

Circuit pharmaceutique des lymphocytes T à récepteur chimérique (CAR-T cells) : quels sont les rôles du pharmacien hospitalier ?

Supply chain of chimeric receptor T cells (CAR-T cells): what are the roles of the hospital pharmacist?

Marine Pinturaud^{1,2}, Michèle Vasseur^{1,2}, Justin Courtin^{1,2}, David Beauvais^{3,4}, Pascal Odou^{1,2}, Nicolas Simon^{1,2}

¹ CHU Lille, Institut de pharmacie, rue Philippe Marache, 59000 Lille, France

² Université de Lille, ULR 7365, Groupe de recherche sur les formes injectables et les technologies associées (GRITA), 59000 Lille, France

³ Université de Lille, Inserm, Infinite, U1286, 59000 Lille, France

⁴ CHU Lille, Service des maladies du sang, hôpital Huriez, 59000 Lille, France

Résumé. Les lymphocytes T à récepteur chimérique (CAR-T cells) sont une nouvelle classe de médicaments nécessitant une adaptation des hôpitaux pour pouvoir prendre en charge ces nouveaux traitements et assurer la sécurité des patients traités. Outre les impératifs de parcours de soins médicaux, un autre point primordial est la structuration du circuit intra-hospitalier de ces médicaments. L'objectif de cet article est de décrire le rôle du pharmacien hospitalier dans la mise en œuvre du circuit au sein d'un centre hospitalier universitaire, mais également dans son rôle de pharmacien clinicien. Les différentes étapes du circuit sont détaillées en rappelant le rôle du pharmacien décrit dans la réglementation, et sa place au sein de l'équipe pluri-professionnelle intervenant sur le circuit du médicament, de l'étude de faisabilité jusqu'au suivi du patient au décours de l'hospitalisation. Après trois années d'expérience au sein de notre centre hospitalier, des perspectives d'amélioration sont également présentées pour sécuriser davantage ce circuit pharmaceutique et optimiser la prise en charge des patients.

Mots clés : CAR-T cells, pharmacien hospitalier, pharmacie clinique, circuit des produits de santé

Abstract. Chimeric receptor T-cells (CAR-T cells) are a new class of drugs that require hospitals to adapt in order to manage these new treatments and ensure the patients' safety. In addition to the imperatives of medical care pathways, another essential point is the structuring of the intra-hospital supply chain for these drugs. The objective of this article is to describe the role of the hospital pharmacist in the implementation of the supply chain within the institution but also in his role as clinical pharmacist. The different steps of the supply chain are detailed by recalling the role of the pharmacist described in the regulation, and his/her place within the multi-professional team involved in this process, from the feasibility study to the follow-up of patients during hospitalization. After 3 years of activity in our university hospital, perspectives for improvement are also presented to further secure this pharmaceutical circuit and optimize patient care.

Key words: CAR-T cells, hospital pharmacist, clinical pharmacy, drug supply chain

Correspondance : M. Pinturaud
<marine.pinturaud@chru-lille.fr>

Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells : *Chimeric Antigen Receptor T-cells*) sont des lymphocytes T pour lesquelles un récepteur chimérique antigénique a été ajouté par remaniement génétique des lymphocytes prélevés chez un donneur. L'objectif de cette modification génétique est de faire reconnaître des antigènes cibles par des lymphocytes pour engager une réaction immunitaire lorsqu'ils sont administrés à un patient.

Si le concept de chimérisation des lymphocytes a vu le jour dans les années 1980, l'utilisation est récente. Quatre médicaments sont actuellement commercialisés : axicabtagène ciloleucel (Yescarta[®], Gilead), brexucabtagène autoleucel (Tecartus[®], Gilead), tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis) et idecabtagène vicleucel (Abecma[®], Celgène). Les CAR-T cells sont des médicaments de thérapie innovante (MTI), selon la directive européenne 2003/63/CE, le règlement CE N° 1394/2007 [1] et le code de la santé publique français. En effet, ils répondent à la définition de médicament de thérapie génique puisqu'ils « possèdent une substance active qui contient un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue d'ajouter une séquence génétique, et son effet thérapeutique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient » [1]. Le circuit de ces médicaments est complexe à mettre en œuvre dans la mesure où ils ont pour matière première une substance biologique vivante prélevée au patient dans un centre d'aphérèse qui, après modification dans une industrie pharmaceutique, est réceptionnée et administrée au patient dans l'établissement de santé. Ce circuit est multidisciplinaire et de nombreuses collaborations inter-services sont nécessaires pour sa mise en place. Leur statut de médicament impose un circuit pharmaceutique sous la responsabilité du pharmacien hospitalier de la pharmacie à usage intérieur (PUI).

L'objectif de cet article est de décrire quels sont les rôles du pharmacien dans le circuit des CAR-T cells.

Définitions et réglementation des CAR-T cells

Les CAR-T cells font partie des médicaments de thérapie innovante définis par le règlement européen 1394/2007. Ils répondent à la fois à la définition de médicament de thérapie cellulaire puisque ce sont des cellules humaines (lymphocytes T) ayant subi des modifications substantielles, ainsi qu'à la définition de médicament de thérapie génique car les cellules contiennent un acide nucléique recombinant leur permettant d'exprimer un récepteur dirigé contre l'antigène cible à leur surface [2].

Les modifications génétiques qu'ils subissent leur confèrent le statut d'organismes génétiquement modifiés

selon le Haut conseil des biotechnologies [3], qui les classe selon le risque d'exposition pour le personnel et le risque de dissémination pour l'environnement d'une classe C1 (confinement minimal) à la classe C4 (confinement maximal). Les CAR-T cells commercialisés sont actuellement classés C1.

Axicabtagène ciloleucel (Yescarta[®], Gilead) est indiqué actuellement dans le traitement de troisième ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) [4].

Le tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis) est indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après allogreffe ou à partir de la deuxième rechute chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans et dans le traitement de troisième ligne du LDGCB [5].

Le brexucabtagène autoleucel (Tecartus[®], Gilead) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton et dans la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B réfractaire ou en rechute dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel [6].

L'idecabtagène vicleucel (Abecma[®], Celgène) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement [7]. Ce dernier est actuellement en autorisation d'accès précoce mais sera très prochainement commercialisé.

Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit des CAR-T cells

Demande d'autorisation réglementaire

L'arrêté du 28 mars 2019 [8] modifié le 8 août 2019 [9] impose aux établissements de santé souhaitant administrer des médicaments de thérapie innovante type CAR-T cells à leurs patients une déclaration d'activité aux Agences régionales de santé. En effet, ces arrêtés limitent l'utilisation de ces médicaments et imposent des dispositions obligatoires au sein de l'établissement : au niveau du service de soins prenant en charge le patient, du service d'aphérèse, de l'unité de thérapie cellulaire, mais également les services cliniques associés (réanimation, neurologie), ainsi qu'à la PUI. Les procédures en lien avec le circuit pharmaceutique des CAR-T cells ainsi que les

formations des personnes responsables du circuit doivent être détaillées dans cette déclaration.

Le décret du 21 mai 2019 [10] impose, quant à lui, la demande d'autorisation de l'activité de reconstitution des MTI de la PUI auprès de l'Agence régionale de la santé.

Faisabilité de prise en charge d'un nouveau CAR-T cells à la PUI

Le rôle du pharmacien hospitalier débute tout d'abord par l'étude de faisabilité de prise en charge du CAR-T cells, que ce soit dans le cadre d'un essai clinique ou d'une commercialisation. Les spécificités du CAR-T cells peuvent différer en fonction du laboratoire fabricant, en termes de modalités de réception (conteneur de livraison, documents de traçabilité, etc.), de stockage (température de stockage, taille de la cassette par exemple), de décongélation (bain-marie liquide ou à sec) et de dispensation jusqu'au service de soins (stabilité après décongélation, modalités de transport, etc.). De même, les équipements nécessaires au circuit et les modalités de manipulation, le cas échéant, peuvent varier en fonction des exigences du laboratoire. Une étude de faisabilité est donc indispensable afin de vérifier que le circuit mis en place au sein de l'établissement est conforme aux exigences du promoteur ou du laboratoire ou s'il doit être adapté si besoin.

Qualification préalable par le laboratoire industriel

La particularité de prise en charge de ces médicaments débute par une qualification du circuit intra-hospitalier par les laboratoires les commercialisant. Cette qualification doit être obligatoirement obtenue avant toute première commande. Elle concerne les pharmaciens hospitaliers mais également l'équipe médicale et paramédicale du service de soins ainsi que les équipes d'aphérèse et de thérapie cellulaire. Côté pharmacie, elle repose principalement sur un audit avec visite sur site de la salle de stockage et de décongélation du CAR-T cells, la mise à disposition des procédures sur le circuit du CAR-T cells à la pharmacie, la formation au plan de gestion des risques ainsi qu'aux modalités de réception, stockage, décongélation et administration du produit. Cette qualification est réalisée initialement avant la réception du premier CAR-T cells puis un audit est répété régulièrement.

Validation pharmaceutique de la prescription et commande du CAR-T cells

Lorsqu'un patient est éligible au traitement par CAR-T cells, la décision de traiter le patient est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui peut être

spécifique « CAR-T cells » ou commune à d'autres RCP. Le compte rendu de la RCP permettra au pharmacien de valider l'indication et réaliser la commande auprès du laboratoire. Aujourd'hui les modalités de commande diffèrent beaucoup entre les laboratoires et une procédure unique et homogène est impossible. Chaque laboratoire possède des modalités de commande (par mail ou par plateforme dédiée sécurisée) spécifiques.

Prélèvement des cellules au patient par le centre d'aphérèse

Le centre d'aphérèse réalise cette étape clé dans la production du CAR-T cells. Le patient est convoqué pour la lymphaphérèse qui peut durer jusque 4 heures : le sang du patient est prélevé dans l'un des deux bras et passe dans un circuit de séparation permettant de lui réinjecter ses cellules dans l'autre bras après prélèvement des lymphocytes. L'unité de thérapie cellulaire prend ensuite en charge le prélèvement et réalise des contrôles qualités sur les lymphocytes prélevés qui sont ensuite stockés puis envoyés au laboratoire. Le stockage est, selon le laboratoire, transitoire au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, le temps de l'organisation de l'envoi ou les cellules peuvent être cryo-préservées.

Production industrielle par le laboratoire pharmaceutique

La production de la poche de CAR-T cells dure en moyenne 14 jours mais le délai entre l'aphérèse du patient et le retour de la poche de CAR-T cells à la PUI comprenant les contrôles qualité et les transports, peut aller jusqu'à 30 jours. Les laboratoires Novartis, Gilead et Celgene possèdent une usine de production aux États-Unis (également en Allemagne et en Suisse pour Novartis) et depuis peu en région parisienne pour Novartis et aux Pays-Bas pour Gilead. Il est parfois possible de suivre l'état d'avancement de la fabrication de la poche (réception du produit d'aphérèse, transduction des cellules, libération de la poche, envoi de la poche...) sur une plateforme. Cependant, l'émergence de plus en plus fréquente de plateformes dédiées à la commande et au suivi de la fabrication du CAR-T cells spécifiques à chaque laboratoire complexifie le circuit. Le laboratoire informe de la libération de la poche de CAR-T cells par mail et interroge sur la date de réception voulue. Parfois, avec la quantité de cellules prélevées au patient durant l'aphérèse, deux poches de CAR-T cells peuvent être fabriquées permettant la fabrication d'une poche « *back-up* » en cas de problème sur la première, mais nous n'avons pas systématiquement cette information en fonction des laboratoires. Des échecs de production peuvent survenir malgré tout, ainsi que des critères de libération non conformes (*Out of*

Specifications : OOS) ne permettant pas la libération de la (ou des) poche(s) (dose ou pourcentage de cellules transduites non atteints par exemple). Dans ce deuxième cas, le médecin et le pharmacien sont informés des valeurs non conformes et la décision est prise de libérer ou non la poche en fonction de l'état du patient (si une deuxième aphaérèse est envisageable ou si le délai d'une deuxième fabrication est possible pour le patient).

Acheminement et réception de la poche contenant les CAR-T cells

La date et l'heure souhaitées de réception du CAR-T cells sont programmées avec le laboratoire dès libération de la poche, en général par mail, afin d'assurer la présence de deux personnes formées au moment de la réception. En général, la poche est réceptionnée au minimum une semaine avant l'administration, ce qui correspond en général au début de la lymphodéplétion. Le transport de ce conteneur est assuré par différents prestataires. L'envoi de la poche du laboratoire fabricant à la PUI est réalisé grâce à un conteneur à sec à une température inférieure à $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*dry-shipper*) permettant de conserver la viabilité des cellules pendant le transport. Pour la majorité des CAR-T cells commercialisés actuellement, un traceur GPS permet de suivre la température et la position en temps réel du *dry-shipper* durant le transport. Les noms et signatures des personnes formées et qualifiées par le laboratoire doivent figurer sur le bon de livraison. Lors de la réception du *dry-shipper*, un contrôle de son intégrité ainsi que de la température est réalisé pour valider que le transport était conforme aux spécifications du fabricant. Ensuite, un double contrôle de la poche de CAR-T cells est nécessaire pour vérifier l'intégrité du contenant ainsi que les informations sur le patient. Cette vérification qui impose l'ouverture de la cassette métallique contenant la poche de CAR-T cells est délicate. Elle doit être réalisée rapidement et si possible à une température basse pour le maintien de la viabilité des cellules (généralement au-dessus de la cuve azote ouverte). La réception et le double-contrôle doivent être assurés par deux personnes formées au circuit et à la manipulation en azote et qualifiées par le laboratoire. Le service de soins est informé du jour de réception de la poche de CAR-T cells pour un patient, la lymphodéplétion est généralement, et dans la mesure du possible, débutée lorsque celle-ci est stockée sur site.

Stockage des CAR-T cells

Une fois la réception validée, les CAR-T cells vont pouvoir être stockés dans une cuve à azote ou un congélateur $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (si le laboratoire l'autorise) en attendant l'adminis-

tration au patient. Le stockage est habituellement réalisé en vapeur d'azote dans une salle de cryogénie. La PUI peut en être équipée ou établir si besoin une convention pour le stockage de ces médicaments avec une unité de thérapie cellulaire déjà équipée. Dans ce cas, celle-ci devra dédier une cuve à azote au stockage des CAR-T cells.

La création d'une salle de cryogénie nécessite d'avoir un emplacement dédié, sécurisé et restreint (accès par badge) et du personnel formé spécifiquement aux risques d'exposition à l'azote [11, 12]. Ce local de cryogénie requiert une sécurisation par détection permanente du taux en oxygène dans la salle, un système d'alarmes visuelle et sonore en cas de taux en oxygène bas, une ventilation forcée, un équipement de secours à l'entrée de la salle. Le stockage des CAR-T cells en cuve à azote gazeux nécessite un approvisionnement en azote régulier et automatique par un prestataire. Une cuve « *back-up* » doit également être présente et fonctionnelle en permanence en cas de problème sur la cuve principale. Des alarmes sur la cuve doivent permettre à tout moment de signaler un défaut de remplissage en azote, une température trop élevée, un défaut électrique ou électronique. Une astreinte pharmaceutique est de ce fait obligatoire. Des congélateurs à $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ sont aujourd'hui disponibles mais ne sont malheureusement pas encore validés à ce jour pour tous les CAR-T cells existants. Leur utilisation rendrait plus facile cette étape de stockage et serait moins coûteuse que la création d'une salle de cryogénie.

Décongélation et dispensation du CAR-T cells

Une lymphodéplétion (fludarabine associée au cyclophosphamide pendant trois jours consécutifs généralement) doit être initiée en général cinq jours avant l'administration du CAR-T cells permettant de faciliter l'expansion des CAR-T cells après réinjection [13]. Les doses utilisées peuvent varier en fonction du CAR-T cells et celles-ci doivent être adaptées à la fonction rénale en fonction des données des études cliniques ou des pratiques locales. Le jour de l'administration du CAR-T cells, le médecin contacte la pharmacie afin de valider l'aptitude du patient à recevoir son traitement et réalise la prescription. Un horaire est choisi pour l'administration en fonction de la mise en route de la prémédication étant donné la stabilité très courte des cellules, en général de 30 minutes après la décongélation. Une bonne coordination avec l'équipe de soins est donc primordiale afin de s'assurer que le médicament sera administré dans les meilleures conditions. La décongélation est réalisée après double contrôle de l'identité du patient par deux personnes formées et qualifiées. Elle est en général réalisée au bain-marie, soit à sec soit liquide, à une

température de 37 °C, après conditionnement de la poche dans un sachet stérile de suremballage. Cette étape dure quelques minutes en fonction du volume de la poche (variable selon les laboratoires). Aucune réglementation n'impose une salle classée ISO pour cette étape de décongélation. Certains centres réalisent cette étape dans une salle classée avec une hotte à flux d'air laminaire à proximité en cas de problème sur la poche (tel que fuite ou fissure), d'autres réalisent cette étape dans la salle de stockage de la poche. La décongélation peut également être réalisée dans les locaux d'une unité de thérapie cellulaire sous la responsabilité du pharmacien de la PUI si une convention existe entre les deux partenaires décrivant les rôles et responsabilités de chacun ou au lit du patient directement dans le service de soins.

La poche est ensuite étiquetée au nom du patient et transportée dans une boîte spécifique avec la mention « risque biologique ». Le transport devant être rapide au vu de la stabilité, il est nécessaire qu'une logistique fiable et efficace soit mise en place. Dans la plupart des centres, cette étape de transport est réalisée par l'équipe de la pharmacie. Un accusé de réception est signé par la personne délivrant et réceptionnant le CAR-T cells. L'acheminement des poches dans le service de soins par l'équipe de la pharmacie convient pour un faible nombre de patients, mais ne peut pas perdurer avec une augmentation d'activité telle qu'attendue à l'avenir. Une organisation avec un prestataire extérieur peut être envisagée pour soulager l'équipe pharmaceutique avec une formation spécifique des coursiers et une sensibilisation au coût des produits transportés.

En effet, l'équipe pharmaceutique dédiée aux CAR-T cells est parfois très restreinte et créée à partir de temps pharmacien déjà existant. Au vu de la spécificité de ces médicaments et de ces circuits, mis en place au sein des PUI, les équipes pharmaceutiques dédiées MTI reposaient initialement sur la présence uniquement de pharmaciens mais aujourd'hui l'inclusion d'un préparateur en pharmacie à l'équipe semble nécessaire après une formation spécifique. La sécurisation du circuit peut être améliorée aujourd'hui avec une dématérialisation de celui-ci par l'utilisation de Datamatrix permettant la traçabilité de la poche de CAR-T cells dès la réception et jusqu'à l'administration dans le service. Néanmoins une évolution des logiciels de prescription et de préparation est nécessaire afin d'intégrer ces nouvelles étapes ainsi que la traçabilité du stockage des CAR-T cells. Un logiciel de gestion des CAR-T cells est manquant à ce jour au sein des PUI. Chaque centre s'organise de différentes façons pour assurer la traçabilité. Les logiciels actuels présents en PUI ne sont malheureusement pas adaptés à la dose de cellules, à la traçabilité du stockage dans la cuve, aux étapes de décongélation, etc.

Administration des CAR-T cells

L'administration des CAR-T cells est réalisée par gravité à l'aide d'un transfuseur avec filtre de 200 microns, de préférence sur une voie centrale. Un rinçage de la poche doit être réalisé après l'administration afin de s'assurer que toutes les cellules ont été administrées.

En cas de problème sur la poche, fissure ou fuite par exemple, le laboratoire doit être contacté immédiatement afin de savoir si une deuxième poche a pu être fabriquée avec le prélèvement d'aphérèse initial du patient. Si c'est le cas, cette poche sera envoyée en urgence pour remplacer la poche défectueuse. En cas de décalage de la date d'administration de moins de 14 jours la lymphodéplétion ne doit pas être renouvelée. En l'absence de seconde poche, une nouvelle apherèse et une nouvelle fabrication devront être réalisées, retardant la prise en charge du patient.

Élimination des déchets ou des traitements non administrés

La poche de CAR-T cells étant considérée comme un médicament de thérapie génique, les déchets doivent être éliminés selon une filière spécifique « OGM » [2]. Cette filière doit donc être mise en place au sein de la PUI mais également dans le service de soins. Des fûts spécifiques comportant la mention « Déchets OGM » ainsi que le nom, l'adresse et le téléphone du responsable de service doivent être apposés sur ces fûts. L'utilisation d'un autoclave n'est pas obligatoire pour les OGM classés C1.

Suivi du patient dans le service de soins

Le suivi clinique et biologique requiert une hospitalisation d'au moins 14 jours, dont au moins 10 jours après l'administration des CAR-T cells au patient. À l'admission, la conciliation des traitements médicamenteux du patient peut être réalisée. Une étude récente a montré un taux de 5 % de divergences non intentionnelles sur les 30 premiers patients inclus et que l'adhésion au traitement était jugée bonne pour 22 % d'entre eux [14]. Bien que les patients aient une moyenne de cinq médicaments prescrits à domicile, notamment des traitements prophylactiques anti-infectieux, l'analyse des prescriptions au décours de l'hospitalisation permet de limiter certaines interactions médicamenteuses. Le syndrome de relargage cytokinique, un des effets secondaires les plus fréquents des CAR-T cells, peut nécessiter l'administration de tocilizumab [15, 16], un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine 6, qui doit être disponible à la pharmacie 24 h/24. Ce traitement peut être également mis en dotation dans le service au moins pour démarrer le traitement. Le contrôle régulier de cette dotation est nécessaire. Une

déclaration des effets secondaires de ces nouveaux médicaments est également importante pour le suivi à long terme. Les activités de pharmacie clinique dédiées aux patients traités par CAR-T cells sont en cours de déploiement au sein des centres hospitaliers. Elles doivent permettre à l'avenir d'aider à augmenter la sécurité de la prise en charge du patient. Une attention particulière doit être portée dès l'admission sur le risque médicamenteux chez ces patients qui ont déjà reçu plusieurs lignes de traitement.

Conclusion

La mise en place de cette nouvelle activité a nécessité des adaptations importantes de la pharmacie en termes d'acquisition de locaux et d'équipements et de l'équipe pharmaceutique en termes d'activité et de temps dédié. Le pharmacien hospitalier a toute sa place dans la mise en place de ce circuit qui doit se faire en collaboration étroite avec les services de soins, le centre d'aphérèse et l'unité de thérapie cellulaire. Un seul circuit ne peut être écrit au vu des spécificités de chacun des laboratoires fabricants, l'étape de faisabilité est donc très importante avant de pouvoir prendre en charge un nouveau CAR-T cells. Le constat que nous avons émis au début de la mise en place du circuit au CHU de Lille, il y a maintenant trois ans, reste le même aujourd'hui : cette organisation est chronophage et les spécificités de chaque laboratoire rendent difficile l'harmonisation des procédures pour les différents CAR-T cells présents sur le marché et compliquent la formation du personnel à ce circuit. Une simplification du circuit est aujourd'hui nécessaire et souvent remontée aux laboratoires fabricants. Le suivi du patient après administration en lien avec le pharmacien hospitalier est primordial pour mieux connaître ces nouveaux médicaments si particuliers et assurer la sécurité des patients à chaque étape du circuit et dans la prise en charge médicamenteuse dans le service de soins.

Conflicts d'intérêts : Marine Pinturaud a participé à des réunions de retour d'expérience sur la mise en place du circuit des CAR-T cells organisées par les laboratoires Gilead.

Références

1. Parlement et Conseil européen. *Règlement européen 1394/2007 du 13 novembre 2007*. Journal officiel de l'Union européenne.
2. Voynova E, Kovalovsky D. From hematopoietic stem cell transplantation to chimeric antigen receptor therapy: advances, limitations and future perspectives. *Cells* 2021 ; 10 : 2845.
3. Haut conseil des biotechnologies. *Manuel pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés*. Édition du 30 novembre 2014, version révisée du 4 juillet 2019. http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2019/07/10/manuelduconfinement2019.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). *European Public Assessment Report of axicabtagene ciloleucel (Yescarta)*. Yescarta : EMA, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta> [cited 2022 Jan 27].
5. EMA. *European Public Assessment Report of tisagenlecleucel (Kymriah)*. Kymriah : EMA, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah> [cited 2022 Jan 27].
6. EMA. *European Public Assessment Report of brexucabtagène autoleucel (Tecartus)*. Tecartus : EMA, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus> [cited 2022 Jan 27].
7. EMA. *European Public Assessment Report of idecabtagene-vicleucel (Abecma)*. Abecma : EMA, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma> [cited 2022 Jan 27].
8. *Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique*. Ministère des solidarités et de la santé. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038353958/>.
9. *Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique*. Ministère des solidarités et de la santé. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038934283>.
10. *Décret du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur*. Ministère des solidarités et de la santé. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038496476/>.
11. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). *Risques sanitaires liés à l'utilisation d'azote liquide*. Afsset, 2008. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2006et1006Ra.pdf>.
12. Institut national de recherche et de sécurité (INRS). *Travaux dans une atmosphère appauvrie en oxygène : préconisations pour la protection des travailleurs et prévention*. INRS, 2012. <https://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6126/ed6126.pdf>.
13. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018 ; 15 : 47-62.
14. Durieux F, Simon N, Henry H, *et al.* Evaluation of the interest of a drug reconciliation activity in patients treated with car t-cells: a descriptive study. The 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Session (P001-P706). *Bone Marrow Transplantation* 2020 ; 55 : 181-714.
15. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, *et al.* Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020 ; 105(2):297-316.
16. Yakoub-Agha I, Moreau A-S, Ahmad I, *et al.* Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2019 ; 106 : S102-9.