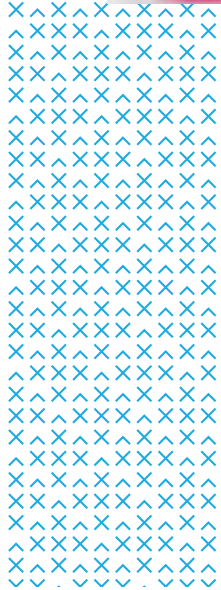
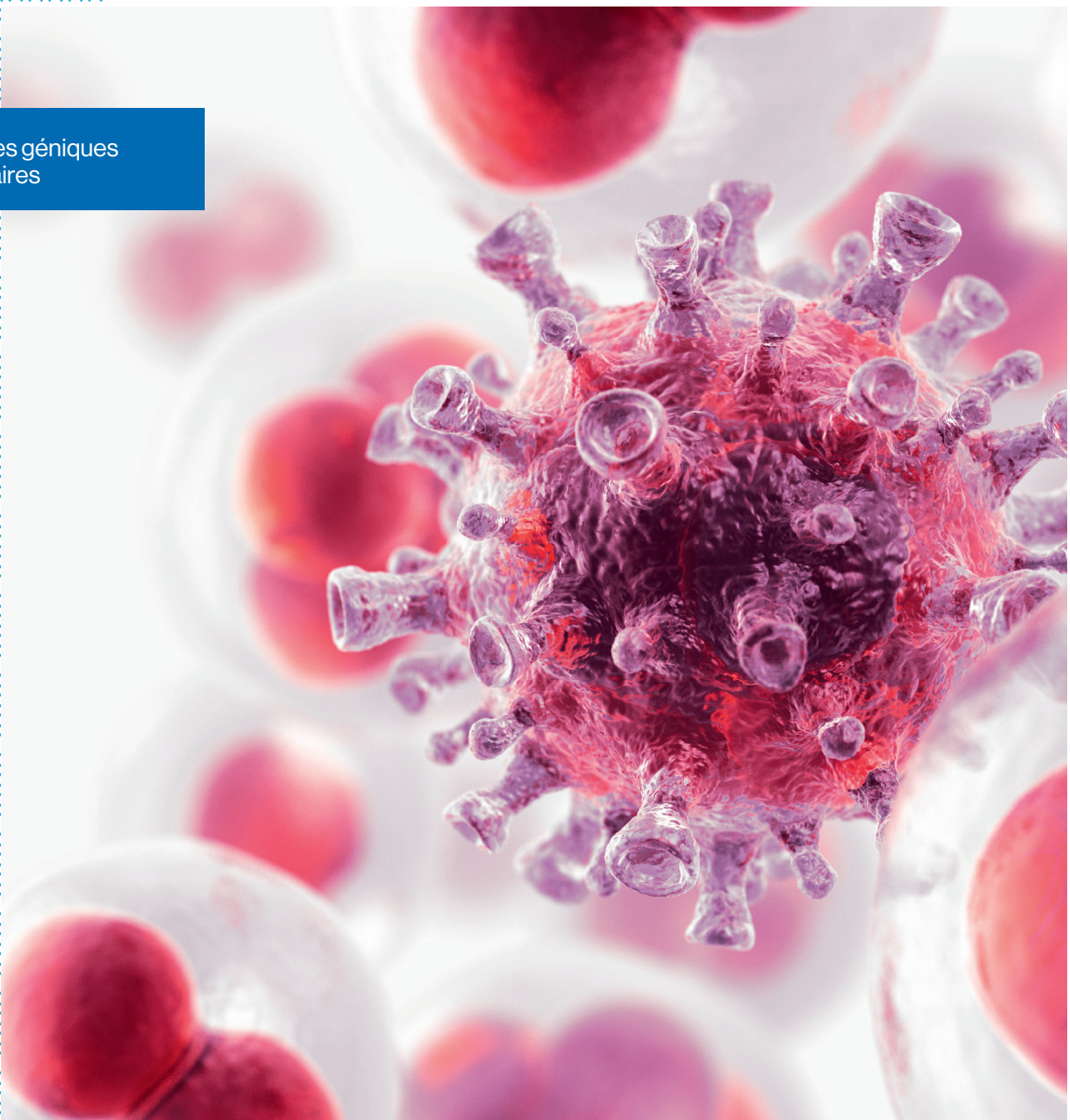
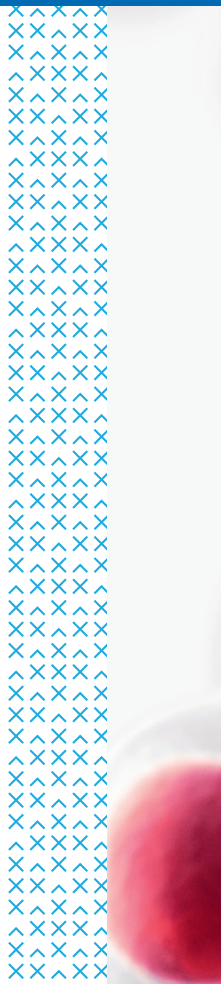




Thérapies géniques
et cellulaires



Cellules CAR-T : La naissance d'une solution thérapeutique d'avenir

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine En partenariat avec





ÉDITORIAL

Les thérapies géniques et cellulaires sont des innovations majeures qui ont déjà changé la vie de nombreux patients souffrant de maladies graves pouvant avoir de lourdes conséquences.

Mais par leur potentiel thérapeutique extraordinaire, les thérapies géniques et cellulaires sont très prometteuses. Elles marquent assurément l'entrée de la médecine dans une nouvelle ère, avec la capacité de potentiellement guérir de nombreuses maladies, aujourd'hui en onc-hématologie et en ophtalmologie, demain en neurologie et, espérons-le, dans bien d'autres aires thérapeutiques.



Novartis a reçu le prix Galien pour deux de ses innovations dans les thérapies géniques et cellulaires en hématologie (Kymriah®) et en ophtalmologie (Luxturna®),

du jamais vu pour un laboratoire en France. Ces deux prix scientifiques prestigieux, constituent une formidable reconnaissance et un encouragement fort à poursuivre les efforts dans la recherche de traitements révolutionnaires, sources d'espoir pour les patients et leurs familles.

L'une des plus récentes et formidables innovations dans le domaine des thérapies géniques et cellulaires est l'arrivée des cellules CAR-T. Cette biotechnologie novatrice est basée sur l'amélioration génétique des propres cellules du patient, qui lui seront ensuite réinjectées. Les premières applications des cellules CAR-T sont dédiées à l'onco-hématologie, où les besoins thérapeutiques restent majeurs, avec des taux de survie à 10 ans encore inférieurs à 55%!

Novartis, acteur pionnier des cellules CAR-T depuis 2012, a été l'un des 1^{ers} laboratoires à croire et investir dans le développement de cette innovation majeure. Aujourd'hui, son engagement se poursuit en France avec l'acquisition en 2019 du site de production CELLforCURE, qui représente une étape cruciale dans la mise à disposition des cellules CAR-T pour les patients du monde entier.

Comme tout médicament de thérapie innovante, l'arrivée des cellules CAR-T va nécessiter d'adapter les parcours de soins et l'organisation de tous les acteurs impliqués dans cette aventure. Là encore, Novartis répond présent, car nous considérons que notre mission ne se limite pas à inventer la médecine de demain, mais implique également de participer à l'intégrer pleinement à la pratique des structures de soins. Nous travaillons donc quotidiennement, en lien avec l'ensemble des parties prenantes impliquées dans la prise en charge des patients, à résoudre les multiples enjeux cliniques, industriels et organisationnels liés à la mise en place en pratique de cette avancée majeure en onc-hématologie.

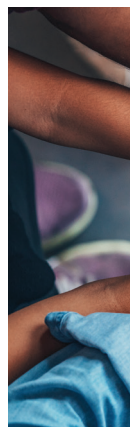
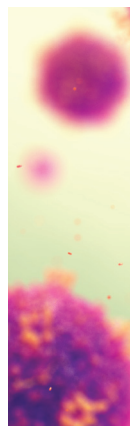
Nous ne sommes qu'au début de cette formidable histoire.

Écrivons-là ensemble, pour que le traitement par cellules CAR-T devienne une réalité pour toujours plus de patients.

Au nom de Novartis et de nos équipes, je m'y engage, avec enthousiasme et détermination.



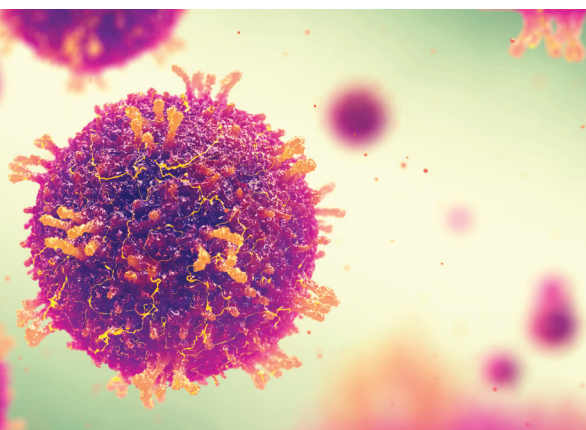
Frédéric Collet
Président de Novartis France



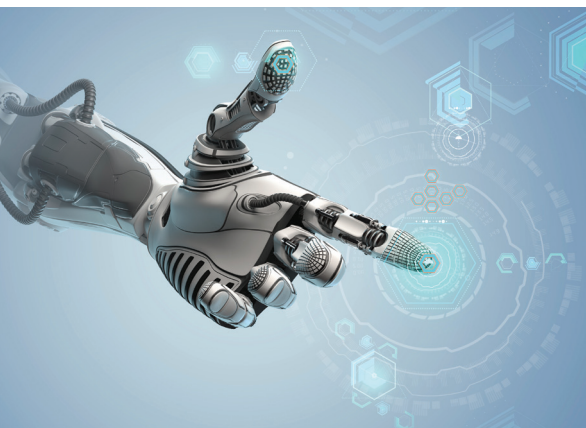


THÉRAPIES GÉNIQUES ET CELLULAIRES :

une nouvelle ère
de la médecine



MIEUX COMPRENDRE les cellules CAR-T



DEMAIN,
quels grands enjeux
pour cette révolution ?



NOVARTIS,
acteur pionnier dans
les cellules CAR-T

THÉRAPIES GÉNIQUES ET CELLULAIRES : UNE NOUVELLE ÈRE DE LA MÉDECINE

Les thérapies géniques* et cellulaires*, par les perspectives médicales inédites qu'elles ouvrent, font entrer la médecine dans une nouvelle ère.

Les thérapies géniques et cellulaires regroupent un ensemble de biotechnologies* qui, dans le but de traiter une maladie, utilisent ou modifient le fonctionnement de certaines cellules du corps humain.^{2,3}

Bien que ces techniques puissent être combinées dans certaines approches, on distingue généralement les thérapies cellulaires, basées sur l'injection de cellules souches* thérapeutiques, et les thérapies géniques, qui consistent à modifier génétiquement certaines cellules afin qu'elles retrouvent leur fonctionnement normal.^{2,3}

Ces nouvelles approches ont déjà révolutionné la prise en charge de plusieurs maladies chroniques (cancers, maladies auto-immunes*) et font l'objet d'importantes recherches.

Plusieurs traitements en thérapie génique* et en thérapie cellulaire* sont aujourd'hui sur le marché et plus de 1 000 études cliniques sont aujourd'hui en cours.^{2,3}

Dans ce domaine, les cellules CAR-T* constituent l'une des pistes thérapeutiques les plus dynamiques et les plus prometteuses, et représentent aujourd'hui un espoir dans le traitement de certains cancers du sang réfractaires ou en rechute.⁶

Principales caractéristiques des traitements par thérapies géniques et cellulaires⁴



Utilise les cellules et les gènes*

› « Reprogrammation » de certaines cellules de l'organisme pour lutter contre la maladie



Spécifique à chaque patient

› Traitements conçus de manière personnalisée pour chaque patient



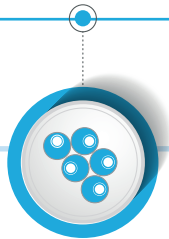
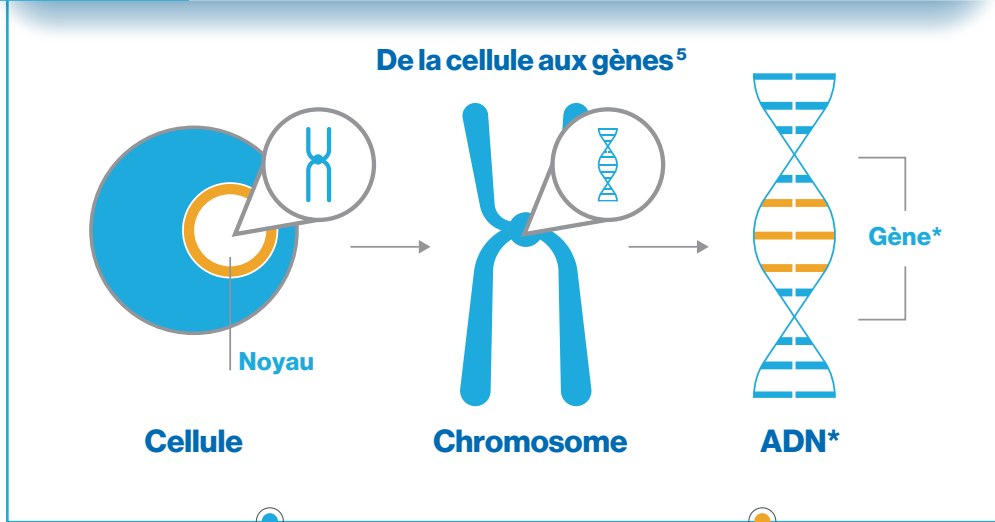
Un espoir de guérison

› Pour certaines pathologies résistant aux traitements actuels



En général, une seule injection

› Effet potentiellement permanent après une seule administration



Thérapies cellulaires^{2,4}

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules thérapeutiques afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe.

Ces cellules sont obtenues à partir de cellules souches provenant du patient lui-même ou d'un donneur, qui vont être modifiées avant d'être réinjectées au patient.

Certaines approches de thérapies cellulaires sont déjà utilisées aujourd'hui (ex. greffe de moelle osseuse) et de nombreuses autres sont actuellement en cours de développement.



Thérapies géniques^{3,4}

La thérapie génique consiste à modifier génétiquement certaines cellules du patient. L'objectif dépend de la stratégie poursuivie et peut être de :

- Inactiver un gène malade
- Réparer un gène défectueux
- Introduire un nouveau gène afin de créer des cellules thérapeutiques.

La modification génétique implique de faire pénétrer un gène dans les cellules du patient via un vecteur viral, injecté directement dans l'organisme ou dans les cellules du patient ensuite réinjectées.

Aujourd'hui, plusieurs traitements disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement de certains cancers du sang. De nombreux essais cliniques sont en cours dans d'autres pathologies hématologiques et dans les tumeurs solides.^{1,3}



MIEUX COMPRENDRE LES CELLULES CAR-T QUEL EST LE PRINCIPE DES CELLULES CAR-T ?

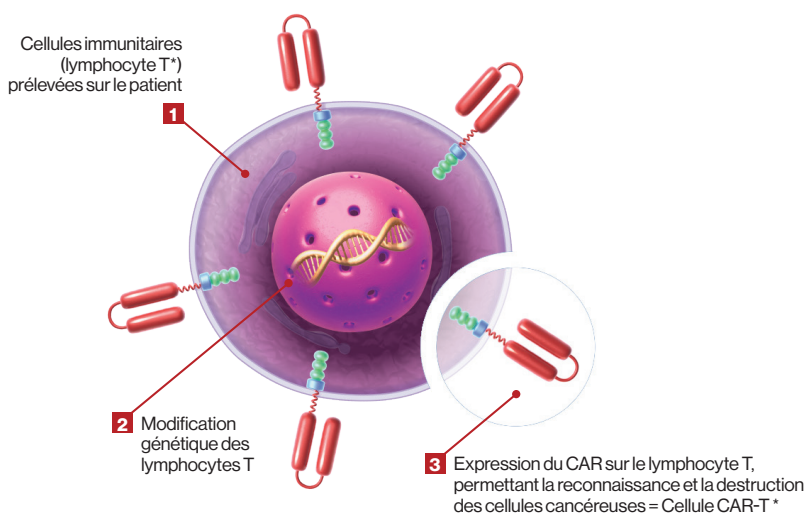
Reconnues comme « médicaments innovants » par différentes Autorités de Santé (HAS, ANSM), les cellules CAR-T constituent une nouvelle approche thérapeutique.^{6,7}

Les cellules CAR-T* sont basées sur une technologie novatrice consistant à prélever les cellules immunitaires d'un patient, à les « reprogrammer » génétiquement afin de les rendre capables de reconnaître et détruire les cellules cancéreuses, puis à les réinjecter au patient.⁶

Il s'agit ainsi, contrairement aux traitements conventionnels, d'une approche totalement personnalisée. C'est pourquoi la production de cellules CAR-T se fait à la demande des médecins pour certaines maladies précises et spécifiquement pour un patient donné.⁸

L'utilisation des cellules CAR-T est déjà une réalité. Ces traitements sont actuellement utilisés dans certains cancers du sang, chez des patients dont la pathologie résiste aux traitements traditionnels comme la chimiothérapie.⁶

Le principe des cellules CAR-T en 3 étapes⁹



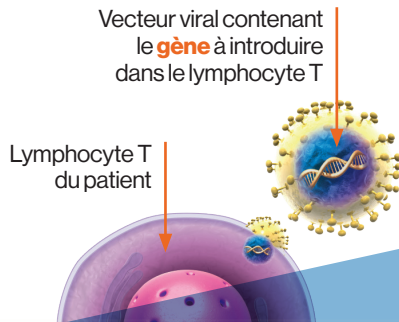
Lymphocytes T modifiés génétiquement pour exprimer à leur surface un récepteur chimérique, artificiel, ciblant un antigène spécifique. Après fixation du lymphocyte T sur l'antigène de la cellule tumorale le récepteur va activer la cellule T et grâce à un ou plusieurs signaux de co-stimulation, celle-ci va exercer une activité cytolytique.

Les termes suivis d'un * sont définis à la fin de la brochure.



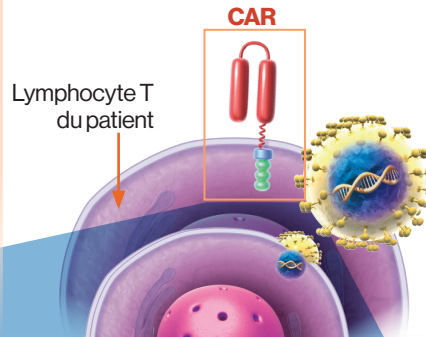
1

Grâce à un vecteur viral servant de « transporteur », le gène codant pour le récepteur CAR est introduit dans les lymphocytes T prélevés sur le patient.

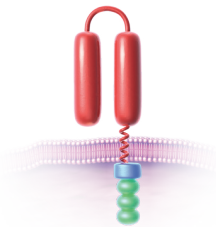


2

Le nouveau gène permet aux lymphocytes T d'exprimer à leur surface le « CAR » les rendant à nouveau capables de reconnaître et détruire les cellules cancéreuses.



Les 3 domaines du CAR



Domaine de reconnaissance et de liaison

Reconnaissance et liaison aux cellules cancéreuses

Domaine de co-stimulation

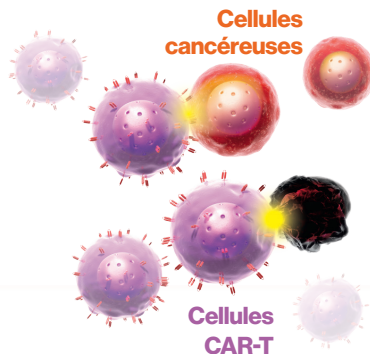
Multiplication et persistance des cellules CAR-T dans l'organisme

Domaine de signalisation

Activité antitumorale

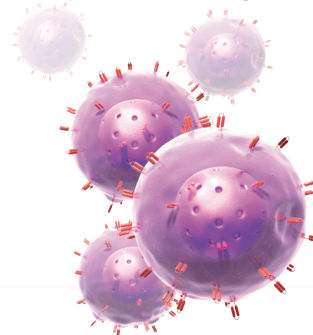
3

Une fois réinjectées au patient, les cellules CAR-T ciblent les cellules cancéreuses et les détruisent.



4

Les cellules CAR-T se multiplient dans l'organisme du patient et génèrent une protection à long terme.





MIEUX COMPRENDRE LES CELLULES CAR-T COMMENT SONT PRODUITES DES CELLULES CAR-T ?

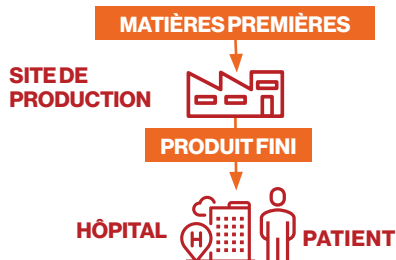
Un procédé de production spécifique

Comme l'illustre le *schéma ci-contre*, la production des cellules CAR-T constitue un cycle commençant à l'hôpital, où les lymphocytes T du patient sont prélevés. Les cellules sont ensuite transmises au site de production pour y être modifiées, contrôlées et multipliées. Le cycle se termine à l'hôpital pour une réinjection au patient de ses propres cellules modifiées.^{9,10,11}

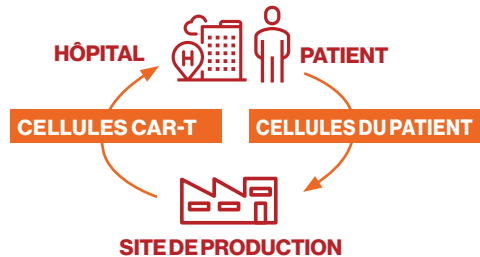
En ce sens, ce cycle de production est très différent du parcours « linéaire » des médicaments classiques, qui peuvent être produits à l'avance et stockés jusqu'à leur prescription à l'hôpital. À l'inverse, les cellules CAR-T, dont chaque lot est unique et ne peut être remplacé, nécessitent une production en « flux tendu » afin de pouvoir mettre son traitement à disposition de chaque patient le plus rapidement possible.^{8,11}

D'une production « linéaire » à une production « circulaire »⁸

CIRCUIT D'UN MÉDICAMENT



CIRCUIT CELLULES CAR-T



Des défis multiples

Le premier enjeu est celui de la qualité. La production des cellules CAR-T doit en effet répondre à des critères spécifiques et précis en termes d'équipements matériels, de procédés de fabrication, d'analyses du produit fini et de certification. La formation du personnel, encore plus longue et poussée que pour les produits biopharmaceutiques classiques, implique l'habilitation des différents opérateurs aux Bonnes Pratiques de Fabrication en milieu stérile (culture de cellules, cytométrie, méthodes analytiques, transduction, etc).¹²

L'autre enjeu majeur est celui de la rapidité, afin de pouvoir produire et acheminer les cellules CAR-T dans les meilleurs délais au lit du patient, dans le

contexte de maladies à évolution rapide.^{8,11} Cette logistique complexe nécessite une maîtrise du planning, des timings de production et de la chaîne du froid.

Les traitements par cellules CAR-T confrontent ainsi les laboratoires aux défis de mettre en place des moyens de production industriels pour des traitements totalement personnalisés uniques, alliant ultra-haute qualité biotechnologique et rapidité, dans l'intérêt du patient. Aujourd'hui, avec un délai de production des cellules CAR-T de quelques semaines dans les conditions normales, incluant fabrication, contrôle qualité et transport, ces défis sont donc relevés et les procédés continuent à être constamment améliorés.^{8,11}

Les termes suivis d'un * sont définis à la fin de la brochure.



**FOCUS
SUR...**

Les étapes du traitement par les cellules CAR-T^{9,10,11}

HÔPITAL

INJECTION DES CELLULES CAR-T

CHIMIOTHÉRAPIE LYMPHODÉPLÉTIVE*

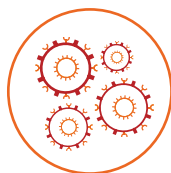
Traitement administré quelques jours avant l'injection des cellules CAR-T, afin de créer un environnement favorable à leur multiplication dans l'organisme.

SITE DE PRODUCTION

PRODUCTION DES CELLULES CAR-T ET CONTRÔLE QUALITÉ

Les cellules CAR-T sont multipliées *in vitro*, contrôlées, puis acheminées vers le centre hospitalier.

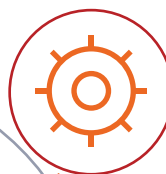
Cellules CAR-T



PRÉLÈVEMENT DES LYMPHOCYTES T DU PATIENT

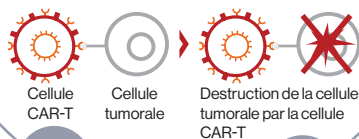
par une technique de filtration continue du sang appelée leucaphérèse*.

Lymphocyte T



RÉPONSE AU TRAITEMENT

Les cellules CAR-T sont capables de reconnaître les cellules tumorales et de les détruire, participant ainsi à la lutte contre la tumeur.



REPROGRAMMATION CELLULAIRE

Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés et deviennent des cellules « CAR-T ». Celles-ci expriment maintenant à leur surface un récepteur chimérique (CAR) leur permettant de cibler et d'attaquer les cellules cancéreuses.



Mieux comprendre
les cellules CAR-T



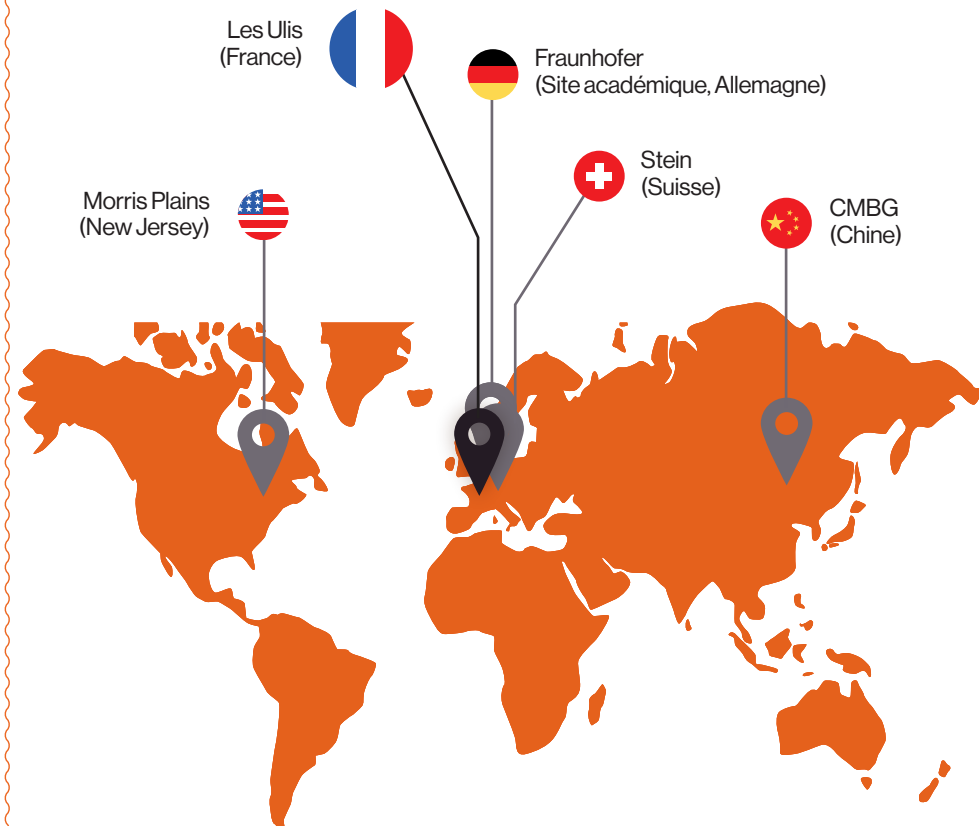
MIEUX COMPRENDRE LES CELLULES CAR-T OÙ NOVARTIS PRODUIT-IL LES CELLULES CAR-T ?

Le lieu de production, élément clé de qualité et de rapidité

Afin d'augmenter la capacité mondiale de production des cellules CAR-T, tout en respectant des temps de production et d'acheminement courts, Novartis a investi dans différents sites de production dans le monde.

C'est notamment le cas en France, avec l'acquisition en avril 2019 du site de production CELLforCURE, basé en Ile-de-France aux Ulis.¹³ L'objectif est de faire de ce site de production l'un des sites de référence dans la fabrication et le développement des cellules CAR-T de Novartis en Europe, avec le site de Stein (Suisse) et le site académique de Fraunhofer (Allemagne).

Les sites de production des cellules CAR-T¹³





**FOCUS
SUR...**

CELLforCURE : un nouveau site de production de cellules CAR-T en France^{13,14}



**Plus de
200 collaborateurs**

avec un doublement
des effectifs
prévu d'ici 2021.



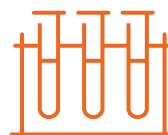
2200 m²

Un étage complet
dédié à la fabrication
de thérapies géniques
et cellulaires, avec
8 lignes de production
indépendantes
et flexibles.



**Un emplacement
stratégique**

à proximité de l'aéroport
d'Orly, afin de permettre
un acheminement rapide
en France et en Europe.



Production des premiers
lots cliniques en juin 2019
et des premiers
lots commerciaux
en 2020.





MIEUX COMPRENDRE LES CELLULES CAR-T QUELS CHANGEMENTS DANS LE PARCOURS DE SOINS ?

Une utilisation réservée aux centres experts

Le maniement et l'administration des cellules CAR-T nécessitent un fort niveau d'expertise et des méthodologies validées réservées à des centres hospitaliers experts déclarés et répondant aux critères définis par les Autorités de Santé (voir ci-contre).^{11,15}

Afin de permettre un accès optimal aux cellules CAR-T à un maximum de patients sur l'ensemble du territoire français, Novartis, à travers ses équipes terrain, a mis en place un plan d'action destiné à accompagner les établissements hospitaliers qui le souhaitent dans leur qualification.

Une équipe Novartis dédiée est mise à disposition afin de s'occuper de :

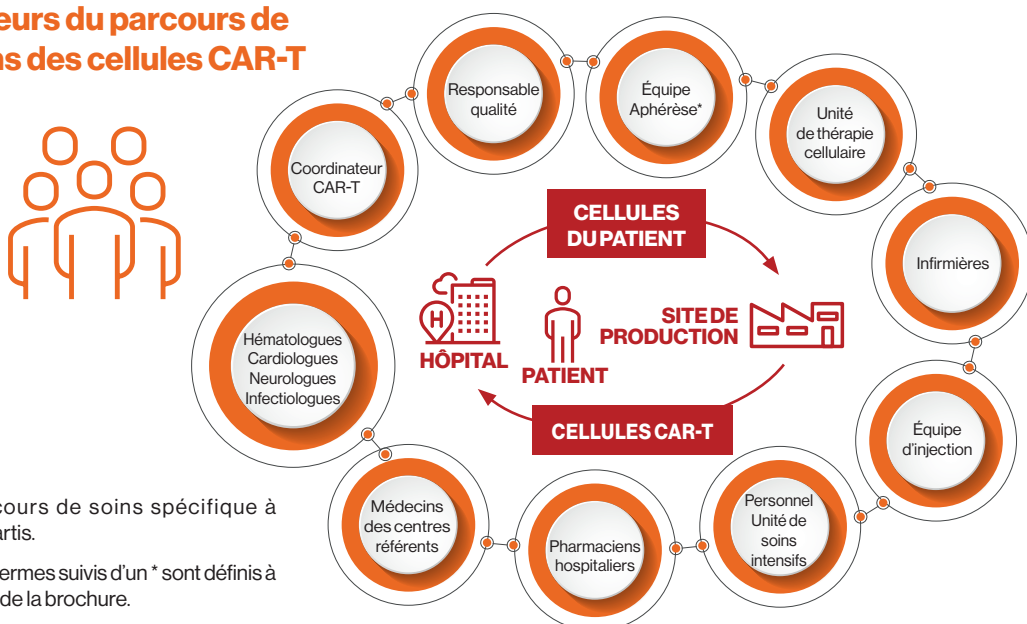
- L'accompagnement à chaque étape du circuit du médicament (commande, réception et injection des cellules CAR-T à l'hôpital) ;
- L'organisation de formations pour les différents professionnels impliqués.

De nombreuses expertises impliquées

Le parcours de soins implique une équipe multidisciplinaire avec des acteurs intervenant à chaque étape du parcours, de la prescription au suivi du patient traité.¹¹

Là encore, Novartis s'engage à mettre des interlocuteurs dédiés à disposition de chaque centre habilité à prescrire des cellules CAR-T, pour s'assurer que les traitements soient acheminés dans les meilleurs délais, répondre aux questions des professionnels, et participer à la fluidité de transmission de l'information tout au long du parcours.

Acteurs du parcours de soins des cellules CAR-T





Selon un arrêté du 8 août 2019, modifiant l'arrêté du 28 mars 2019, le traitement doit se faire dans un centre qualifié, autorisé à prélever les lymphocytes T et à administrer les cellules CAR-T. Les établissements de santé qui utilisent les cellules CAR-T doivent également se déclarer auprès de l'ARS territoriale compétente.

Principaux critères pour l'autorisation au prélèvement des lymphocytes T

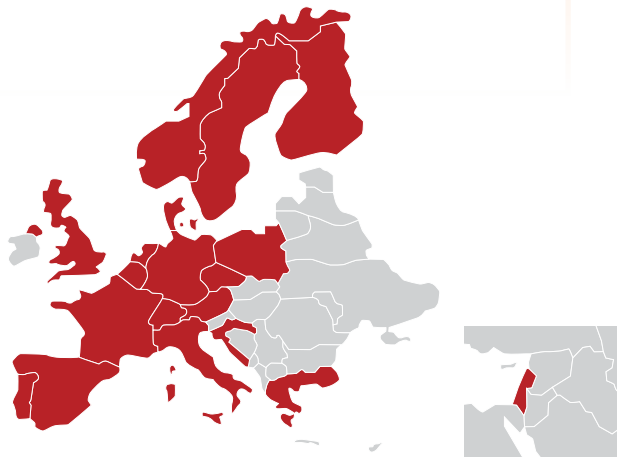
- Établissement autorisé à prélever des cellules à des fins thérapeutiques.
- Possibilité de stockage des cellules prélevées dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'AMM.

Principaux critères pour l'autorisation à l'administration des cellules CAR-T

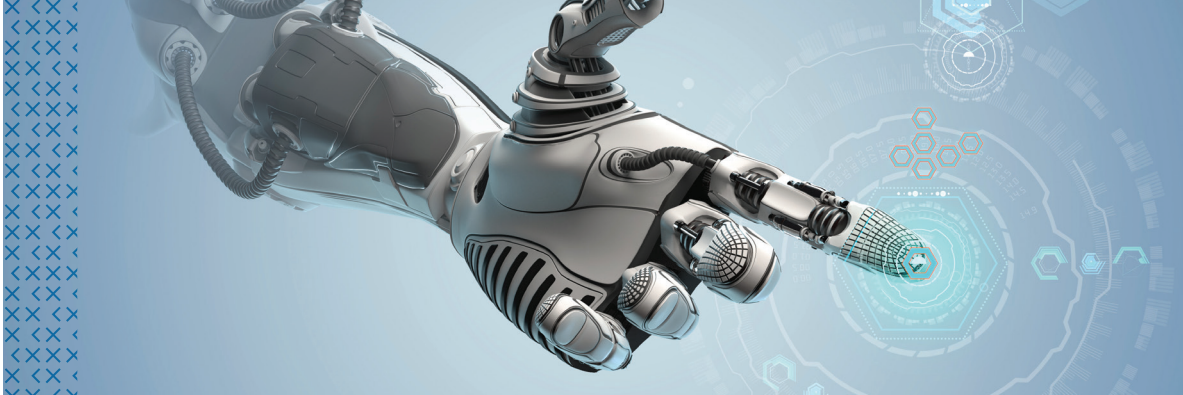
- Présence d'une équipe pluridisciplinaire pouvant organiser des réunions de concertation d'hémato-oncologie afin de confirmer l'éligibilité du patient au traitement par les cellules CAR-T.
- Établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante et assurant notamment la réception, la conservation, la reconstitution en vue de l'administration au patient ainsi que la dispensation des cellules CAR-T.
- Disponibilité d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques préalablement formées à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des cellules CAR-T.
- Établissement disposant d'une unité de soins intensifs permettant l'accueil des patients traités par cellules CAR-T. Cette unité de soins intensifs doit être dotée d'un accès à une unité ou un secteur protégé comportant des chambres équipées d'un système de traitement et de contrôle de l'air.
- Accessibilité sur place et permanente à une activité de réanimation médicale.
- Établissement de santé organisant ses activités cliniques pour permettre à un neurologue de procéder à l'évaluation initiale des patients traités par cellules CAR-T et d'être présent sur place dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité durant toute la prise en charge hospitalière des patients traités par cellules CAR-T.
- Accès sur site à des plateaux techniques permettant la réalisation d'IRM et disponibilité d'un radiologue dans des délais compatibles avec l'état clinique du patient.
- Établissement permettant une coordination immédiate et permanente entre hémato-oncologues, réanimateurs et neurologues formés à l'administration des cellules CAR-T et au suivi des patients traités par cellules CAR-T.
- Établissement ayant les médicaments précisés par l'AMM à disposition et prêts à l'emploi.
- Les centres d'administration des cellules CAR-T en pédiatrie doivent répondre aux mêmes exigences que les centres d'adultes.

Novartis travaille en permanence à mettre les cellules CAR-T à disposition d'un nombre croissant de pays, afin de permettre un accès à tous les patients européens.

Aujourd'hui, + de **100 centres** sont habilités à utiliser des cellules CAR-T dans + de 17 pays, dont + de **14 en France**[#]



[#] Sources actualisées à la date de publication de ce document, susceptibles de modifications.



DEMAIN, QUELS GRANDS ENJEUX POUR CETTE RÉVOLUTION ?

Adapter l'environnement de santé à l'arrivée des cellules CAR-T^{6,8}

Véritable révolution dans la prise en charge de certains cancers, la mise à disposition des cellules CAR-T va entraîner un bouleversement de la prise en charge des patients à tous les niveaux et pour tous les acteurs de l'onco-hématologie. L'adaptation du système de soin implique notamment :

- L'optimisation des méthodes de production de ces médicaments de thérapie innovante (MTI), qui se rapprochent de celles des traitements biologiques comme les anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie, mais sont nettement plus complexes.
- La coordination des nombreux acteurs impliqués : oncologues, hématologues, spécialistes d'organe, spécialistes de la greffe, pharmaciens hospitaliers, infirmières coordinatrices, immunologistes, acteurs institutionnels, biotechnologies et laboratoires pharmaceutiques.
- Une réflexion sur les nouvelles organisations des soins locales, régionales, nationales, voire internationales, notamment autour des parcours patients.
- La création de nouveaux modèles d'accès au marché (ex. paiement à la performance).
- L'anticipation des perspectives de développement clinique et d'application thérapeutique des cellules CAR-T.

Continuer à explorer tout le potentiel thérapeutique des cellules CAR-T

Innovation thérapeutique, les cellules CAR-T font déjà partie du quotidien de certains centres experts et plusieurs médicaments ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché en Europe en 2018 dans les cancers du sang.⁶

De nombreux essais cliniques sont en cours, destinés à confirmer les premiers résultats obtenus et qui permettront de perfectionner ces traitements et d'élargir leur utilisation à d'autres pathologies, comme les leucémies* et les tumeurs solides.¹⁶



**AUJOURD'HUI,
PLUS DE
800 ESSAIS
CLINIQUES EN
COURS SUR LES
CELLULES CAR-T¹⁶**



**> 200 essais
en onco-hématologie***

Leucémies, Myélomes



**Des essais dans de
nombreux cancers**

Neurologie, Ophtalmologie, Cancers
gastro-intestinaux¹⁶



De nombreuses études utilisant les
cellules CAR-T en association
avec d'autres thérapies¹⁶

Les termes suivis d'un * sont définis à la fin de la brochure.



FOCUS SUR...

De nombreuses études cliniques sont actuellement menées par Novartis dans les cellules CAR-T

Novartis poursuit son engagement à mettre l'innovation des cellules CAR-T au service du plus grand nombre de malades, dans le plus grand nombre de pathologies en onc-hématologie.

- Novartis travaille également au développement des cellules CAR-T dans de nouvelles indications, seules ou en association à d'autres types de traitements existants.
- Aujourd'hui, Novartis conduit 9 essais cliniques en onc-hématologie. #

Aires thérapeutiques

Phase I

Phase II

Phase III



LYMPHOMES



LEUCÉMIES



AUTRES



Source : Novartis France. Chiffres 2019



NOVARTIS : ACTEUR PIONNIER DANS LES CELLULES CAR-T

Novartis, acteur majeur en hématologie...

Depuis plus de 20 ans, Novartis est résolument engagé en faveur de l'amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec un cancer du sang ou des troubles sanguins graves, et est fier d'avoir mis sur le marché de nombreux médicaments dans ce domaine.

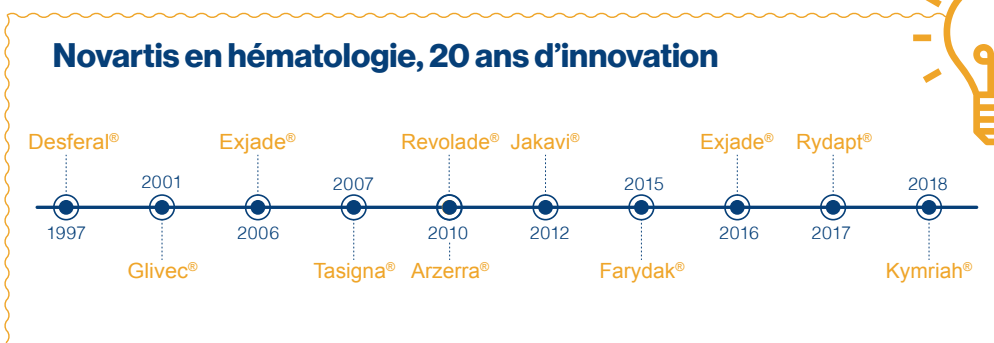
... aujourd'hui pionnier des cellules CAR-T

L'engagement de Novartis dans les cellules CAR-T s'inscrit dans la totale continuité de notre engagement historique visant à apporter des solutions innovantes aux besoins les plus urgents.

C'est avec cette vision que Novartis a été, dès 2012, l'un des 1^{ers} laboratoires à investir dans le développement des cellules CAR-T, en collaboration avec l'université de Pennsylvanie (U-Penn).¹⁷

Ces investissements et efforts importants ont conduit aux premiers succès thérapeutiques, permettant à Novartis d'être l'un des 1^{ers} laboratoires à avoir obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un traitement par les cellules CAR-T aux États-Unis.¹⁸

Pour Novartis, cette immense fierté n'est cependant que le début de l'histoire des cellules CAR-T et nos équipes poursuivent leurs efforts de recherche afin de tirer tout le potentiel de cette innovation majeure.



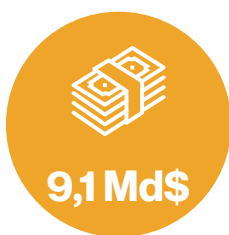
Dates d'Autorisation de Mise sur le Marché en France



L'engagement historique de Novartis en R&D continue à porter ses fruits et conforte le laboratoire en tant qu'acteur majeur de l'innovation :

- Mise à disposition des premières thérapies géniques et cellulaires à l'échelle industrielle dans différentes aires thérapeutiques : hématologie, ophtalmologie, neurologie.
- Avancées thérapeutiques clés en ophtalmologie, dans l'insuffisance cardiaque, les maladies immunologiques, de nombreuses maladies rares et pédiatriques.

Novartis dans le monde (données 2018)



investis dans la recherche et le développement



projets de développement en cours



collaborateurs dans la recherche et le développement dans le monde



homologations réglementaires majeures (USA, UE et Japon)

Novartis en France (données 2018)[#]



du chiffre d'affaires investi



participant aux Essais Cliniques Novartis



Novartis



recherches académiques soutenues



9 médicaments sous ATU, **185 patients traités**

[#]Source : Novartis France. Chiffres 2018



LEXIQUE DES THÉRAPIES GÉNIQUES ET CELLULAIRES

ADN (acide désoxyribonucléique)

Molécule composant les chromosomes situés dans le noyau des cellules et portant l'information génétique. Au niveau microscopique, l'ADN est constitué de deux brins enroulés en double hélice formés chacun d'une succession de nucléotides.

Aphérèse

Technique permettant d'isoler, via une machine, certains composants du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes, plasma).

Biotechnologie

Technique utilisant des organismes vivants (micro-organismes, animaux, végétaux), généralement après modification de leurs caractéristiques génétiques, pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques (médicaments, matières premières industrielles) ou pour l'amélioration de la production agricole (plantes et animaux génétiquement modifiés).

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor)

« Récepteur antigénique chimérique » exprimé à la surface des lymphocytes T, qui leur permet de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Le récepteur CAR est une molécule créée en laboratoire, il n'est donc pas naturellement présent dans l'organisme.

Cellule immunitaire

Type de cellule participant à la défense de notre organisme.

Cellule souche

Cellule à l'origine d'autres cellules de l'organisme.

Cellule souche hématopoïétique

Cellule à l'origine des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes), dont elles assurent la production (hématopoïèse) tout au long de la vie.

Chimiothérapie lymphodéplétive

Chimiothérapie qui permet de diminuer le nombre de lymphocytes dans le corps.

Gène

Segment d'ADN contenant l'information génétique permettant à l'organisme de fabriquer les protéines.

Hématologie

Science des maladies du sang.

Leucaphérèse

Technique permettant d'isoler des globules blancs des autres composants du sang.

Leucémie

Prolifération incontrôlée de cellules de la moelle osseuse. On parle également de cancer du sang.

Lymphocyte

Cellule du système immunitaire responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères. On distingue les lymphocytes B, ayant pour rôle la production des anticorps, et les lymphocytes T, qui détruisent eux-mêmes les agents étrangers ou mobilisent d'autres cellules pour accomplir cette fonction.

Maladie auto-immune

Maladie caractérisée par une agression de l'organisme par son propre système immunitaire.

Thérapie cellulaire

Technique de traitement de certaines maladies graves, par injection de cellules humaines modifiées.

Thérapie génique

Méthode thérapeutique utilisant les gènes et l'information dont ils sont porteurs pour traiter une maladie génétique ou pour modifier le fonctionnement d'une cellule.



BIBLIOGRAPHIE

1. INCa – Les cancers en France – Édition 2013.
2. Inserm. Thérapie cellulaire. En ligne : www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire [consulté le 21 août 2019].
3. Inserm . Thérapie génique. En ligne : www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique [consulté le 21 août 2019].
4. American Society of Gene & Cell Therapy. Different approaches. En ligne : www.asgct.org/education/different-approaches [consulté le 21 août 2019].
5. National Institutes of Health (NIH) U.S. National library of medicine. What is a gene? En ligne : <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/gene> [consulté le 21 août 2019].
6. HAS. Cellules CAR-T. En ligne : www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel [consulté le 21 août 2019].
7. ANSM. Thérapie génique : accès précoce aux premiers médicaments innovants «CAR T-Cells» dans le traitement de certains cancers hématologiques - Point d'information. En ligne : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Therapie-genique-acces-precoce-aux-premiers-medicaments-innovants-CAR-T-Cells-dans-le-traitement-de-certains-cancers-hematologiques-Point-d-information> [consulté le 08/10/2019].
8. Elverum K, Whitman M. Delivering cellular an gene therapies to patients: solutions for realizing the potential of the next generation of medicine. Gene ther 2019.
9. Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Leukemia & Lymphoma Society 2018;N°27-F.
10. Croizier C, *et al.* Les CAR-T cells sont là ! Bull Cancer 2018;105:743–5.
11. Levine BM, *et al.* Global manufacturing of CAR T cell therapy. Mol Ther Methods Clin Dev 2016;4:92-101.
12. Wang X, rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. Molecular Therapy-Oncolytics 2016;3:16015.
13. Communiqué de Presse Novartis du 10 juillet 2018. Novartis annonce que ses traitements innovants CAR-T contre le cancer seront produits aux Ulis (Essonne), preuve de son engagement en France.
14. Site internet CELLforCURE. En ligne : www.cellforcure.com [consulté le 21 août 2019].
15. Journal Officiel. Arrêté du 28 mars 2019 et Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019.
16. Clinical Trials. Org. En ligne : <https://clinicaltrials.gov/> [consulté le 21 août 2019].
17. Novartis.com. En ligne : <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-car-t-cell-therapy-ctl019-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-treatment-adult-patients-rr-dlbc> [consulté le 05 septembre 2019].
18. Seimetz D, *et al.* Approval of First CAR-Ts: Have we Solved all Hurdles for ATMPs? Cell Med. 2019; 11.
19. Rapport Annuel Novartis 2018.



Thérapies géniques
et cellulaires

