le copilotage de la DRCI est assuré par le Pr Hanaire et Mme Odile Séchoy-Balussou, directrice . Le Pr Michel Soulié (urologie, oncologie – Rangueil) et le Dr Virginie Woisard (ORL – pôle des voies respiratoires) sont chargés de la commission innovation et activités nouvelles.

La DRCI et ses partenaires

Quatre unités fonctionnelles sont mises à la disposition des investigateurs : analyse méthodologique et statistique, investigation clinique, monitoring (préparation et dépôt des dossiers), expertise réglementaire, juridique et éthique. Les contrats d'interface entre le CHU décloisonnent recherche fondamentale et recherche clinique.

Le Centre d'investigation clinique (CIC), créé en 1994 entre le CHU et l'Inserm offre aux investigateurs du CHU une structure adaptée sur le plan pratique (locaux, personnels) et réglementaire (bonnes pratiques cliniques, loi Huriet) pour concevoir et réaliser des études de recherche clinique. Pour aller plus loin, la DRCI implique les pôles cliniques en invitant un représentant de chacun d'eux à siéger au sein de ses instances.

Elle développe les interfaces avec la clinique universitaire du cancer et rend plus active la place du CHU dans l'interrégion. Aujourd'hui, elle travaille à mieux faire connaître son offre de services à la communauté médicale.

Création d'une Unité de Biothérapie

Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Toulouse s'est vu doté d'une Unité Fonctionnelle en Biothérapie dirigée par le **Pr. Louis Buscail**, en décembre 1995 dont la mission est de développer les Thérapies Cellulaires et Géniques au sein des deux institutions. Cette structure qui s'appuie sur l'organisation du CIC et de la Direction de la Recherche Clinique aide les investigateurs dans les différentes étapes de la recherche vers la Clinique

L'innovation au bénéfice de l'activité clinique

Les appels à projet dans le champ de l'innovation concernent la mise en oeuvre d'activités nouvelles, dont la pertinence et l'intérêt diagnostique et/ou thérapeutique ont été validés par une étape préalable de recherche.

Avec l'appui des MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de références et d'innovation), c'est un budget **de 1,9 million d'euros sur trois ans** que le CHU affectera à l'innovation. Par ailleurs, depuis 2000, le programme ministériel de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (Stic) permet chaque année de financer des projets d'ampleur nationale présentant un impact potentiel important sur le système des soins.

La collaboration avec l'industrie

Le ministère de la Santé a favorisé, en mars 2007, la création d'un groupement d'intérêt public, le Cengeps (Centre national de gestion des essais des produits de santé, une association de partenaires publics et privés – hôpitaux, Inserm, Leem, entreprises du médicament). Sa mission : faciliter la coordination, la gestion des essais cliniques et leur promotion industrielle. De telles recherches sont très coûteuses en temps pour les cliniciens investigateurs, qui ont besoin de s'appuyer sur des techniciens de recherche clinique. Les fonds collectés par le Cengeps, sous forme d'une taxe payée par les industriels du médicament, contribueront à leur financement.



> L'EFS, de la Transfusion Sanguine à la Thérapie Cellulaire...

De par son activité de Transfusion Sanguine et de Thérapie Cellulaire, l'Etablissement Français du Sang est un spécialiste incontournable de toutes les Thérapies Cellulaires.

Sous tutelle du Ministère de la santé, l'EFS est un établissement public de l'Etat créé le 1^{er} janvier 2000. Opérateur unique de la Transfusion Sanguine en France, il est le relais entre la générosité des donateurs et les besoins transfusionnels des malades.

Sa mission première est d'assurer la satisfaction des besoins en produits sanguins labiles sur l'ensemble du territoire national. Pour cela, l'EFS dispose du monopole des activités de collecte, de préparation, de qualification et de distribution des PSL aux établissements de soins privés et publics.

A côté de ces activités de Transfusion Sanguine, l'EFS s'implique également dans d'autres activités : la recherche, le typage HLA, la biothèque ainsi que l'ingénierie cellulaire et tissulaire.

L'EFS PM, spécialiste de la Thérapie Cellulaire

Ingénierie cellulaire : un savoir-faire reconnu

En Midi-Pyrénées, le service de thérapie cellulaire de l'EFS-PM a développé l'Ingénierie Cellulaire depuis 20 ans. Il est actuellement le seul opérateur régional apte à réaliser des protocoles d'Ingénierie Cellulaire pour un usage clinique.

Il a un savoir-faire reconnu pour la manipulation des greffons de cellules souches hématopoïétiques, y compris leur congélation. Il traite en moyenne par an 300 greffons issus du sang circulant et 50 greffons issus de la moelle osseuse.

Une infrastructure de pointe

L'Etablissement Français du Sang Pyrénées Méditerranée a développé, pour les activités de Thérapie Cellulaire, un plateau technique comprenant un ensemble de salles à empoussièremement contrôlé (3 salles classées ISO 7 et une salle ISO 8, d'une surface totale de 125 m²) et une installation de Cryobiologie (70 m²).

Comme le prévoit la législation en vigueur, son activité est agréée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS). Sur le plan de la culture cellulaire à usage clinique, il dispose des installations et du savoir-faire pour réaliser le transfert de technologie d'une application au stade de la recherche vers la thérapeutique.

Un pôle Thérapie Cellulaire en expansion

L'EFS-PM a également des activités de recherche et développement orientées vers les agents pathogènes transmissibles par le sang et les nanotechnologies (site de Montpellier) et l'ingénierie cellulaire des cellules mésenchymateuses (site de Toulouse).

Le Laboratoire R&D à Toulouse travaille particulièrement sur l'utilisation des cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse et du tissu adipeux en médecine régénératrice. L'objectif est de produire de façon la plus sûre possible (selon les bonnes pratiques de fabrication ou normes GMP) des cellules utilisables en thérapeutique humaine. Il s'agit de développer les thérapeutiques de demain. Pour cela, le laboratoire de R&D a participé au développement d'un système de culture en circuit clos, à usage unique, en partenariat avec l'EFS Centre-Atlantique et la société MacoPharma. De plus, il est associé à l'UMR CNRS UPS 5241 pour transférer les savoir-faire développés sur l'utilisation des cellules stromales du tissu adipeux en médecine cardio-vasculaire et réparation osseuse.



D'autres exemples de participation de l'EFS-PM a des essais cliniques en partenariat avec le CHU de Toulouse :

DC-MEL 201 (IDM)

Cet essai clinique portait sur la mise en place d'un traitement du mélanome. Il s'agissait d'injecter des cellules « dendritiques » (sous-famille des globules blancs) afin de stimuler les défenses du malade et les inciter à éliminer la tumeur.

BONAMI

Il s'agissait d'injecter des cellules de la moelle osseuse du patient en intra coronaire lors d'un infarctus du myocarde pour aider à la reconstruction cardiaque.

A terme, l'ensemble des activités d'ingénierie cellulaire, ainsi que l'unité de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques circulantes sera installée **dans la Clinique Universitaire du Cancer sur le site de Langlade.**

Glossaire

Les cellules souches

Toutes les cellules d'un tissu normal n'ont pas les mêmes fonctions biologiques. Au sein de celles-ci, on distingue les cellules souches, ou cellules capables de se reproduire elles-mêmes, tout en donnant deux cellules différentes :

- une identique à elle-même (sans modification du phénotype)
- l'autre débutant le processus de différenciation (nouveau phénotype), qui permet aux tissus de l'organisme d'avoir des fonctions spécialisées.

Les cellules souches sont peu nombreuses dans le tissu normal, et leur taux de multiplication est très variable d'un tissu à l'autre : pratiquement nul pour certains tissus en dehors d'une agression externe (exemple, les cellules hépatiques), ou permanent mais à un taux variable selon les stimuli externes (par exemple, la moelle osseuse pour la fabrication de cellules sanguines).

Les cellules souches ont la capacité de renouveler les tissus sains mais aussi de reconstruire les tissus abîmés après une agression.

Deux sortes de cellules :

- cellules souches embryonnaires (présentes uniquement au moment de la fabrication de l'embryon). En France, celles-ci posent des problèmes éthiques pour être étudiées et mises en culture pour produire des lignées cellulaires. Leur utilisation est encadrée réglementairement.
- cellules souches adultes (présentes dans l'ensemble de l'organisme). Celles-ci peuvent être prélevées avec le consentement éclairé de la personne.

Cellules souches totipotentes :

Cellules capables de se multiplier indéfiniment et de donner naissance à toutes les catégories de cellules et de tissus.

Cellules souches pluripotentes :

Sont capables de donner naissance à tous les tissus sauf le trophoblaste.

Cellules souches adultes multipotentes :

Isolées de la moelle osseuse. En culture elles possèdent un potentiel de duplication majeur et un potentiel de différenciation dans les 3 feuilletts mésodermique, endodermique et ectodermique. Leur isolement est extrêmement difficile.

Cellules souches mésenchymateuses :

Isolées initialement dans la moelle osseuse sur le seul critère d'adhérence au plastique. Les définir demeure un point de discussion et de controverses. Il n'y a pas de marqueur spécifique mais il est possible de les définir par une combinaison de propriétés physique, morphologique, fonctionnelle et phénotypique. Les 2 sources principales sont la moelle osseuse et le tissu adipeux.

Cellules souches hématopoïétiques :

C'est une cellule d'origine mésodermique, caractérisée par sa capacité d'auto renouvellement (capacité de donner au moins une cellule fille identique à elle-même) et de production de cellules destinées à se différencier en différentes lignées cellulaires assurant la production permanente des cellules sanguines (1.10^{12} /jour).

L'Ingénierie Cellulaire : C'est un ensemble de techniques permettant de manipuler les cellules afin de les utiliser en thérapeutique. Ces manipulations sont très variées et peuvent permettre de leur faire acquérir des fonctions nouvelles.