

# INVESTIS

DANS  
LA MÉDECINE DE DEMAIN

Investis...

# DANS LA RECHERCHE, ESPOIR POUR DES MILLIONS DE PATIENTS

EN TANT QUE SERVICE PUBLIC DU SANG, QUI PRÉLÈVE CHAQUE JOUR DES DIZAINES DE MILLIERS DE PRODUITS SANGUINS ET CONSERVE DANS SES BANQUES DES MILLIERS DE CELLULES ET DE TISSUS, L'EFS A STRUCTURÉ AU FIL DU TEMPS TOUT UN ÉCOSYSTÈME DE RECHERCHE EN THÉRAPIE CELLULAIRE ET TISSULAIRE. CES RECHERCHES SONT AU SERVICE DE LA MÉDECINE DE DEMAIN POUR AMÉLIORER LA TRANSFUSION OU PROPOSER DE NOUVEAUX TRAITEMENTS AUX PATIENTS GREFFÉS, ATTEINTS DE CANCERS, DE MALADIES CHRONIQUES OU GÉNÉTIQUES. S'Y AJOUTENT DES RECHERCHES SUR LA PROTECTION DES DONNEURS, L'INNOCUITÉ ET LES RESSORTS DU DON.

**À** l'EFS, l'activité de recherche mobilise 180 personnes qui travaillent sur tout le territoire, au sein d'unités mixtes de recherche (UMR), en partenariat avec les plus grands instituts tels que l'INSERM, le CNRS et les universités. « Certaines de nos équipes de recherche sont aussi intégrées à des laboratoires d'excellence (LABEX) ou des instituts Carnot », précise Grégory March, directeur adjoint de la recherche et de la valorisation.

## AU SERVICE DES PATIENTS TRANSFUSÉS OU GREFFÉS

Elles y travaillent sur la sécurité transfusionnelle et sur tous les constituants du sang, au service des patients transfusés ou greffés. « En 2023, l'une d'elles a remporté le prix Capucine de la SFGM-TC<sup>1</sup> pour un projet visant à identifier des marqueurs génétiques exprimés par les cellules NK<sup>2</sup> pour améliorer le devenir des greffes intra-familiales notamment. Une autre a contribué à démontrer l'efficacité d'une thérapie génique de la drépanocytose qui permet d'augmenter l'hémoglobine fœtale (non malade) des patients et de baisser leur hémoglobine malade qui favorise l'apparition de globules rouges déformés. »

## À LA RECHERCHE DES MOTIVATIONS DU DON

Leurs recherches portent aussi sur les donneurs, avec des travaux en sciences humaines et sociales sur les motivations et les freins au don pour mieux les recruter, les fidéliser mais aussi les protéger. « En 2023, on peut citer nos recherches sur la psychosociologie du don de plasma ou encore l'étude PrédonPsy sur le rôle et la prévention du stress dans les malaises pendant et après le don » (voir page 18).

## POUR DES DIAGNOSTICS INNOVANTS ET DES RÉSERVES PLUS LARGES

Pour garantir la sécurité des produits sanguins, l'EFS mène différents projets de recherche permettant de surveiller et mieux connaître les risques infectieux (notamment les arboviroses) et de développer des diagnostics innovants.

Par ailleurs, pour améliorer les produits sanguins et accroître les réserves de sang, l'EFS travaille entre autres sur la mise au point de globules rouges ou de plaquettes de « culture », à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

## POUR FAIRE RECULER LA MALADIE

Enfin, pour faire reculer la maladie, l'EFS a considérablement investi dans la thérapie cellulaire, décisive dans la médecine de demain. Plusieurs équipes de recherche développent ainsi de nouvelles approches thérapeutiques basées sur l'ingénierie cellulaire des cellules de l'immunité. « L'une a obtenu en 2023 un financement RHU<sup>3</sup> pour développer une biothérapie contre la maladie de Charcot. Plusieurs de nos travaux sur les CAR-T cells ont débouché sur la création de start-up qui mèneront des essais cliniques pour soigner des leucémies. D'autres biothérapies par ingénierie des lymphocytes B et des cellules NK<sup>2</sup> sont à l'étude. »



Unité mixte de recherche de Besançon

- 1 - SFGM-TC : Société française de greffe de moelle osseuse et de thérapie cellulaire
- 2 - Cellules NK : cellules « natural killer », type de globules blancs capables de tuer des cellules tumorales ou des cellules infectées
- 3 - RHU : recherche hospitalo-universitaire en santé



## 214 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES par des chercheurs de l'EFS



### DRÉPANOCYTOSE : UN PRIX POUR LES TRAVAUX DE L'EFS SUR LES RISQUES POST-TRANSFUSIONNELS D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Comment éviter que des patients drépanocytaires ne développent une réaction et des anticorps aux globules transfusés, voire à leurs propres globules rouges ? Cette complication, qu'on appelle l'hémolyse post-transfusionnelle retardée (HPTR), peut en effet être fatale. C'est pour cerner les mutations génétiques en cause dans ce mécanisme qu'une équipe de recherche y a consacré des travaux, récompensés en 2023 par l'American Society of Hematology (ASH).

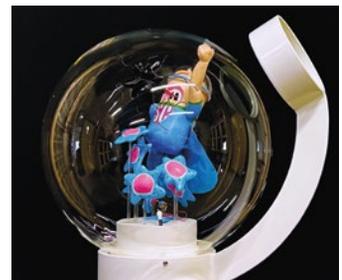
### STORHM : une étude pour transfuser du sang total dans le civil

La transfusion de sang total apporte dans le même temps les CGR<sup>1</sup>, les plaquettes et le plasma. S'il est courant de transfuser du sang total pour sauver des blessés graves en temps de guerre, ce n'est pas encore le cas dans les hôpitaux civils. Cette transfusion, plus rapide, pourrait permettre d'améliorer le pronostic vital des malades victimes d'hémorragie massive. C'est ce que cherche à confirmer l'étude STORHM, pilotée par le centre de transfusion des armées, à laquelle contribue l'EFS depuis 2019 sur le volet civil. Sur les 200 patients prévus, 67 ont été inclus en 2023. Résultats attendus fin 2025.



### UNE AVANCÉE POUR GREFFER DAVANTAGE DE PATIENTS EN CELLULES SOUCHES

Une équipe est parvenue à produire des cellules souches hématopoïétiques (CSH) humaines fonctionnelles et transplantables à partir de cellules adultes spécialisées (iPSC<sup>2</sup>). Ces dernières ont en effet été reprogrammées en cellules souches, capables de se multiplier à l'infini et de se transformer en tout type de cellule. Il serait donc possible de prélever, par exemple, des cellules de peau chez un patient, de les reprogrammer en iPSC puis de les différencier en CSH. Ces résultats, parus dans *Cell Stem Cell*, pourraient permettre à l'avenir de greffer davantage de patients.



### AVEC « MINUSCULE », L'EXPO CANCER DE L'EFS VOIT GRAND

Faire découvrir en tout petit ce que l'EFS fait en grand dans la recherche contre le cancer, tel est le concept de l'exposition « Minuscule », inaugurée en octobre 2023. Le visiteur peut y admirer des scènes miniatures, dans lesquelles l'artiste Pierre Javelle s'est amusé à inverser les rapports d'échelle pour raconter le travail des chercheurs. Cette expo à la fois artistique, ludique et pédagogique sillonne la France pendant deux ans.

1 - CGR : concentrés de globules rouges

2 - iPSC : cellules souches pluripotentes induites

## ILS FONT L'EFS

# RENCONTRE



*Pr Francine  
Garnache-Ottou*

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS, PRATICIEN HOSPITALIER (PU-PH) D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE,  
DIRECTRICE ADJOINTE DE L'UMR RIGHT À BESANÇON (EFS BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ)

### **Quel est votre parcours ?**

Pharmacienne biologiste, j'ai rejoint l'établissement juste après mon internat en 1996, dans le laboratoire EFS d'hématologie de Besançon. J'y ai commencé ma carrière en tant que biologiste tout en continuant mes recherches et en réalisant une thèse d'université. C'est une chance que l'EFS m'a offerte : pouvoir me former tout en étant en poste. Cela m'a permis d'évoluer, aujourd'hui je suis PU-PH, directrice scientifique de l'EFS Bourgogne Franche-Comté et directrice adjointe de notre laboratoire de recherche, l'UMR Right.

### **Comme décrire votre métier au quotidien ?**

Mon quotidien se partage entre la gestion du laboratoire, mes cours à l'université et mes recherches. Avec mon équipe, je travaille depuis vingt ans sur une forme de leucémie aiguë, rare et très agressive, que nous avons contribué à diagnostiquer dans les années 2000 et pour laquelle nous sommes en train de mettre au point un traitement novateur. Nous avons réussi à développer un CAR-T cell, c'est-à-dire une cellule génétiquement modifiée, capable de reconnaître et d'éliminer les cellules cancéreuses. Il s'agit d'un traitement innovant, plus efficace qu'une chimiothérapie classique pour cette leucémie. Nous travaillons actuellement pour réaliser un essai clinique avec ce médicament.

### **Quel a été votre principal accomplissement en 2023 ?**

Mon équipe et moi avons franchi une étape supplémentaire cette année en créant la start-up Carla Biotherapeutics, qui doit nous permettre de lever suffisamment de fonds pour lancer les essais cliniques, j'espère d'ici 2025. Nous avons la chance à Besançon d'avoir l'une des plateformes de médicaments de thérapie innovante de l'EFS qui nous permettra de produire ces CAR-T cells sur place. L'idée d'apporter un traitement meilleur aux patients est ce qui me porte depuis que je travaille sur cette leucémie. Aujourd'hui, nous touchons enfin du doigt cet objectif.

Investis...

# DANS LA FILIÈRE DE BIOPRODUCTION DONT L'EFS EST LE CHEF DE FILE EN FRANCE

PREMIÈRE STRUCTURE ACADÉMIQUE DE BIOPRODUCTION EN FRANCE, L'EFS JOUE UN RÔLE MAJEUR DANS LA MÉDECINE DE DEMAIN. L'ÉTABLISSEMENT MET SON EXPERTISE EN THÉRAPIE CELLULAIRE AU SERVICE DE LABORATOIRES ET DE SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIES POUR SOIGNER DES PATIENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES SOUVENT INCURABLES. SES PLATEFORMES DE PRODUCTION DE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI) SONT EN EFFET À MÊME DE CULTIVER DES CELLULES ET DE LES MODIFIER, AVANT QU'ELLES NE SOIENT GREFFÉES AUX PATIENTS.



## DES PROCÉDÉS COMPLEXES

« Nés du savoir-faire acquis dans nos unités de thérapie cellulaire et nos banques de tissus, les MTI font appel à des procédés beaucoup plus complexes. » Le point de départ est toujours une cellule humaine, que l'on prélève sur un donneur sain ou sur le patient lui-même. « Selon le résultat souhaité, ces cellules sont ensuite cultivées et/ou modifiées génétiquement, puis greffées directement au patient ou congelées au sein de banques de cellules, pour les traitements allogéniques<sup>1</sup>. On les décongèle alors au fur et à mesure des besoins. »

## UN ESPOIR POUR DES MILLIONS DE PATIENTS

Les MTI représentent une révolution thérapeutique pour de nombreuses pathologies incurables ou ne disposant pas de traitement satisfaisant. À commencer par la médecine régénérative pour réparer des rétines, régénérer des vaisseaux à la suite d'un accident vasculaire cérébral ou du cartilage lésé par de l'arthrose. « Mais aussi réparer des tissus lésés à la suite d'un infarctus. Un projet pour lequel nous avons obtenu des résultats prometteurs en 2023 » (voir p. 28).

Le deuxième grand domaine d'application des MTI est le cancer. Notamment les leucémies, soignées grâce aux CAR-T cells. « Le principal frein est que ce traitement reste très onéreux. C'est pourquoi nous nous sommes investis dans la production de CAR-T cells académiques. Le CHU de Barcelone nous a retenus comme centre producteur pour la France et nous sommes sur le point de démarrer la production de lots de transfert. Par ailleurs pour stimuler la production de CAR-T cells en France, l'EFS devrait participer au réseau académique lancé par l'INCa<sup>2</sup> », conclut Christophe Soler.

L'activité de MTI à l'EFS mobilise environ cent personnes (pharmaciens, ingénieurs en bioproduction et techniciens), réparties au sein de la plateforme d'innovation en biothérapies (PIBT) et des quatre plateformes de production de MTI à Besançon, Créteil, Grenoble et Nantes. « Notre mission est double, déclare Christophe Soler, responsable des activités thérapie cellulaire et MTI à l'EFS. D'une part, nous aidons les chercheurs académiques et les biotechs à développer de nouveaux procédés conformes aux bonnes pratiques de fabrication – une mission qu'assure notamment notre PIBT. D'autre part, nos plateformes de MTI produisent des lots cliniques pour ceux qui n'ont pas les infrastructures ou le savoir-faire. » Ce faisant, l'EFS contribue à l'essor de nouveaux MTI pour des millions de patients atteints de pathologies souvent incurables. Et il participe aussi à la mise sur le marché de médicaments issus de la recherche académique à des tarifs soutenables pour notre système de santé.

1 - Allogénique : On parle de traitement allogénique lorsque le patient est greffé avec les cellules provenant d'un ou de plusieurs sujets sains

2 - INCa : Institut national du cancer

## CellProthera : des cellules souches

Pour soigner les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à la suite d'un infarctus sévère, il n'existe aujourd'hui aucune solution. Cela pourrait changer grâce à un traitement innovant de la start-up CellProthera. Son principe : prélever des cellules souches du patient, les amplifier pour les rendre aptes à régénérer les tissus cardiaques



## pour réparer le cœur

lésés, puis les réinjecter dans le cœur du patient. L'EFS y contribue depuis 2010 et a produit à partir de 2016, sur ses plateformes de Nantes et Besançon, les lots pour l'essai clinique de phase II. Les derniers patients ont été traités en septembre 2023 et l'essai s'achève en avril 2024. Les résultats permettront d'initier une phase III.



## BRENUS PHARMA : UNE NOUVELLE GÉNÉRATION D'IMMUNOTHÉRAPIE CONTRE LE CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal est l'un des plus fréquents et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Dans 95 % des cas, il est encore traité par chimiothérapie, ce qui entraîne toxicité et résistances aux traitements, menant les patients vers une rechute. Pour leur offrir une alternative thérapeutique, Brenus Pharma a développé une immunothérapie vaccinale inédite afin d'éduquer le système immunitaire du patient à lutter contre le cancer. Son développement s'est accéléré en 2023 avec la fabrication des premières doses sur la plateforme EFS de MTI de Saint-Ismier. Les essais cliniques devraient démarrer en 2024 et la majeure partie des lots sera produite par l'EFS.



**4** PLATEFORMES  
de production  
de médicaments  
de thérapie innovante  
(MTI)

**1** INTÉGRATEUR  
Biothérapies  
Bioproduction

**ET 2** LABORATOIRES  
de Biomonitoring

## URGO : DE LA « PEAU ARTIFICIELLE » POUR TRAITER LES PLAIES CHRONIQUES

Éviter aux patients souffrant de brûlures sévères de multiples interventions chirurgicales, de longs séjours à l'hôpital et des souffrances, tel est le défi que s'est lancé le groupe français Urgo avec son projet Genesis. Grâce à une solution plus efficace : de la « peau artificielle ». En 2023, la plateforme EFS de Nantes a aidé Urgo à mettre au point le procédé complexe permettant de produire cette peau reconstruite. Les essais cliniques devraient démarrer dans les années à venir et l'EFS produirait les lots nécessaires.