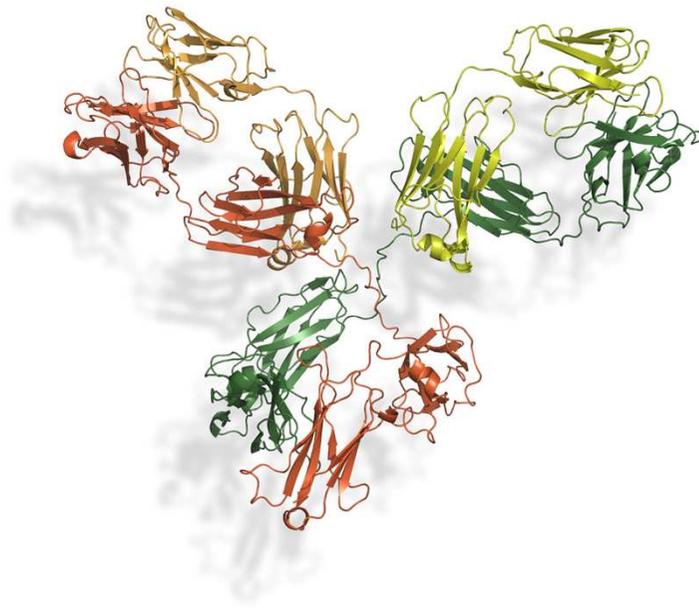


# LabEx MAbImprove:

## Une démarche d'excellence en Région Centre pour la recherche en Oncologie



**Arnaud Daguët**

Pharmacien

LabEx MAbImprove

GDR ACCITH n° 3260



« *Rencontre des pharmaciens de la région centre en oncologie* » le 24/01/12



# L'origine du traitement du cancer par les biomédicaments

Une première tourangelle : essai pilote de thérapie ciblée,  
Essai de phase I, en ouvert, sur 7 patients en phase terminale

**Essai de sérothérapie contre le cancer,**  
par le D<sup>r</sup> BOUREAU, chirurgien-adjoint de l'hôpital de Tours.

Dr René Boureau, chirurgien de l'hôpital de Tours

Travail communiqué à la Société de Biologie

le 27 juillet 1895



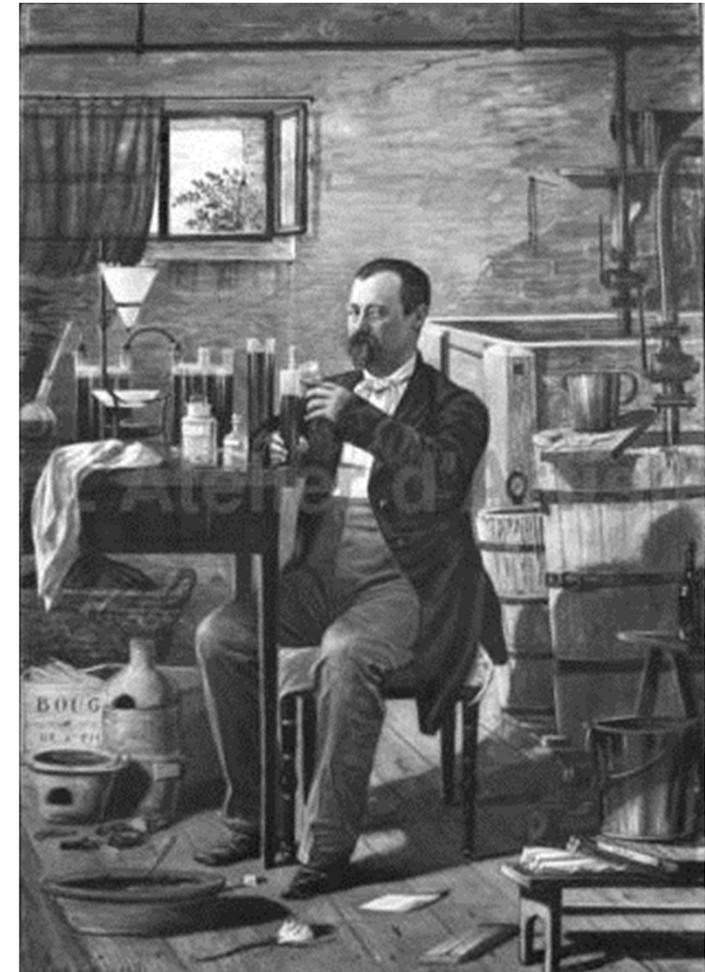
7 observations de tumeurs cancéreuses  
traitées par du sérum d'âne immunisé  
contre des extraits de carcinome

René Boureau (1854-1936)

# Médicaments et biomédicaments : Deux conceptions historiquement opposées...

Le chimiste,  
le médicament (*drug*),  
la synthèse chimique en laboratoire

Le biologiste,  
la collecte d'un produit biologique (*biologics*),  
la fabrication par le vivant (ex. sérothérapie)



# Médicaments et biomédicaments : Deux conceptions culturellement opposées...

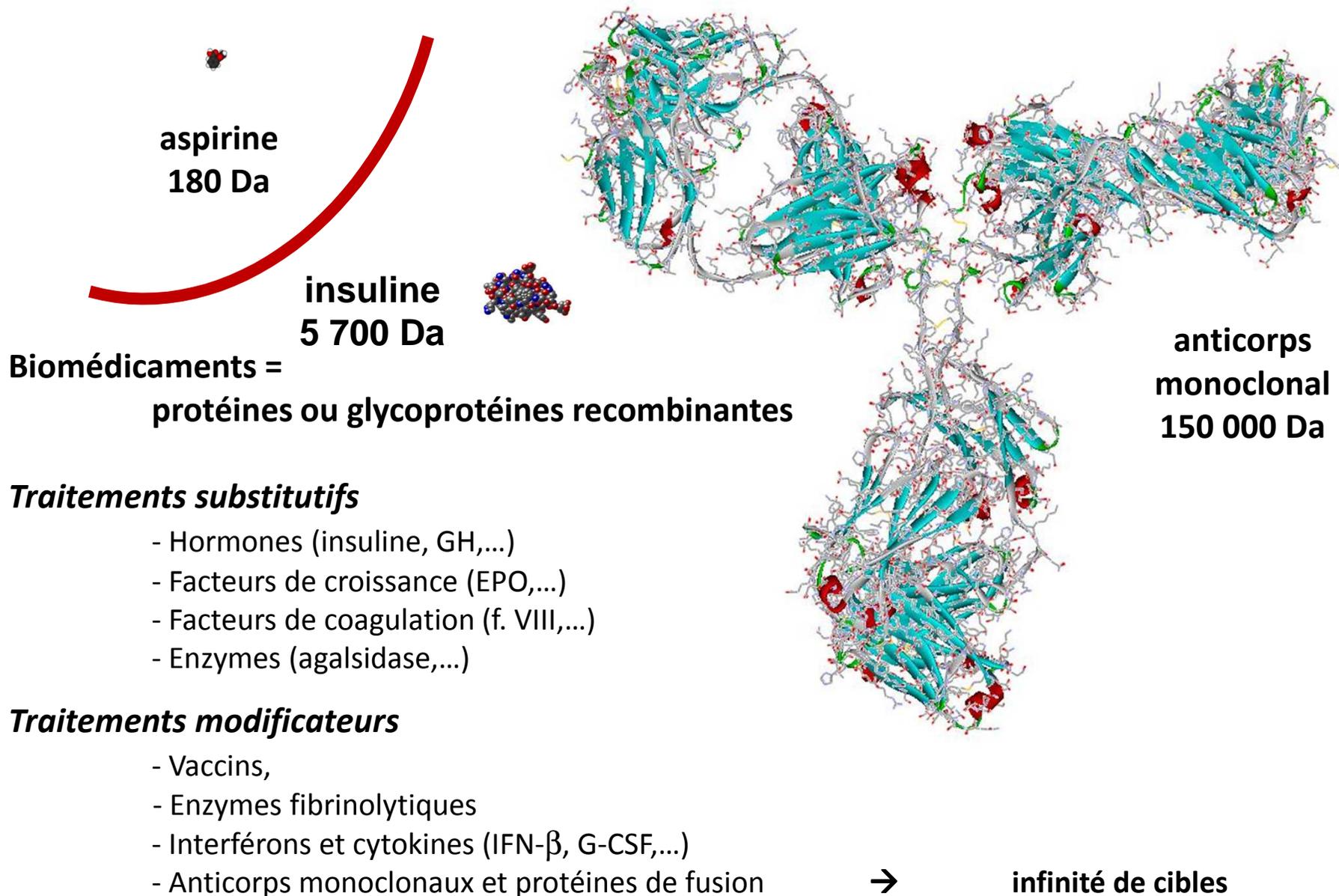


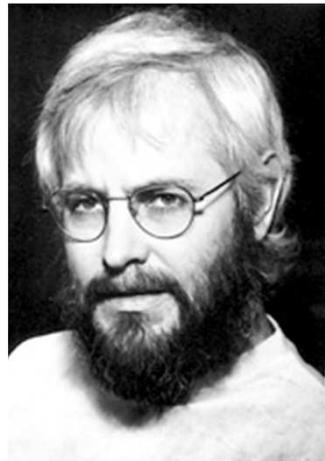
**Le médicament (*drug*),**  
la synthèse chimique en laboratoire  
Et aussi les génériques....

**Le biomédicament (*biodrug, biopharmaceutical*)**  
aux mains de biochimistes, de biologistes cellulaires  
et de biologistes moléculaires (génie génétique)  
qui transforment le vivant (OGM)  
La biosynthèse en « bioréacteur »  
Et aussi les biosimilaires



# Médicaments et biomédicaments : Deux conceptions culturellement opposées...

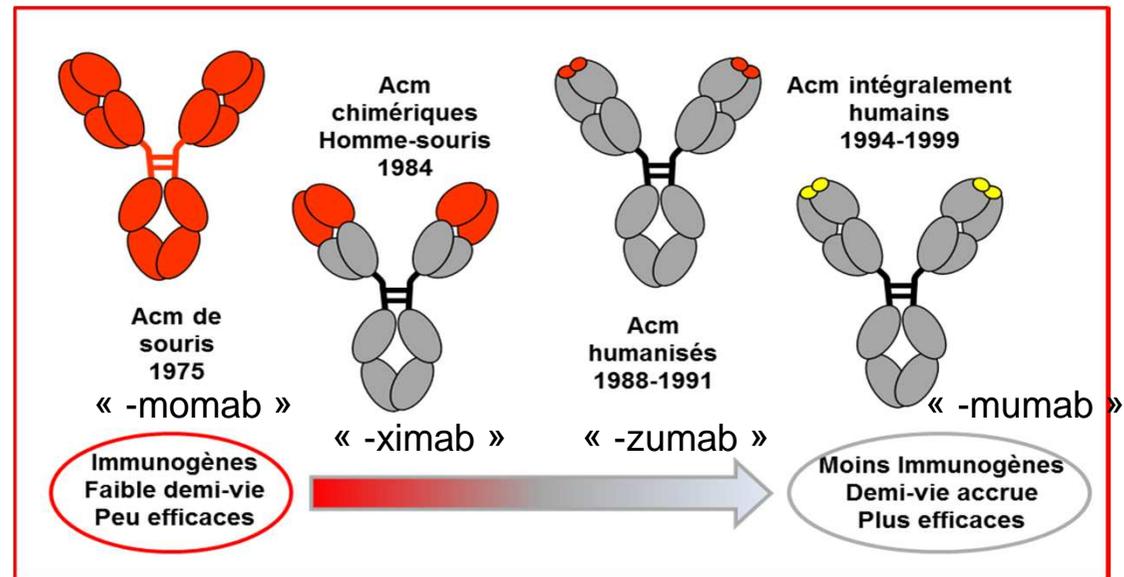
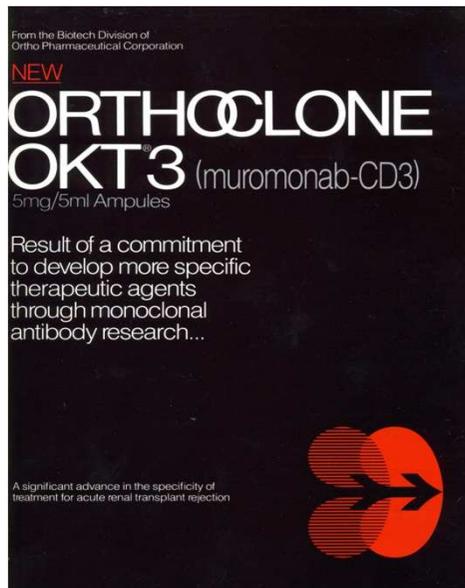


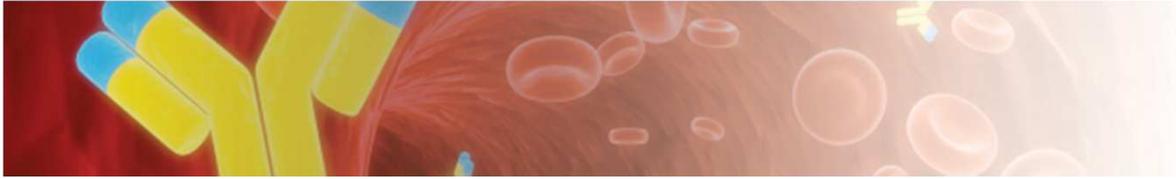


# 1975 Technologie des hybridomes



Fusion *in vitro* de lymphocyte B de souris avec cellules cancéreuses immortelles puis séparation des clones → production d'AcMo spécifique de l'Ag





## **I. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisées en Oncologie**

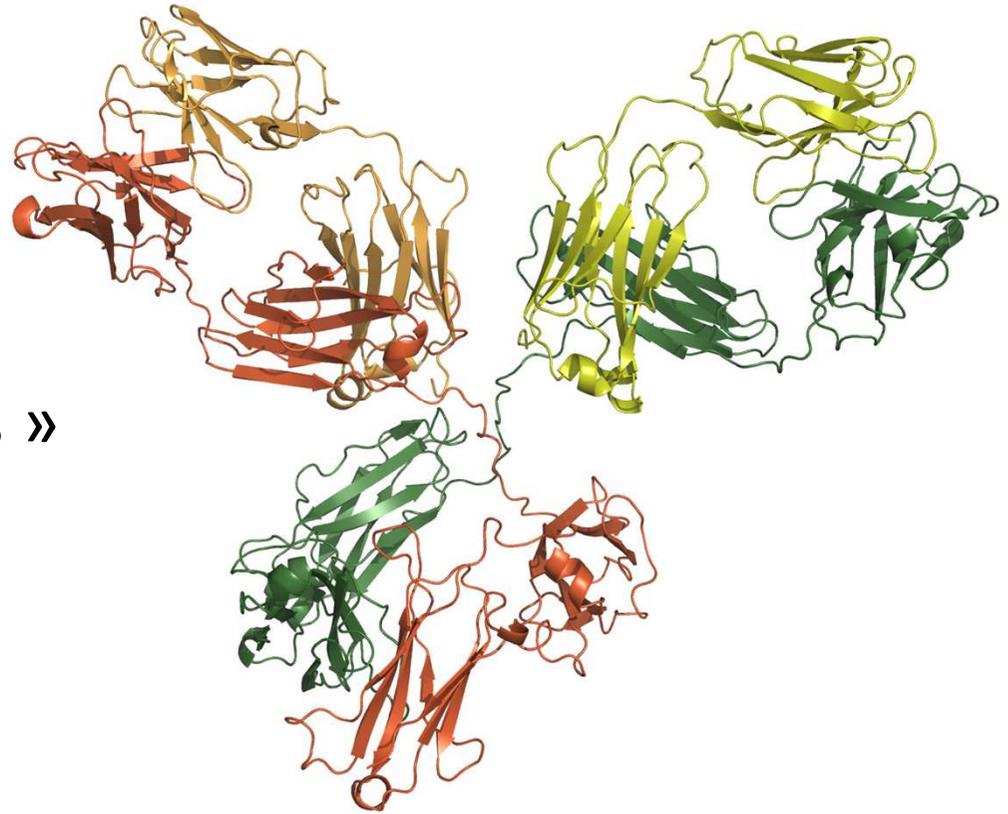
## **II. Structuration de la recherche Française sur les Anticorps monoclonaux thérapeutiques :**

De la création du GDR CNRS ACCITH au LabEx MAbImprove

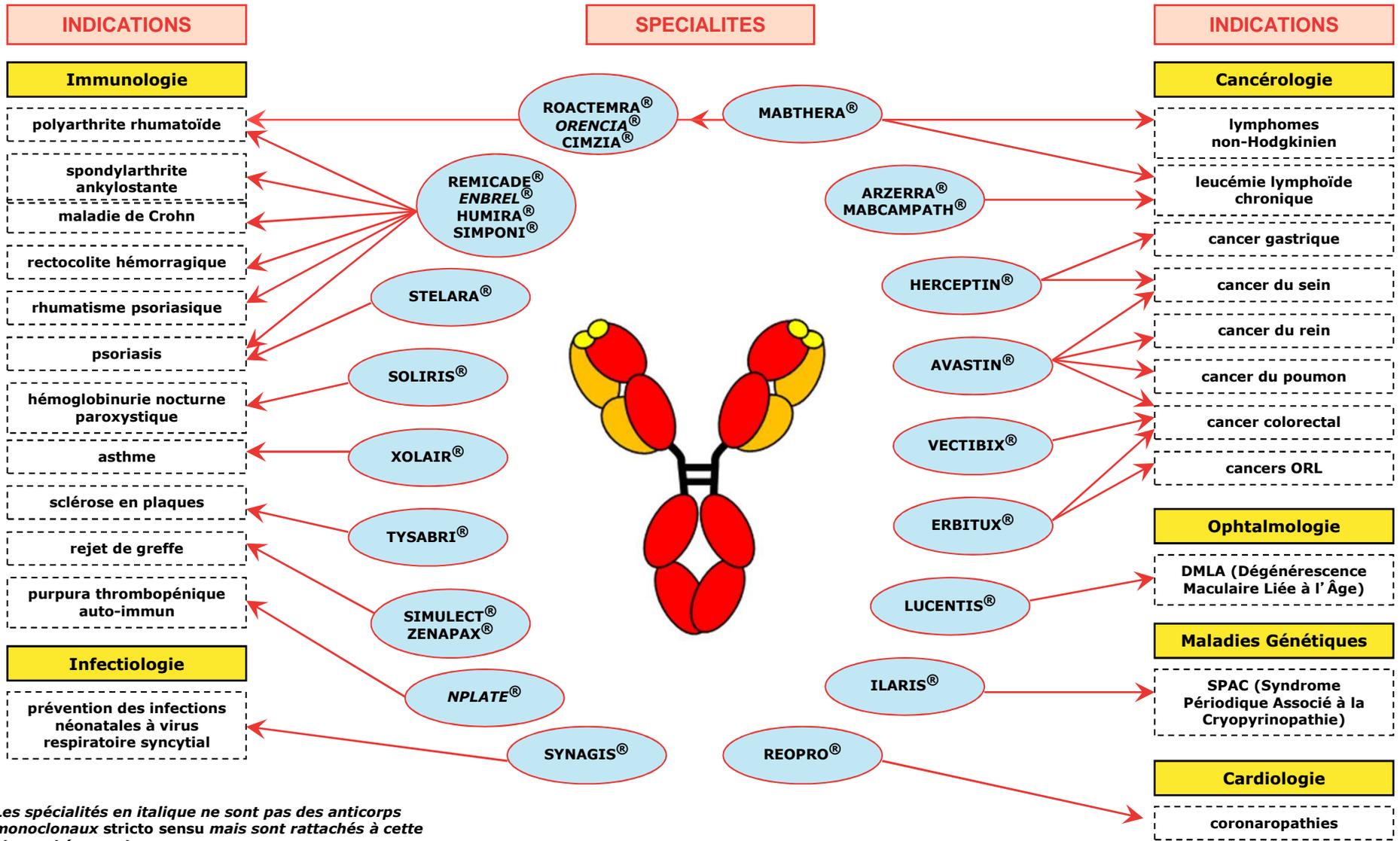


# I. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisées en Oncologie

1. Anticorps « nus »
2. Anticorps « couplés »



**ANTICORPS RECOMBINANTS THERAPEUTIQUES**



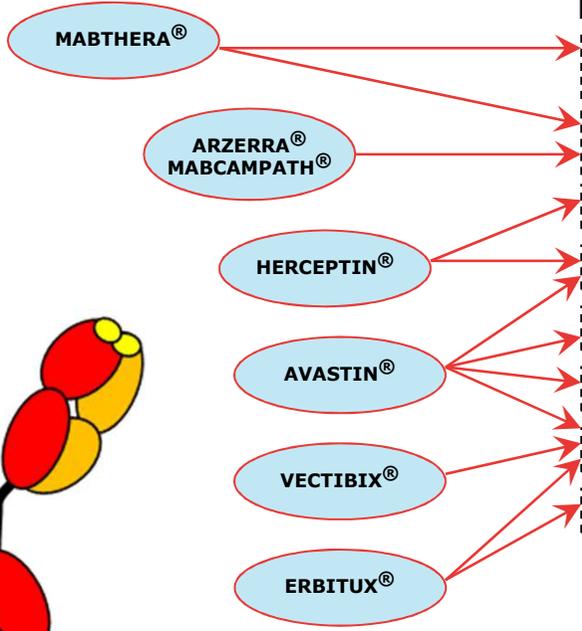
*Les spécialités en italique ne sont pas des anticorps monoclonaux stricto sensu mais sont rattachés à cette classe thérapeutique.*

# ANTICORPS RECOMBINANTS THERAPEUTIQUES

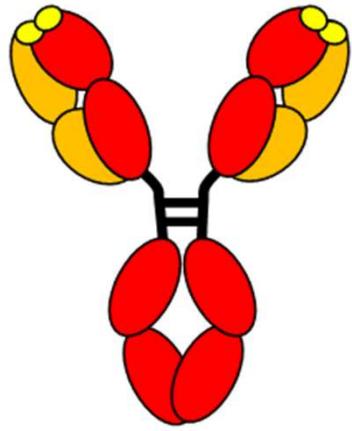


**SPECIALITES**

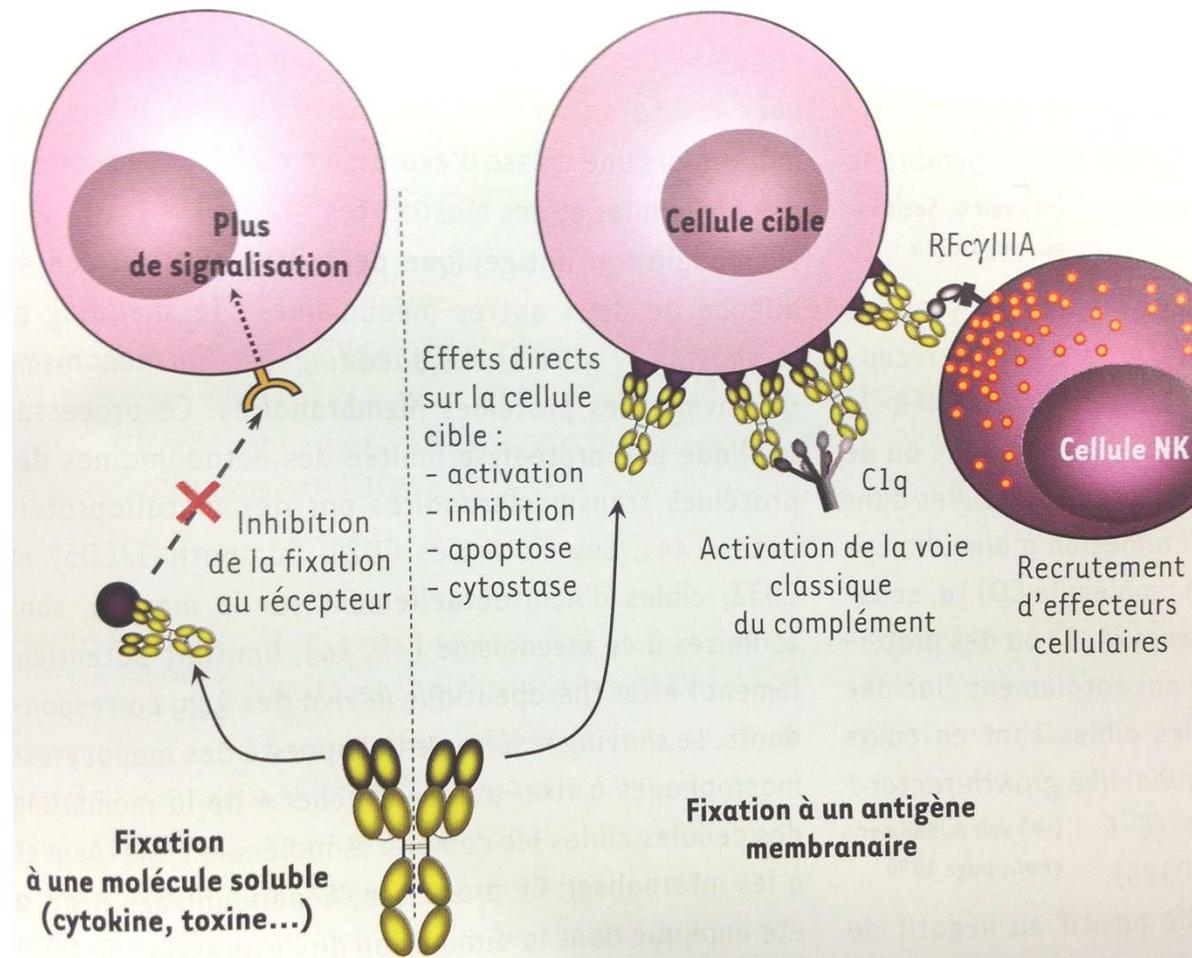
**INDICATIONS**



Cancérologie
lymphomes non-Hodgkinien
leucémie lymphoïde chronique
cancer gastrique
cancer du sein
cancer du rein
cancer du poumon
cancer colorectal
cancers ORL



## Mécanisme d'action d'un anticorps monoclonal



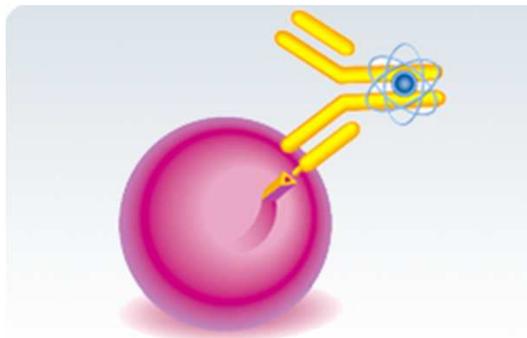


## Anticorps « couplés »

1. Anticorps « armés » ou ADC « Antibody drug conjugate »

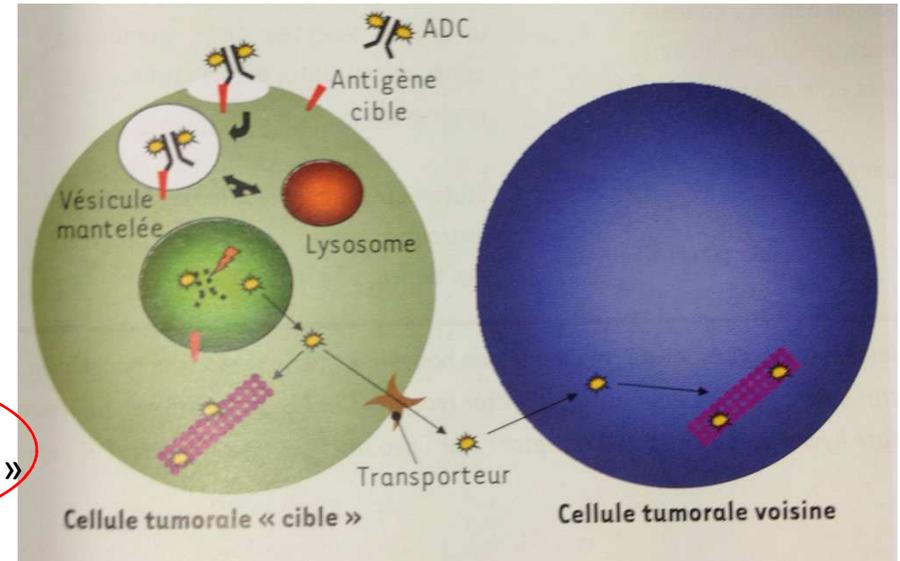


2. Anticorps radiomarqués ou RIT « Radio-immunothérapie »

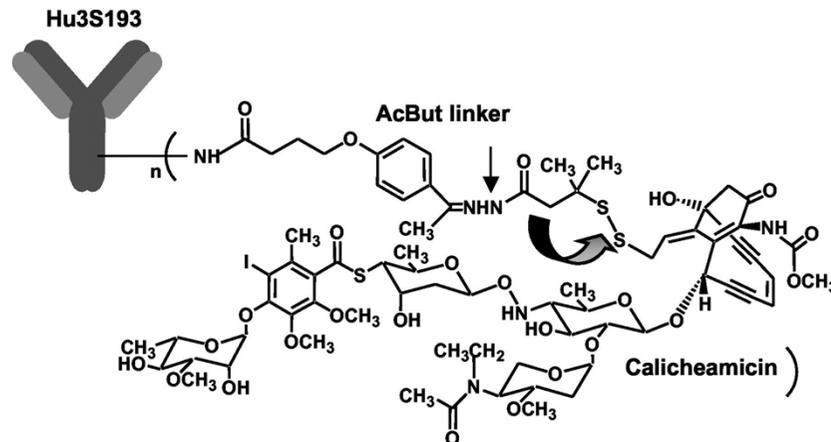


# 1. Anticorps « armés » ou ADC « Antibody drug conjugate »

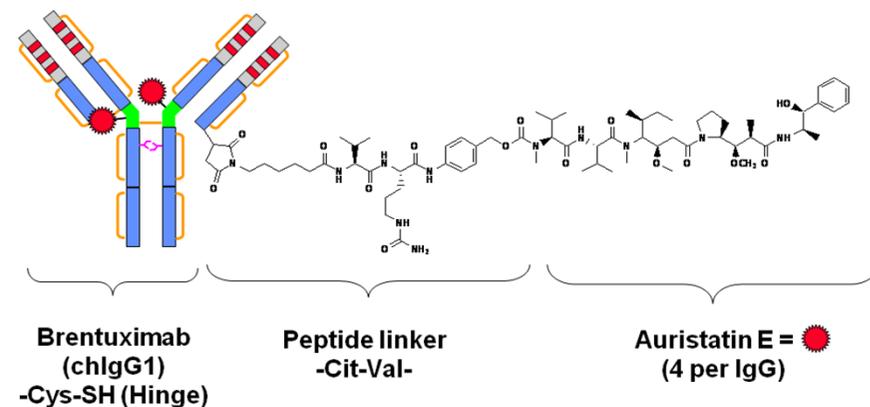
Mécanisme d'action d'un anticorps « armés »

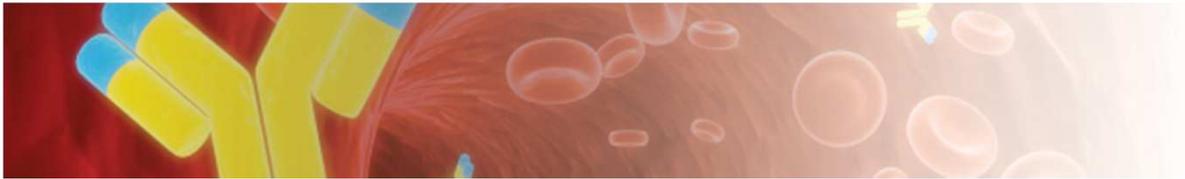


- **Mylotarg: Gemtuzumab ozogamicin**  
ATU nominative: traitement de la leucémie myéloïde aiguë



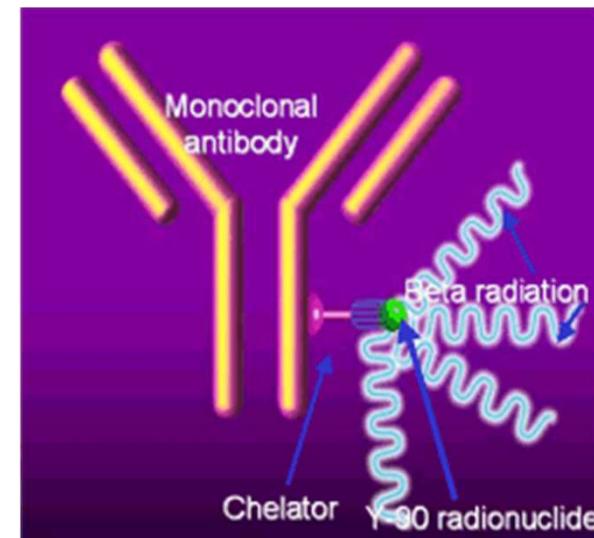
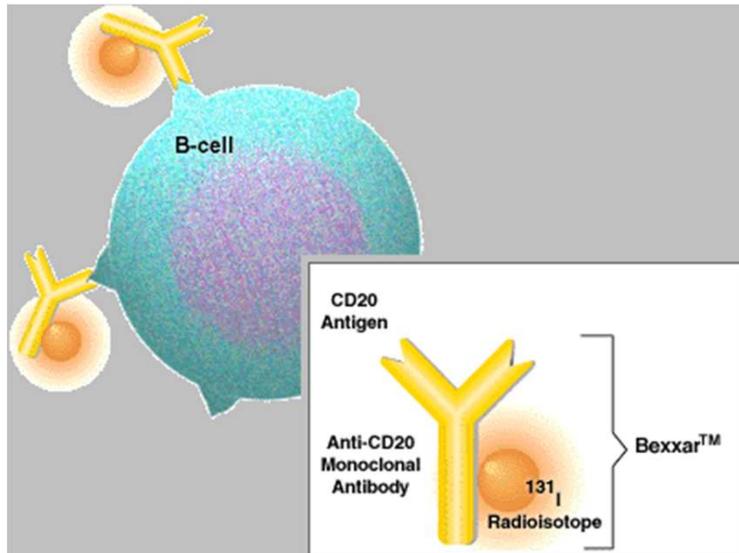
- **SGN-35: Brentuximab Vedotin**  
ATU nominative: traitement du lymphome de Hodgkin

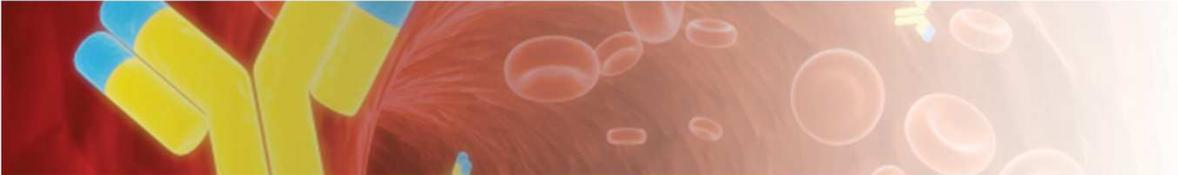




## 2. Anticorps radiomarqués ou RIT « Radio-immunothérapie »

- Bexxar:  $^{131}\text{I}$ -tositumomab  
AMM US: Traitement des lymphomes non hodgkinien
- Zevalin:  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxétan  
AMM: Traitement des lymphomes non hodgkinien





## Poids économique mondial des biomédicaments et des anticorps thérapeutiques

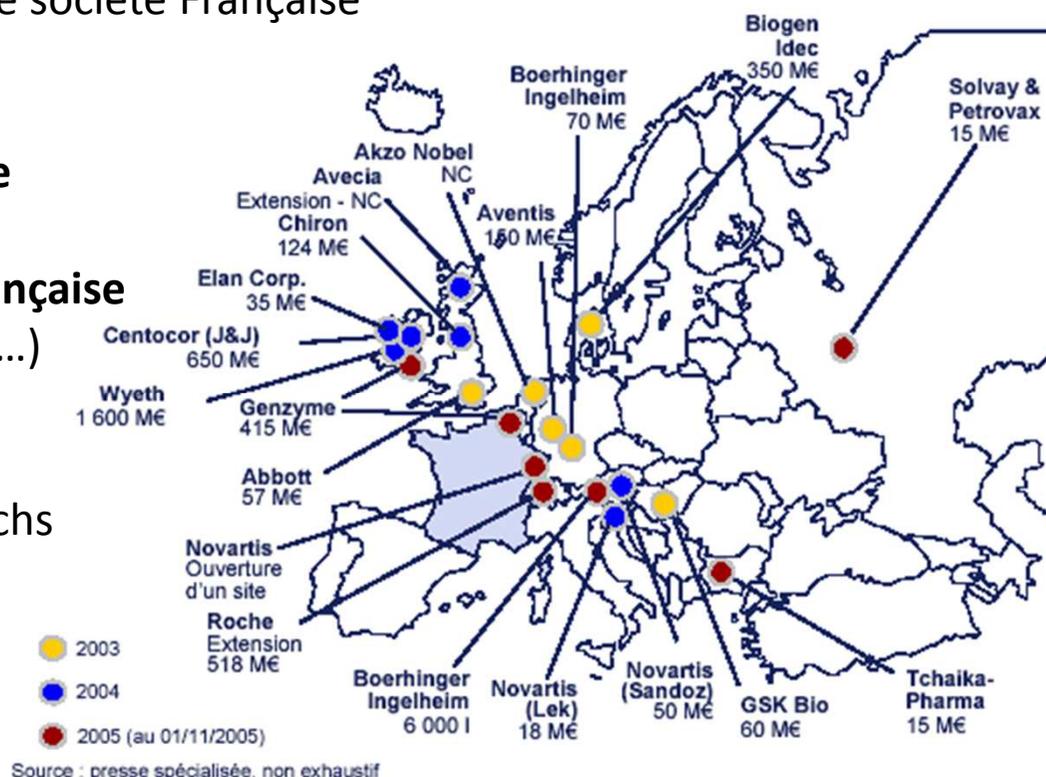
- En 2010, le marché pharmaceutique mondial a progressé de **4%** par rapport à 2009 pour atteindre un chiffre d'affaire de près de 900 Mds\$.
- Le chiffre d'affaire des médicaments issus des biotechnologies fut quant à lui en croissance de **10%** avec un chiffre d'affaire de près de 350Mds\$,

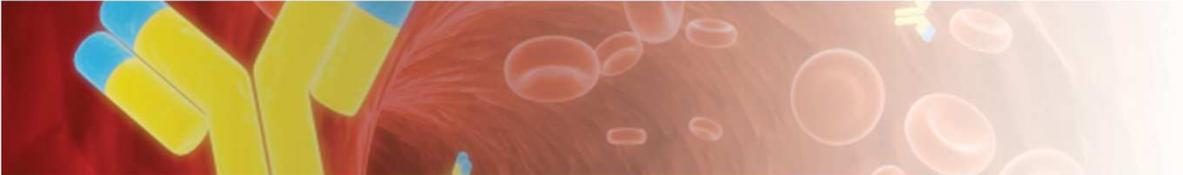


- Prévission de croissance du chiffre d'affaires des Ac thérapeutiques entre 2010 et 2015 (source OMS)
- 

## La problématique Française !

- 25 anticorps monoclonaux et protéines de fusion ont l'AMM
- Aucune molécule issue de la R&D française  
Une seule (omalizumab) produite en France  
Une seule (alemtuzumab) appartient à une société Française  
France = 1<sup>er</sup> marché européen...
- Entre 200 et 300 Acm en phase clinique
- qq molécules issues de la recherche française  
(Pierre-Fabre, LFB, SANOFI, Innate Pharma...)
- Inquiétude des entreprises françaises  
qui ont tardé à prendre le virage des biotechs  
(SANOFI, Servier,...)





## II. Structuration de la recherche Française sur les Anticorps monoclonaux thérapeutiques :

De la création du GDR CNRS ACCITH au LabEx MAbImprove

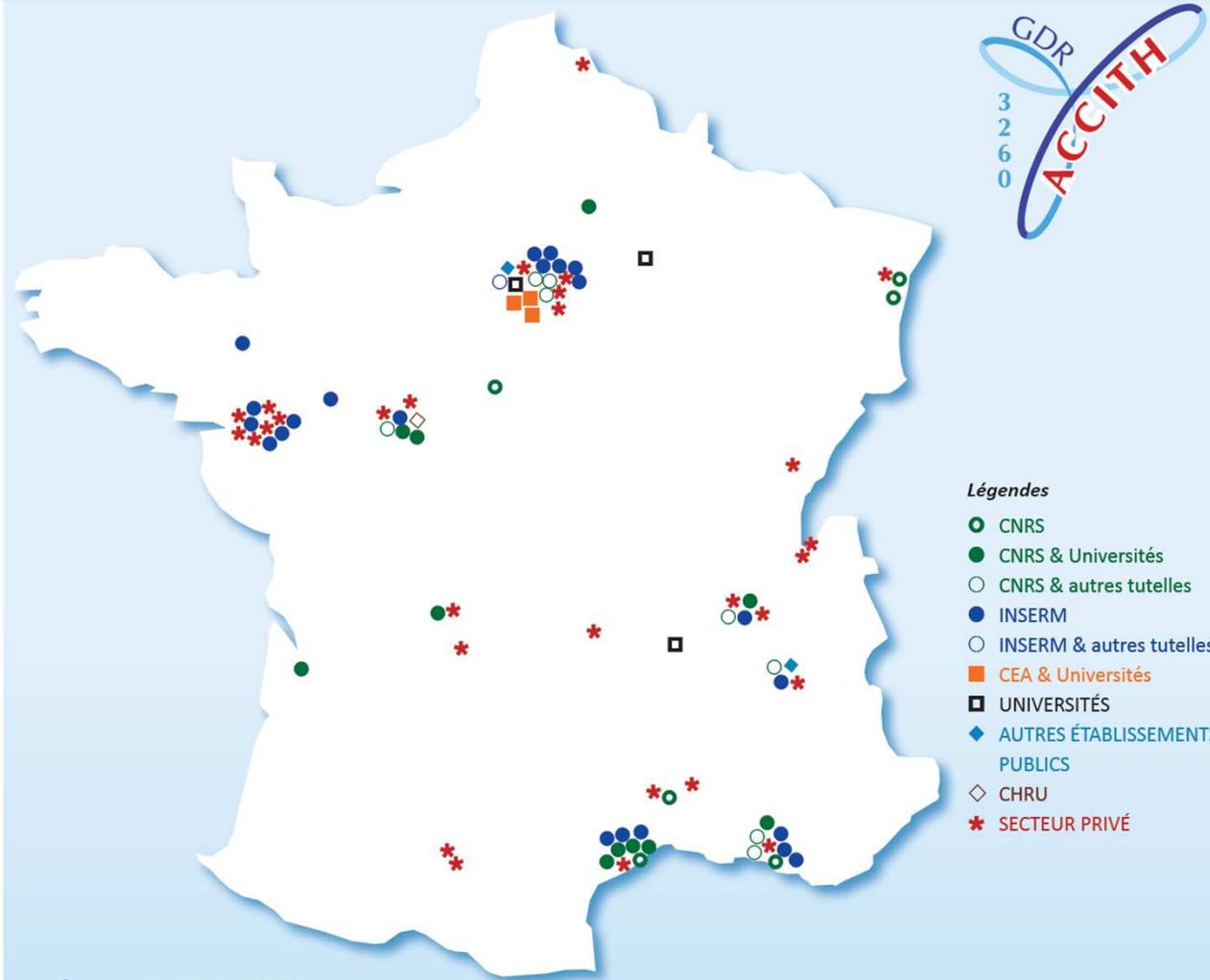


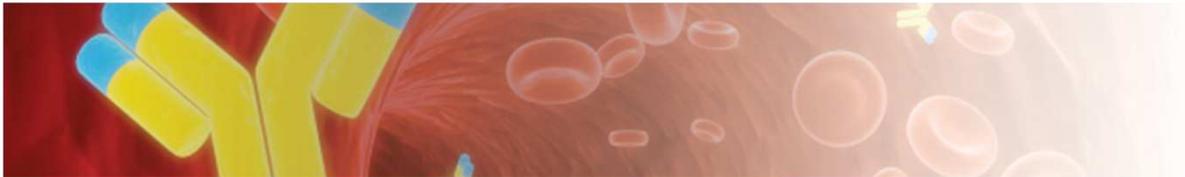
« Better antibodies, better developed and better used »





## Groupement de recherche n° 3260 « Anticorps et ciblage thérapeutique »





# Groupement de recherche n° 3260 « Anticorps et ciblage thérapeutique »

**m/s**  
MEDECINE SCIENCES

DÉCEMBRE 2009  
numéro 12  
p 995 - 1194  
volume 25

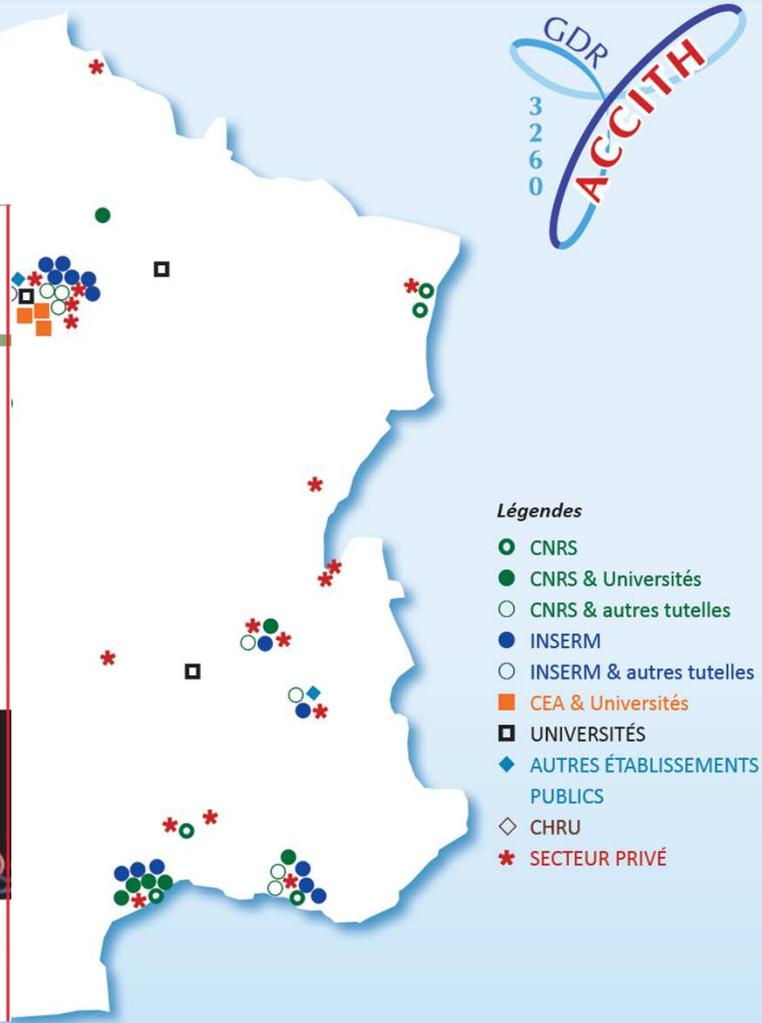
[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)

**ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPEUTIQUE**

I. De la conception à la production  
II. La réalité clinique  
III. Un futur en développement

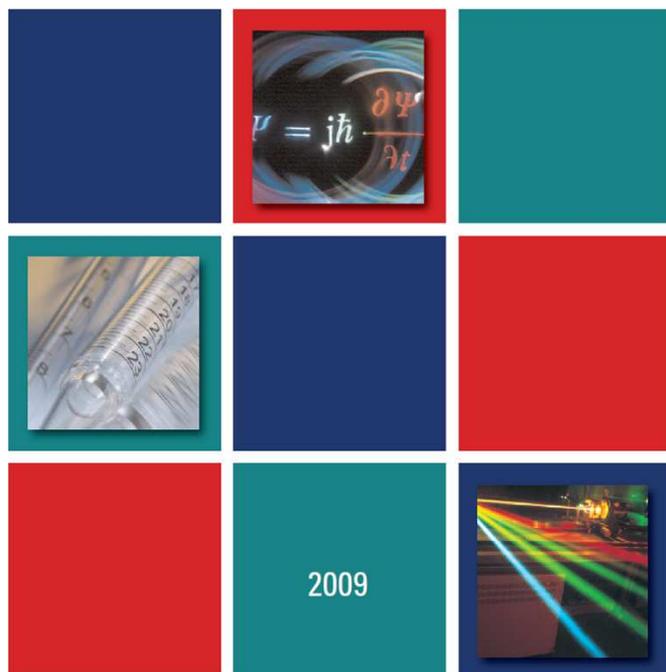
Coordinateurs : Alain Beck, Jean-Luc Taillaud, Hervé Watier

EDK





## Stratégie nationale de recherche et d'innovation



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

# EMPRUNT NATIONAL 2010



**Electronique** **Internet**  
**Energie** **Télécommunications**  
**Logiciel** **Santé** **Electricité**

## Commissariat Général à l'Investissement



LabEx  
EquipEx  
IdEx  
IHU  
...

Agence Nationale de la Recherche  
**ANR**

**Juin-Juillet 2010**

## **Appel d'offre des Laboratoires d'Excellence**

L'ambition de ces laboratoires d'excellence est :

- d'augmenter l'excellence et l'**originalité scientifique**, le **transfert des connaissances produites** et, par là même, la **visibilité** internationale de la recherche française, tout en **entraînant dans cette dynamique d'autres laboratoires nationaux** ;
- de garantir l'**excellence des cursus**, et de jouer un rôle moteur dans les formations de niveau master et doctorat ;
- de s'inscrire dans la **stratégie de leurs établissements** de tutelle et de renforcer la **dynamique des sites** concernés.

Ces projets devront comporter un projet de recherche de très haute qualité scientifique, associant un projet de formation et un projet de **valorisation et de diffusion des résultats aussi bien vers l'industrie que les services ou la sphère sociale** et culturelle [...]

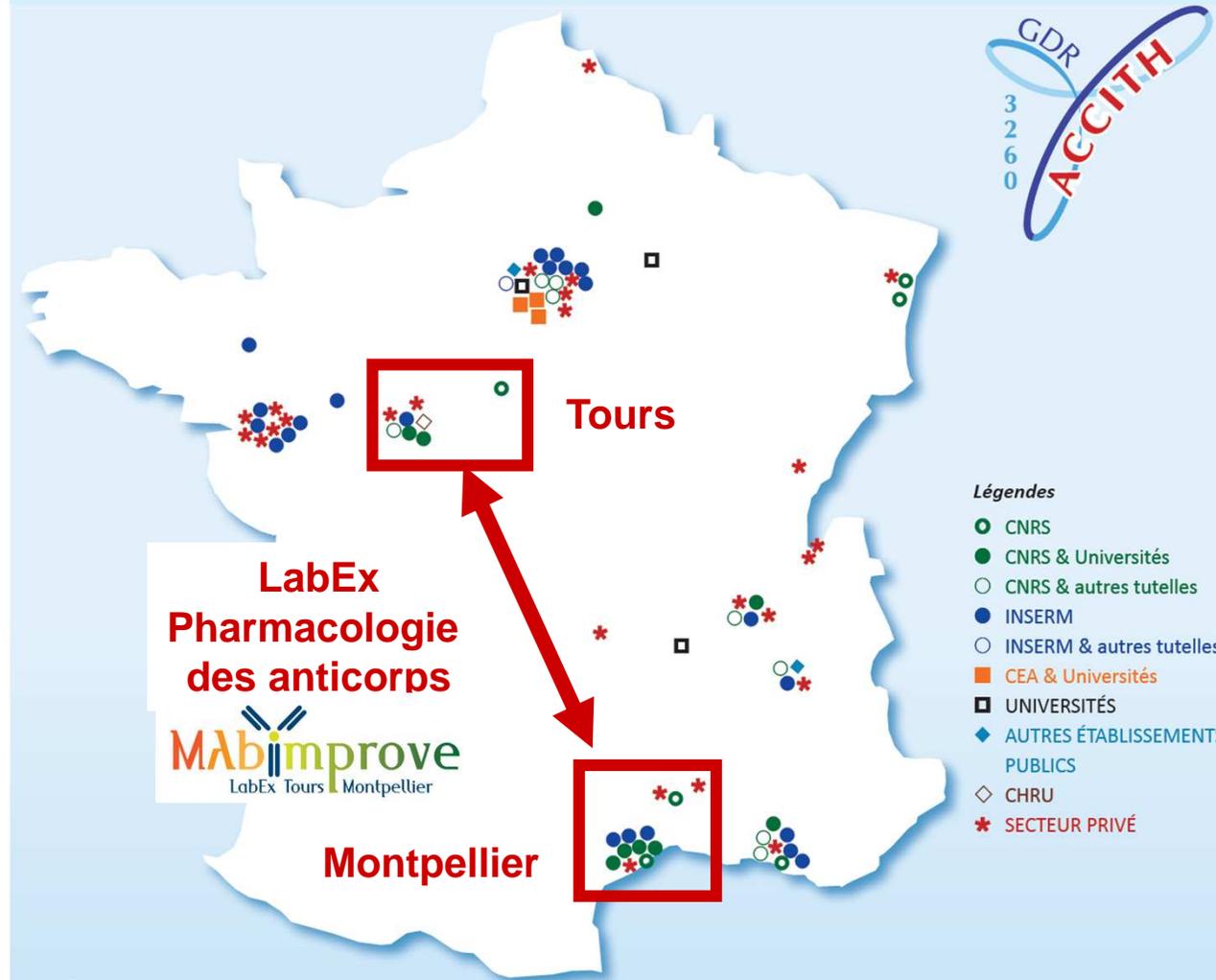
## Juin-Juillet 2010 Appel d'offre des Laboratoires d'Excellence

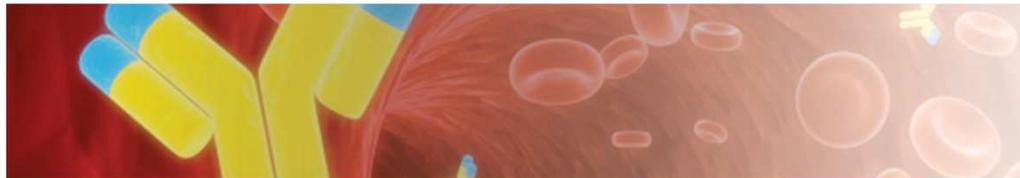
Le soutien aux laboratoires d'excellence sera apporté d'une part sous forme de dotation consommable, d'autre part sous la forme de montants versés annuellement, sur la base des revenus d'une dotation non consommable. Ces financements sont planifiés pour une durée de **10 ans** comprenant une évaluation intermédiaire. Ces financements pourront être reconduits le cas échéant à l'issue de cette période après évaluation confirmant la dynamique d'excellence du laboratoire.

Par cette action, des laboratoires ou **des groupes de laboratoires et d'équipes**, de très haute qualité, pourront disposer de financements, notamment pour le recrutement ou le maintien en France de scientifiques de très haut niveau ou à fort potentiel, pour l'amélioration et le fonctionnement des équipements leur permettant de renforcer leur excellence scientifique et leur positionnement à l'international, ou pour la mise en place de projets pédagogiques innovants (par exemple, sous la forme d'une chaire).

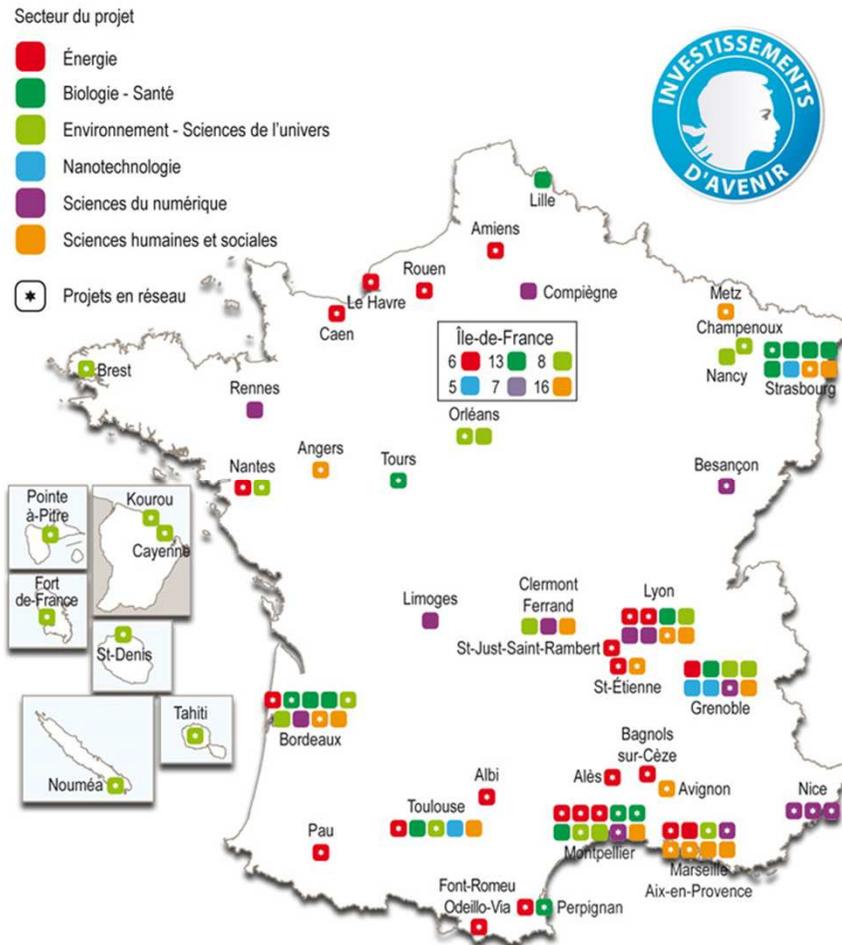


## Groupement de recherche n° 3260 « Anticorps et ciblage thérapeutique »



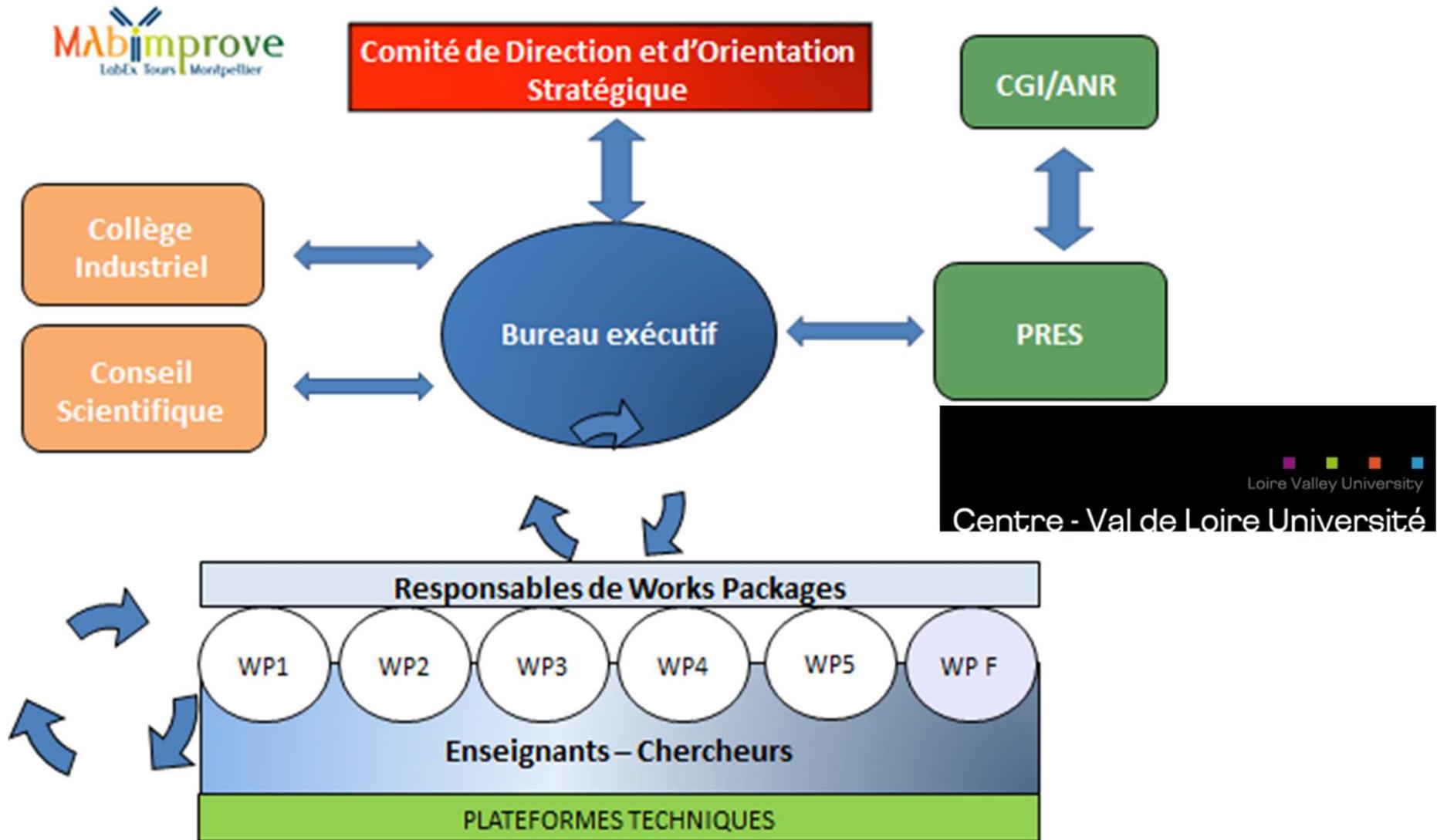
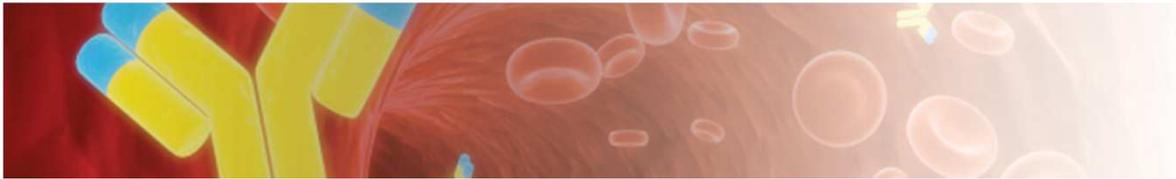


## Le Premier Ministre François Fillon a présenté vendredi 25 mars 2011 à l'Hôtel de Matignon la liste des 100 lauréats de l'appel à projets "Laboratoires d'excellence".



« Je pense aux applications médicales des biotechnologies, alors que les médicaments issus du vivant sont amenés à occuper une place croissante par rapport à ceux issus de la chimie, la France doit rester en pointe. C'est un enjeu pour les patients évidemment, parce que les **biomédicaments** permettront des thérapies plus efficaces pour traiter certaines pathologies, mais c'est un enjeu aussi pour un secteur d'activité qui emploie 100.000 personnes en France et qui contribue de façon très positive à notre balance commerciale à hauteur de près de 7 milliards d'euros. Vous savez que c'est un domaine dans lequel il y a urgence à agir puisque nous comptons 4 fois moins d'entreprises de biotechnologie cotées en bourse que le Royaume-Uni. »





## Projet Scientifique

Optimisation du développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques  
« *De meilleurs anticorps, mieux développés et mieux utilisés* »

*Coordinateur: Pr Hervé Watier ( UMR 7292, Tours) et Dr André Pèlerin ( U896, Montpellier)*

**WP1 : Pharmacologie des Ac chez l'Homme**

Gilles Paintaud, Diego Tosi, Guillaume Cartron

**WP2 : Pharmacocinétique et biodistribution des Ac**

Valérie Gouilleux-Gruart, Nathalie Heuzé-Vourc'h

**WP3 : Pharmacodynamie des Ac**

Gilles Thibault, Thierry Chardès

**WP4 : Nouvelles pistes de ciblage**

Florence Velge-Roussel, Eric Reiter

**WP5 : ITT (Innovations  
technologiques transversales) :**  
Pierre Martineau, Marine Cérutti

## Equipes du LabEx

Tours et Montpellier, 200 chercheurs, 13 équipes de recherche

### Montpellier

- Cathepsines, autophagie et cancer
- Bases moléculaires de la résistance aux traitements anti-tumoraux
- Immunociblage et radiobiologie en oncologie
- Récepteur de cytokine et signalisation
- Baculovirus et Thérapie
- IMGT - système d'information international en ImMunoGénétique

### Tours

- Anticorps, récepteurs Fc et réponses cliniques
- Aérosolthérapie et Biomédicaments à visée Respiratoire
- Mécanismes Protéolytiques dans l'Inflammation
- Cellules Dendritiques et Greffes
- Immunologie parasitaire, Vaccinologie et Biothérapies anti-infectieuses
- Microenvironnement et dynamique des réseaux endocrines
- Biologie et bioinformatique des systèmes de signalisation

## 12 Plateformes

### Plateformes Tours

- Centre d'Investigation Clinique (CIC Tours)
- Centre de Ressource Biologique (CERB)
- Centre de Pilotage et de suivi Biologique des Anticorps thérapeutiques (CePiBAC)
- Immunovigilance des anticorps
- Physico-chimie des anticorps
- Médico-économie des anticorps

### Plateforme Orléans

- Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA)

### Plateformes Montpellier

- Centre d'Investigation Clinique (CIC Montpellier)
- Recherche clinique du Centre Régional de Lutte contre le Cancer (CRLC)
- Plateforme modèles précliniques
- Imagerie du petit animal (Plateforme IPABS)
- Plateau Protéomique Imagerie et Interaction moléculaire (PP2I)

## Projet d'enseignement

- **Formations de niveau Master et Doctorat**

- 1) Infectiologie Cellulaire et Moléculaire, Vaccinologie et Anticorps Thérapeutiques (Tours)
- 2) Biotechnologie et droit (Tours)
- 3) Management de projet et Innovation en Biotechnologie (Montpellier)

**A terme, faire émerger une spécialité « Anticorps thérapeutiques »**



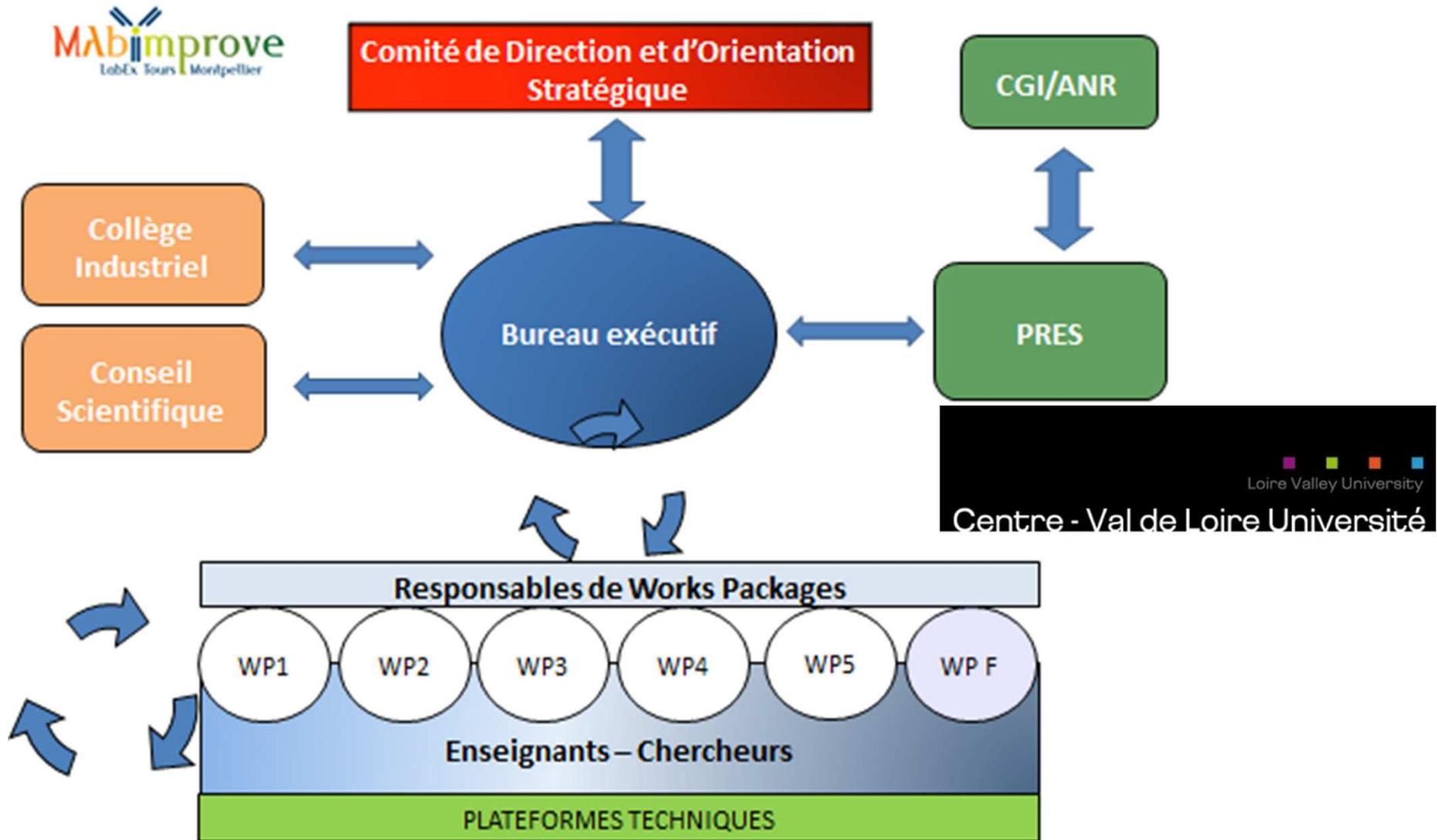
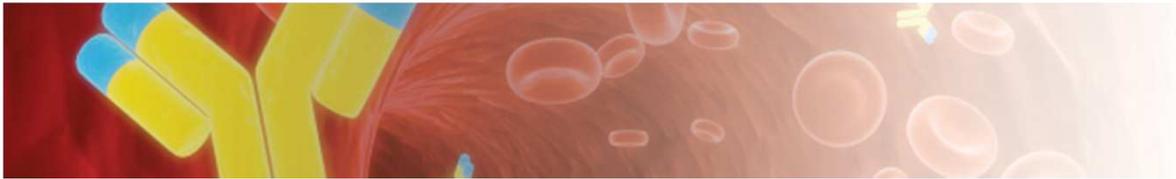
- **Projet d'Institut français des biomédicaments et des bio-actifs cosmétiques (IFBC) à Tours**  
Création d'une filière de formation allant du niveau IV au niveau I



### AAP Investir dans la Formation

*Modernisation de l'appareil de formation en alternance  
Création et consolidation de solutions d'hébergement*





## Le soutien des industriels au travers d'ARIIS pour le LabEx MabImprove

### Principales raisons du soutien de la commission « Recherche et Innovation » d'ARIIS:

- Ambition de s'attacher aux **besoins médicaux non couverts** : le développement d'anticorps monoclonaux a le potentiel pour traiter des maladies qui ne peuvent l'être avec des molécules de synthèse, en raison de leurs propriétés pharmacologiques particulières et de leur spécificité.
- La **complémentarité des 2 sites pilotes** chacun excellant dans son domaine de prédilection : un pôle dédié à l'expertise sur le versant cible antigénique et domaine variable des anticorps, le second pôle étant tourné vers le domaine constant des anticorps.
- **Son investissement dans les formations** de haut niveau faisant de ces 2 pôles les spécialistes du biomédicament : masters tournés vers la bioinformatique, les biotechnologies, le management, le droit et la gestion de la santé avec en perspective à court-terme la création d'une spécialité en « Anticorps thérapeutiques » et en « management de projet et Innovation de biotechnologies ».
- Ses retombées en termes d'innovation: les connaissances pharmacologiques générées auront la possibilité d'être transformées en savoir-faire et **innovations technologiques** afin de générer des biomédicaments grâce à des **partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques**.

## Nombreux soutiens industriels

**SANOFI**

**Servier**

**Pierre-Fabre**

**LFB**

**MAbgène**

**Innate-Pharma**

**MilleGen**

**Vivalis**

**IDD-Biotech**

**Cis-Bio**

**Bioréalités**

**Cayla Invivogen**

**TCLand Pharma**

**B Cell Design**

**Orega Biotech**

**Proteodynamics**

**PX'therapeutics**

**Atlab Pharma**

**Cytune Pharma**

**Glycode**

**Repropharm**

**Aérodruq**

...

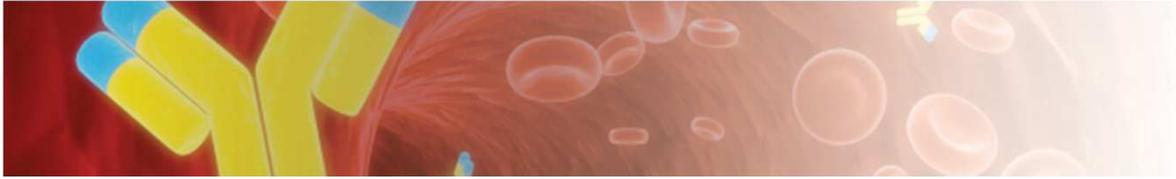
**LEEM / ARIIS**

**Polepharma**

**GREPIC**

**FIST SA**

**INSERM Transfert**



## Dynamique de site

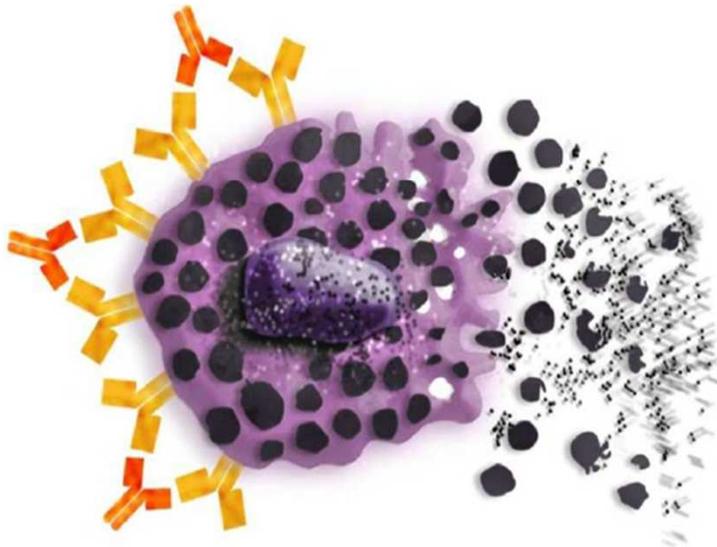
**Rebondir sur le LabEx pour d'autres projets Investissements d'Avenir**

- **Institut Français des Biomédicaments et des Bioactifs Cosmétiques**
- **Projet MabDesign**
- **Projet eSIGNAL**
- **LabEx SYNORG**



Cancéropôle Grand Ouest translational  
research meeting  
Second "Charles Richet and Jules Héricourt" workshop

Tours, France,  
May 31<sup>st</sup> - June 1<sup>st</sup> 2011



# Therapeutic Antibodies and Anaphylaxis

Anaphylaxis among other acute  
reactions, role of anti-glycan antibodies  
and practical consequences for patients

<http://therabanaphyl.univ-tours.fr/>

Daguet A, Watier H, 2nd Charles Richet et Jules Héricourt Workshop: Therapeutic antibodies and anaphylaxis ; MAbs 2011 Sep 1;3(5):417-21.





**MAbimprove**  
LabEx Tours Montpellier

Research federative structure  
"Infectious agents, immunity and therapies"

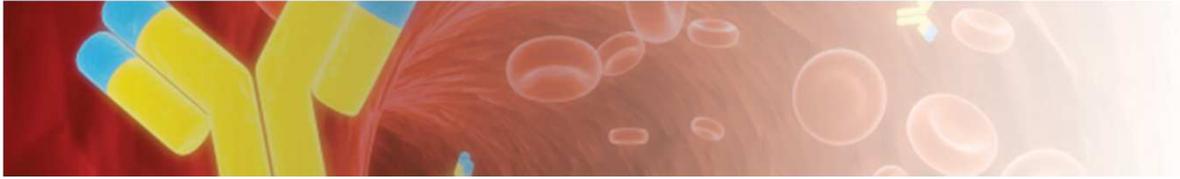
# Therapeutic antibodies and defense to pathogens

November 20<sup>th</sup>-22<sup>nd</sup> 2012,  
Tours, France

VINCI Centre International de Congrès



2012 French National celebrations  
150th Death Anniversary of Pierre-Fidèle Bretonneau  
Introducer of the concept of specificity in infectious diseases



*Contact:* labex\_mabimprove@univ-tours.fr

*Visitez notre site web:* <http://mabimprove.univ-tours.fr>

*Suivez sur twitter:* @MabImprove

