



**Modérateur de la journée : Philippe BERTA**  
**Université de Nîmes**

<b>Editorial</b>	<i>Page 4</i>
Jacque BERTHE, Président d'Eurobiomed	
<b>Programme</b>	<i>Page 5</i>
<b>Résumés des interventions et biographie des orateurs</b>	<i>Page 6 à 16</i>
<b>Immunothérapie anti-tumorale : le potentiel des cellules natural killer</b>	<i>Page 6</i>
Sophie UGOLINI, CIML Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy	
<b>Immunothérapie par anticorps monoclonaux : thérapie passive ou thérapie active ?</b>	<i>Page 7</i>
Mireia PELEGRIN, IGMM Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier	
<b>Modulation du micro-environnement par chimiothérapie et irradiation : Effets sur les cellules T régulatrices et conséquences pour l'immunothérapie anti-tumorale</b>	<i>Page 8</i>
Valérie DARDALHON, IGMM Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier	
<b>Intérêts des lymphothérapies antivirales : Exemple de production standardisée de CTL anti-viraux pour un usage clinique</b>	<i>Page 9</i>
Alain DOGLIO, UTCG CHU de Nice	
<b>Stimuler le système immunitaire pour améliorer le traitement du cancer : exemple de Leucémie myéloïde aiguë</b>	<i>Page 10</i>
Hélène SICARD, Innate Pharma	
<b>Une approche unique : l'immunisation active anti-cytokine</b>	<i>Page 11</i>
Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE, Neovacs	
<b>Plate-forme CIMTECH</b>	<i>Page 12</i>
Hervé BRAILLY, Innate Pharma	
<b>Stratégies de suivis immunologiques des immunothérapies en cancérologie</b>	<i>Page 13</i>
Daniel OLIVE, Institut Paoli Calmettes	
<b>Intraoperative fluorescence diagnostic system</b>	<i>Page 14</i>
Françoise CAILLER, Surgimab	
<b>Détection de l'oligomérisation des récepteurs HER sur des échantillons de patients par TR-FRET : Un nouveau biomarqueur dans le cancer du sein</b>	<i>Page 15</i>
Patrick GARNERO, Cisbio Bioassays	
<b>Ciblage des patients et monitoring de la réponse : Le concept du diagnostic compagnon dans les développements thérapeutiques</b>	<i>Page 16</i>
Vincent FERT, Ipsogen	



## Le Mot du Président d'Eurobiomed, Jacquie BERTHE

J'ai le plaisir de vous inviter au 5<sup>ème</sup> Carrefour Eurobiomed,

### « Immunothérapie : quels atouts thérapeutiques et diagnostiques ? »

Ce 5<sup>ème</sup> Carrefour est un rendez-vous annuel qui s'inscrit dans la démarche partenariale du pôle de compétitivité Eurobiomed, entre entreprises, centres de recherche publics et privés et centres de formation. Cette journée s'adresse à tous les acteurs de la recherche médicale et particulièrement à ceux des deux régions couvertes par le pôle Eurobiomed : Languedoc-Roussillon et Provence Alpes Côte d'Azur.

Le thème choisi fait partie des axes thématiques du pôle Eurobiomed « Immunologie et ses applications thérapeutiques » et constitue un domaine scientifique en pleine investigation.

Administrer des substances stimulatrices des défenses immunitaires de l'organisme pour lutter contre différentes maladies prend une place de plus en plus importante : c'est notamment la stratégie développée dans le traitement des cancers, aux côtés du trépied thérapeutique classique que constituent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Ce terme regroupe cependant des stratégies thérapeutiques très différentes selon qu'elles mobilisent ou renforcent les ressources du système immunitaire du malade (immunothérapie active) ou au contraire qu'elles utilisent des réactifs immunologiques apportés de l'extérieur (immunothérapie passive).

L'objectif de cette journée ne sera donc pas de vous faire un état des lieux sur l'immunothérapie compte tenu de la richesse de cette thématique, mais nous vous ferons découvrir quelques solutions innovantes pour stimuler le système immunitaire et pour le suivi diagnostique de la réponse immune.

Nous vous souhaitons une excellente journée riche en échanges et perspectives.

Jacquie BERTHE, Président d'Eurobiomed

### Modérateur de la journée : Philippe BERTA

Titulaire d'un doctorat de biochimie et pharmacologie, Directeur de 2004 à 2007 de l'Université de Nîmes, le Professeur Philippe Berta y est enseignant-chercheur, responsable de la filière biologie-environnement. Expert dans la diffusion de la culture scientifique (créateur de l'Ecole de l'ADN) et le transfert de technologies, il assure depuis 2008 le poste de Secrétaire du pôle Eurobiomed. Il est membre du comité de la recherche Ecole des Mines d'Alès et responsable du master régional « Management de projet et Innovation en Biotechnologie », BIOTIN. Depuis 2009, il fait partie de l'équipe INSERM U1047 « Virulence bactérienne et maladies infectieuses ».

Philippe BERTA  
Université de Nîmes  
Rue du docteur Georges Salan  
30021 NIMES CEDEX  
Tel : 04 66 36 45 86 - philippe.bertha@unimes.fr





**10h** **Mot de bienvenue Eurobiomed, Jacque BERTHE**

**10h 20** **Session 1 : Immunothérapie active ou comment stimuler le système immunitaire ?**

- **Immunothérapie anti-tumorale : le potentiel des cellules natural killer**  
*Sophie UGOLINI, CIML Centre d'immunologie de Marseille-Luminy*
- **Immunothérapie par anticorps monoclonaux : thérapie passive ou thérapie active?**  
*Mireia PELEGRIN, IGMM Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier*
- **Modulation du micro-environnement par chimiothérapie et irradiation : effets sur les cellules T régulatrices et conséquences pour l'immunothérapie anti-tumorale**  
*Valérie DARDALHON, IGMM Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier*
- **Intérêts des lymphothérapies antivirales : exemple de production standardisée de CTL anti-viraux pour un usage clinique**  
*Alain DOGLIO, UTCG CHU de Nice*
- **Stimuler le système immunitaire pour améliorer le traitement du cancer : exemple de la Leucémie myéloïde aiguë.**  
*Hélène SICARD, Innate Pharma, collaboration avec IPC et CIML*
- **Une approche unique : l'immunisation active anti-cytokine**  
*Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE, Neovacs*

12h30 Déjeuner

**14h30** **Plate-forme CIMTECH**  
**Plate-forme pour accélérer l'essor de nouveaux médicaments contre le cancer et les maladies immunitaires**  
*Hervé BRAILLY, Innate Pharma*

**14h 50** **Session 2 : Diagnostic de la réponse immune et de l'immunothérapie**

- **Stratégies de suivis immunologiques des immunothérapies en cancérologie**  
*Daniel OLIVE, Institut Paoli Calmettes*
- **Intraoperative fluorescence diagnostic system**  
*Françoise CAILLER, Surgimab*
- **Détection de l'oligomérisation des récepteurs HER sur des échantillons de patients par TR-FRET : un nouveau biomarqueur dans le cancer du sein**  
*Patrick GARNERO, Cisbio Bioassays*
- **Ciblage des patients et monitoring de la réponse : le concept du diagnostic compagnon dans les développements thérapeutiques**  
*Vincent FERT, Ipsogen*

Questions – échanges avec la salle



## Session 1

### Immunothérapie active ou comment stimuler le système immunitaire ?



### Immunothérapie anti-tumorale : le potentiel des cellules natural killer

Les cellules Natural Killers (ou NK) sont des lymphocytes de l'immunité innée initialement identifiées grâce à leurs propriétés anti-tumorales. Les bases moléculaires qui sous-tendent leurs fonctions effectrices sont de mieux en mieux connues permettant d'envisager leur manipulation dans un but thérapeutique.

L'activité des cellules NK est régulée par des récepteurs activateurs et inhibiteurs, qui leur permettent de détecter des cellules « anormales » telles que des cellules cancéreuses ou infectées et de les détruire tout en épargnant les cellules normales. Certaines situations pathologiques sont le résultat d'un échappement à l'immuno-surveillance exercée par les cellules NK. Plusieurs stratégies sont envisagées pour renforcer la réactivité des cellules NK dans ces situations.

Premièrement, il est possible de purifier des cellules NK autologues ou provenant d'un donneur, de les faire se multiplier et de les activer *in vitro* avant de les infuser chez le patient. Cette thérapie cellulaire visant à augmenter le nombre et l'activité des cellules tueuses, pourrait être en particulier utilisée dans les pathologies cancéreuses. Une autre approche développée par la société de biotechnologie Innate Pharma avec laquelle nous sommes en étroite collaboration, est de bloquer l'un des freins des cellules NK, leurs récepteurs inhibiteurs KIR, afin de booster leur réactivité. Nous avons développé ensemble des modèles pré-cliniques chez la souris qui montrent une innocuité et une efficacité de cette approche.

En collaboration étroite avec Christian Chabannon et Didier Blaise, cliniciens à l'Institut Paoli Calmette (IPC), nous mettons en place des essais cliniques de thérapie anti-cancéreuse qui sont basés sur le couplage des deux approches : thérapie cellulaire et blocage de l'inhibition.

Sophie Ugolini est chercheur au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy dans le « laboratoire Immunité Innée et cellules Natural killer » dans lequel elle dirige un groupe. Intéressée par les aspects à la fois fondamentaux et appliqués de la recherche en biologie, elle développe des modèles animaux permettant l'étude des cellules NK. Avec Eric Vivier, elle collabore avec des cliniciens de l'IPC, Christian Chabannon et Didier Blaise et avec Innate Pharma dans le but de développer des stratégies basées sur l'activation des cellules NK pour des applications thérapeutiques en oncologie.

#### **Sophie UGOLINI**

Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML)

Campus de Luminy, Case 906

13288 MARSEILLE Cedex 09, France

Tel : 04 91 82 87 02

ugolini@ciml.univ-mrs.fr



## Session 1

### Immunothérapie active ou comment stimuler le système immunitaire ?



### Immunothérapie par anticorps monoclonaux : thérapie passive ou thérapie active?

L'un des projets importants du groupe "Oncogénèse et Immunothérapie" de l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier vise à l'amélioration des immunothérapies du cancer et des maladies virales à base d'anticorps monoclonaux (AcM), ces derniers étant maintenant reconnus comme des molécules à haute valeur ajoutée thérapeutique. L'une de nos observations récentes pourrait avoir des conséquences particulièrement importantes dans les immunothérapies passives de cancer viro-induit : dans un modèle de leucémogénèse rétrovirale de la souris, nous venons de montrer que des AcM neutralisants ectopiques peuvent parfois agir, non seulement comme agent antiviral direct, mais aussi comme agents immunomodulateurs pouvant aider des organismes infectés à monter une réponse immune endogène protectrice sur le long-terme en ayant des effets de type vaccinal. En raison de l'importance thérapeutique potentielle de cette découverte, nous étudions actuellement les signalisations moléculaires et cellulaires sous-jacentes dans la perspective de transposer nos observations au traitement de pathologies humaines.

Mireia PELEGRIN, Chargée de recherche au CNRS, vétérinaire de formation, est responsable de projet dans le groupe "Oncogénèse et Immunothérapie" dirigé par Marc Piechaczyk à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier. Elle s'intéresse depuis de nombreuses années aux immunothérapies antivirales et anticancéreuses à base d'anticorps monoclonaux. Concernant le thème de cette journée, son groupe a récemment apporté la preuve de concept que des immunothérapies courtes par anticorps monoclonaux peuvent induire des effets vaccinaux se prolongeant très longtemps au-delà de la période de traitement.

#### **Mireia PELEGRIN**

Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier - CNRS  
1919, route de Mende  
34293 MONTPELLIER Cedex 05  
Tel : 04 34 35 96 68  
mireia.pelegrin@igmm.cnrs.fr



## Session 1

### Immunothérapie active ou comment stimuler le système immunitaire ?



#### Modulation du micro-environnement par chimiothérapie et irradiation : Effets sur les cellules T régulatrices et conséquences pour l'immunothérapie antitumorale

La réponse des cellules T contre des antigènes tumoraux dépend non seulement des interactions récepteur/antigène mais aussi de l'environnement dans lequel elles se trouvent. Ainsi, les conditionnements par chimiothérapie et radiothérapie favorisent la réactivité de cellules T adoptivement transférées contre certaines tumeurs telles que le mélanome ; toutefois leur impact sur l'environnement (cellules stromales, cellules présentatrices d'antigènes..) de l'hôte et le rôle de cet environnement dans la réponse des cellules T ne sont pas clairs.

Nous avons ainsi comparé le devenir des lymphocytes T transférés dans des souris irradiées ou traitées par chimiothérapie Busulphan/Cyclophosphamide (Bu/Cy). Nos résultats indiquent que la prolifération relative des cellules T CD4+ et CD8+ ainsi que le pourcentage de cellules T régulatrices, changent en fonction du mode de conditionnement.

Ces dernières ayant un rôle clé dans le contrôle de la réponse immunitaire, il devient essentiel de comprendre comment ces cellules T sont générées, et quel est le rôle dans ces processus de l'environnement engendré par les conditionnements. De plus, nous avons mis en évidence que ces différents traitements lymphopéniques ont un impact différent sur les cellules stromales, cellules présentatrices d'antigènes et autres cellules du système inné, modulant ainsi les sous-populations de cellules T qui sont essentielles pour la réactivité anti-tumorale. L'identification de paramètres améliorant la survie et la réactivité de cellules T est une étape indispensable dans le développement de protocoles d'immunothérapies anti-tumorales.

Valérie Dardalhon vient d'être recrutée comme chargée de recherche au CNRS dans l'équipe de Naomi Taylor à l'Institut de Génétique Moléculaire à Montpellier. Elle s'est intéressée durant sa thèse à l'homéostasie des lymphocytes T humains et à leur modification par transduction au moyen de vecteurs viraux (1998-2002, à Montpellier). Durant sa formation post-doctorale dans le groupe de Vijay Kuchroo (2002-2008, à Harvard Medical School), elle a étudié la régulation des mécanismes de différenciation, ex vivo et in vivo, des cellules T murines, et a découvert une nouvelle sous-population de cellules T effectrices produisant les cytokines IL-9 et IL-10.

#### **Valérie DARDALHON**

IGMM-UMR5535-CNRS  
1919, route de Mende  
34293 MONTPELLIER Cedex 05  
Tel : 04 34 35 96 28  
vdardalhon@igmm.cnrs.fr



## Session 1

### Immunothérapie active ou comment stimuler le système immunitaire ?



#### Intérêts des lymphothérapies antivirales : Exemple de production standardisée de CTL anti-viraux pour un usage clinique

Les maladies virales représentent un problème majeur de santé publique, notamment en cancérologie dans la mesure où l'on estime que plus de 20% des cancers humains sont associés à des virus (Hépatites B et C, Papillomavirus, Herpesvirus, ...). Malgré un registre très diversifié de tumeurs virales, il est constaté qu'un déficit spécifique de la réponse T antivirale accompagne fréquemment l'émergence de ce type de cancer. Le lien est d'autant plus évident chez les patients immunodéprimés (SIDA, traités par des molécules immunosuppressives) qui constituent un groupe à haut risque de tumeurs virales. En absence de molécules antivirales et de vaccination efficace, une innovation thérapeutique attractive concerne l'injection de doses de lymphocytes T spécifiquement activés *ex-vivo* contre les antigènes viraux. Ces approches, dites de lymphothérapie antivirales, ont déjà été testées essentiellement aux USA en démontrant leur faisabilité, leur absence de toxicité et leur efficacité prophylactique et curative. Dans ce contexte, nous présenterons les éléments qui justifient le développement de ces immunothérapies antivirales et leur intérêt adjuvant en consolidation des traitements conventionnels. Nous illustrerons notamment, d'un point de vue méthodologique, les méthodes de production qui permettent aujourd'hui de produire *ex vivo* des doses importantes de CTL activés compatibles avec des applications cliniques.

Alain DOGLIO, Ph.D, Virologue, est Responsable de l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG) du CHU de Nice. Il a notamment travaillé sur la découverte de nouveaux inhibiteurs du VIH dérivés de venins et a développé des nouvelles familles de petits ARN non-codants anti-viraux. Il travaille aujourd'hui sur le développement d'approches d'immunothérapie cellulaire antivirale basées sur le transfert de lymphocytes, notamment dans le contexte des cancers associés aux virus Epstein-Bar.

#### **Alain DOGLIO**

Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG)  
Hôpital Pasteur - Bâtiment H  
30, Avenue de la Voie Romaine  
BP69 - 06002 NICE Cedex 1  
Tel : 04 92 03 76 38  
doglio@unice.fr



## Session 1

### Immunothérapie active ou comment stimuler le système immunitaire ?



#### Stimuler le système immunitaire pour améliorer le traitement du cancer : exemple de la Leucémie myéloïde aiguë

Les cellules NK (Natural Killers) constituent une première ligne de défense immunitaire contre les infections et les cellules tumorales. La connaissance approfondie de leurs propriétés biologiques et des facteurs qui la modulent a permis de mettre au point un anticorps thérapeutique visant à exploiter le potentiel des cellules NK dans le traitement du cancer. L'activité anti tumorale des cellules NK résulte de l'intégration de signaux activateurs et inhibiteurs, ces derniers étant induits par la reconnaissance de molécules du soi tel le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et perçus par des récepteurs appelés « KIR ». Dans les cas de transplantation hématopoïétique, l'absence de compatibilité génétique entre les cellules NK du donneur et les cellules tumorales du patient receveur, qui implique que les récepteurs KIR des NK ne soient pas engagés par le CMH de la tumeur, se traduit par une efficacité accrue du traitement et une survie prolongée. Innate Pharma a mis au point un anticorps thérapeutique dirigé contre les récepteurs inhibiteurs des NK, qui empêche la liaison des KIR au CMH et permet une réponse accrue des NK contre les cellules tumorales. Cet anticorps anti-KIR a fait la preuve de son efficacité potentielle dans des modèles non cliniques qui seront présentés et discutés, et est maintenant évalué dans différents essais cliniques chez des patients atteints de cancers hématologiques.

Hélène Sicard a rejoint Innate Pharma en 2001, après une formation supérieure en biologie moléculaire / biochimie et un stage post-doctoral chez Jean-Jacques Fournié (1998-2000, INSERM Toulouse Purpan - co-fondateur de la Société), où elle a fait ses premiers pas dans l'étude de la réponse du système immunitaire inné aux leucémies et lymphomes B. A Innate Pharma, elle a participé au développement des activateurs des lymphocytes T gamma-delta depuis la recherche amont jusqu'aux essais cliniques de Phase II. Elle pilote aujourd'hui deux programmes de développement : l'un portant sur un anticorps anti-KIR modulant l'activité des cellules NK pour des applications thérapeutiques en oncologie, l'autre ciblant un antigène tumoral spécifique de lymphomes cutanés rares.

#### **Hélène SICARD**

*Innate Pharma  
117 avenue de Luminy  
13009 MARSEILLE  
Tel : 04 30 30 30 30  
helene.sicard@innate-pharma.fr*



## Session 1

### Immunothérapie active ou comment stimuler le système immunitaire ?



#### Une approche unique : l'immunisation active anti-cytokine

Les anticorps monoclonaux anti-TNF ont révolutionné le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires telles que la Polyarthrite Rhumatoïde, la maladie de Crohn et autres pathologies liées au TNF. Néanmoins, il apparaît que de nombreux patients perdent rapidement le bénéfice clinique de ces traitements : Au bout de 12 mois de traitement, 50% des patients souffrant de maladie de Crohn ne répondent plus. Les causes de cette perte d'efficacité ne sont pas complètement élucidées mais l'apparition d'anticorps neutralisant les molécules thérapeutiques (ADA pour Anti-Drug Antibodies) joue un rôle important.

Néovacs a développé une nouvelle approche : l'immunisation active anti-cytokine reposant sur l'utilisation de composés immunogènes, les kinoïdes, dont l'administration déclenche l'apparition d'anticorps anti-cytokines (telles que le TNF ou l'IFNalpha). Nous présenterons les résultats obtenus dans des études précliniques et cliniques avec le TNF-K dans un modèle de polyarthrite rhumatoïde et dans une étude clinique dans la maladie de Crohn et avec l'IFN-K dans le Lupus.

Guy-Charles Fanneau de La Horie, docteur vétérinaire, dirige Néovacs depuis 2006 après avoir passé plus de 15 ans dans différentes sociétés de biotechnologie (Biogen, IDM).

#### **Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE**

Neovacs

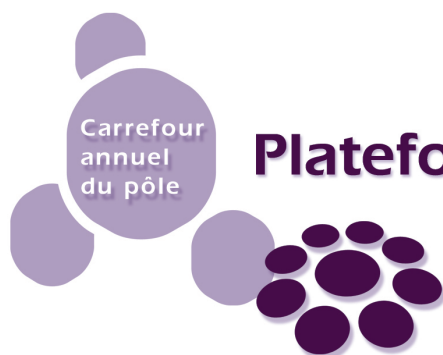
3/5 impasse Reille

75014 PARIS

Tel : 01 53 10 93 00

gcdelahorie@neovacs.com





## Plateforme CIMTECH

**Une plate-forme pour accélérer l'essor de nouveaux médicaments contre le cancer et les maladies immunitaires**

CIMTECH est un consortium entre Innate Pharma, le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, l'Institut Paoli-Calmettes, le Centre d'Immunophénomique, sanofi et coordonné par l'Université de la Méditerranée. Ces partenaires se sont regroupés afin de créer une plateforme d'immunotechnologie utilisant les outils de la biologie systémique pour la validation de cibles nouvelles et le développement d'anticorps monoclonaux pour traiter les maladies inflammatoires et les cancers.

Hervé Brailly, Ph.D., 49 ans est PDG et co-fondateur d'Innate Pharma SA, société biopharmaceutique cotée sur le marché Euronext Paris [IPH] et spécialisée dans le développement de nouveaux anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs et les voies d'activation des cellules de l'immunité innée. C'est sur la base de cette science qu'Innate Pharma développe des candidats médicaments immuno-stimulateurs dans le cancer et immuno-bloquants dans l'inflammation.

Hervé Brailly a auparavant occupé différents postes chez Immunotech SA - une start-up de biotechnologie acquise en 1995 par Beckman-Coulter (1985-1999). Il est membre du bureau de Platine Pharma Services, d'INSERM Transfert et trésorier d'Eurobiomed. Il a été élu membre de la Chambre de Commerce et d'Industrie de Marseille (CCIMP) de 2005 à 2011. Hervé Brailly est diplômé de l'Ecole des Mines de Paris (1983) et docteur en immunologie, avec une spécialisation en immuno-pharmacologie.

### **Hervé BRAILLY**

*Innate Pharma  
117 avenue de Luminy  
13009 MARSEILLE  
Tel : 04 30 30 30 30  
herve.brailly@innate-pharma.fr*



## Session 2 Diagnostic de la réponse immune et de l'immunothérapie



### Stratégies de suivis immunologiques des immunothérapies en cancérologie

Des mécanismes d'échappements tumoraux sont associés aux infections virales chroniques et au cancer. Plusieurs stratégies sont mises en évidence qui vont prévenir ou inhiber les réponses immunes innées ou acquises. Nous analysons les mécanismes d'échappement ciblant les molécules de cosignalisation et les effecteurs de réponses immunes innées (pDC et NK) qui ont des rôles majeurs dans ces mécanismes d'échappement. Les voies de cosignalisation correspondent à un ensemble de récepteurs de surface qui contrôlent l'activation du système immunitaire qui augmentent ou au contraire inhibent les réponses immunes. Les familles les mieux connues correspondent à la superfamille des Ig et du TNF. Ces molécules ont permis de développer des stratégies thérapeutiques dont certaines sont actuellement des médicaments (CTLA-4, PD-1, CD40, 4-1BB). Nous analysons de nouvelles molécules de cosignalisation et leur rôle dans les cancers.

Daniel Olive est Professeur d'Immunologie à l'Université Aix-Marseille, UFR de Médecine. Il exerce ses activités au sein de l'Institut Paoli Calmettes et du Centre de recherche en cancérologie de Marseille. Après sa formation en médecine Interne et Immunologie, il s'est spécialisé dans l'étude de l'Immunité dans le contexte des pathologies cancéreuses et des infections chroniques. Il a développé des anticorps monoclonaux ciblant les molécules de cosignalisation des cellules immunes. Il est Directeur de l'Institut Fédératif de Recherche « Institut de Cancérologie et d'Immunologie de Marseille », responsable de l'équipe INSERM « Immunité et Cancer, Directeur de la plate forme IBISA « Immunomonitoring en Cancérologie ». Il a été et est membre de CSS INSERM et ANRS. Il est responsable de la Spécialité Oncologie dans le cadre du Master recherche de l'Université Aix-Marseille.

#### **Daniel OLIVE**

INSERM UMR 891  
 Institut Paoli Calmettes  
 27 Bd Lei Roure  
 13009 MARSEILLE  
 Tel : 04 91 75 84 00  
 daniel.olive@inserm.fr





## Session 2 Diagnostic de la réponse immune et de l'immunothérapie



### Intraoperative Fluorescence Diagnostic Systems

L'objectif de SurgiMAB est de fournir aux chirurgiens oncologues une technique innovante d'imagerie médicale, et d'aide à l'acte chirurgical en temps réel, en sécurisant l'exérèse de tumeurs de taille infraclinique lors de l'acte chirurgical.

Cette technique d'immunophotodétection (IPD) allie la spécificité des anticorps monoclonaux anti-tumeur à la sensibilité de la détection par fluorescence : un composé dirigé sélectivement vers les cellules tumorales, couplé à un colorant fluorescent, est injecté au patient. Quarante-huit heures après l'injection, le chirurgien opère le patient et retire la tumeur primaire et les tumeurs visibles à l'œil nu. Il peut alors éclairer le champ opératoire avec la sonde développée par SurgiMAB, et récupérer l'image de la fluorescence induite sur une interface vidéo co-développée avec l'équipe chirurgicale.

Les nodules de petite taille, invisibles même à l'œil exercé du chirurgien, s'illuminent et peuvent être enlevés, diminuant ainsi directement le risque de rechute du patient.

En proposant aux chirurgiens oncologues une véritable « biopsie optique » en situation per-opératoire, SurgiMAB servira donc directement l'amélioration du pronostic de certains patients atteints de cancers. Cette démarche introduit une dimension thérapeutique dans les stratégies actuelles de détection précoce des cancers. Notre technique est intrinsèquement une technique de diagnostic (visualisation des cellules tumorales) mais avec une conséquence immédiate sur l'attitude thérapeutique (modification du geste du chirurgien, et éventuellement du schéma thérapeutique post-opératoire).

Il s'agit donc de développer et de fournir aux chirurgiens l'association « vecteur – fluorophore – sonde de détection » la plus performante possible, afin de leur permettre d'augmenter significativement les perspectives de guérison des malades concernés.

Françoise CAILLER, ingénieur de l'INSA Toulouse, et docteur en biochimie diplômée de l'Université de Montréal, a participé après sa thèse à plusieurs sociétés de biotechnologies (Neurotech, Diatos et plus récemment BioRéalités à Montpellier). Après avoir travaillé à l'industrialisation du projet d'Immuno-Photo-Détection Peropératoire développé dans le laboratoire du Dr. André Pèlerin à l'IRCM, elle assure aujourd'hui la présidence de la société et sa direction scientifique, en relation étroite avec le Dr. André Pèlerin et le Dr. Marian Gutowski, chirurgien au CRLC de Montpellier.

#### **Françoise CAILLER**

SurgiMAB S.A.S. – Institut de Recherche en Cancérologie  
CRLC Val d'Aurelle – Paul Lamarque (Bâtiment Recherche)  
208 rue des Apothicaires  
34 298 MONTPELLIER cedex 5  
Tel : 04 67 61 24 17  
fcailler@surgimab.com





## Session 2 Diagnostic de la réponse immune et de l'immunothérapie



### Détection de l'oligomérisation des récepteurs HER sur des échantillons de patients par TR-FRET : un nouveau biomarqueur dans le cancer du sein

La surexpression et l'oligomérisation des récepteurs de la famille de l'EGF, notamment HER1 et HER2 sont impliqués dans les mécanismes d'oncogenèse. La connaissance du statut HER2 est indispensable pour la sélection des patientes atteintes d'un cancer du sein en vue d'un traitement par l'Herceptine (anti-HER2). Le diagnostic des cancers du sein HER2+ est habituellement effectué par immunohistochimie qui n'est pas quantitative et ne peut pas détecter les événements tels que la dimerisation des récepteurs. Nous avons mis au point une technique permettant pour la première fois de mesurer de manière quantitative l'oligomérisation des récepteurs HER sur des cryosections de tumeurs en utilisant la méthodologie de transfert d'énergie non-radiatif de fluorescence en temps résolu (TR-FRET). Après validation dans un modèle murin de xénogreffes de cellules sur-exprimant des niveaux connus de récepteurs HER et/ou HER2, nous avons réalisé une preuve de concept dans une série de 18 tumeurs du sein. La mesure en mode TR-FRET permet la quantification des dimères HER1-HER1, HER2-HER2 et HER1-HER2. Parmi les dix-huit échantillons, cinq ont montrés des dimères HER2-HER2 et quatre des dimères HER1-HER2. La mesure quantitative de l'oligomérisation des récepteurs HER par TR-FRET constitue un nouveau paradigme dans le domaine des biomarqueur qui pourrait être utile pour améliorer le pronostic et prédiction de la réponse aux traitements anti-HER.

Patrick Garnero, PhD, Ingénieur de L'INSA de Lyon et docteur en biologie humaine, est actuellement responsable de la R&D en biomarqueur de Cisbio Bioassays.

#### **Patrick GARNERO**

Cisbio Bioassays  
 Parc Marcel Boiteux - BP 84175  
 30200 CODOLET  
 Tel : 04 66 79 68 93  
[pgarnero@cisbio.com](mailto:pgarnero@cisbio.com)



## Session 2 Diagnostic de la réponse immune et de l'immunothérapie



### Ciblage des patients et monitoring de la réponse : le concept du diagnostic compagnon dans les développements thérapeutiques

Le domaine thérapeutique le plus dynamique pour l'étude de couples « biomarqueurs-molécule thérapeutique » est l'oncologie. Les résultats des premières thérapies ciblées en onco-hématologie et dans les tumeurs du sein et du colon encouragent le développement de nouvelles thérapies et justifient le besoin de biomarqueurs capables d'accompagner ces thérapies. Cet intérêt croissant peut être expliqué par l'évolution des connaissances des mécanismes moléculaires impliqués dans cette pathologie, l'importance des besoins médicaux non satisfaits et la difficulté à démontrer une efficacité sur des populations de patients non sélectionnés pour des molécules souvent toxiques pour les patients et coûteuses pour les systèmes de santé. La recherche de biomarqueurs en amont des développements cliniques mais aussi durant les essais cliniques est mise en œuvre maintenant dans une majorité de programmes de développements pharmaceutiques. Cependant cette approche complexifie notablement les développements et se heurte, lorsqu'elle aboutit, à des problèmes réglementaires et de financement par les systèmes de santé. Le concept de compagnon diagnostic appliqué soit à la sélection de patients répondeur soit, post traitement, au suivi de la réponse, est naissant et représente un enjeu majeur pour tous les acteurs de la santé.

Vincent Fert, fondateur et Directeur Général d'Ipsogen (filiale de Qiagen) Immunologiste de formation, est l'auteur de 15 publications scientifiques et de 9 brevets. Vincent a créé IPSOGEN à Marseille pour développer et commercialiser des outils de diagnostic innovants destinés à personnaliser les traitements du cancer.

#### **Vincent FERT**

*Ipsogen SA,  
Luminy Biotech Entreprise, Case 923  
163 avenue de Luminy  
13288 MARSEILLE cedex 9  
Tel : 04 91 29 30 90  
fert@ipsogen.com*



**IPSOGEN**  
CANCER PROFILER