

Réponses aux traitements et médecine personnalisée

Le domaine d'application de la biologie spatiale dépasse celui de la recherche fondamentale et translationnelle. « En particulier, on observe que certains candidats-médicaments ne passent pas le stade de l'essai clinique, car ils ne fonctionnent pas sur un nombre suffisant de patients, développe Frédéric Eghiaian. Pourtant, certains de ces traitements sont parfois efficaces, mais on ne sait pas à l'avance qui en bénéficiera. » Grâce à une analyse anatomopathologique reposant sur des méthodes de biologie spatiale, il serait possible d'aider à identifier des sous-groupes de patients atteints de cancer ayant le plus de chance de répondre positivement à un traitement. Frédéric Eghiaian développe : « Cela permettrait de donner une seconde vie à ces candidats, dans le cadre d'une médecine personnalisée. Akoya a ainsi collaboré à des essais avec différentes sociétés, telles qu'Acrivon, dans le but de rendre cela possible. Les résultats sont prometteurs. »

PRÉVOIR L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT

Patrice Hémon est ingénieur de recherche sur la plateforme Hyperion, dont Nadège Marec est la responsable technique. Tous deux sont intégrés au sein du laboratoire Lymphocytes B, auto-immunité et immunothérapie (LBAI), U1227 de l'université de Brest. Ils nous éclairent sur l'intérêt de leurs recherches.

Quel intérêt la biologie spatiale présente-t-elle pour vos recherches ?

Patrice Hémon : L'organisation spatiale est un aspect fondamental du système immunitaire. Les réponses immunitaires ne dépendent pas uniquement des types cellulaires impliqués, mais aussi de la manière dont ces cellules se localisent, communiquent et évoluent au sein des tissus. Les interactions entre cellules, les gradients de signaux solubles ainsi que la proximité avec des structures spécifiques influencent directement la nature de la réponse immunitaire, qu'il s'agisse de défense ou de tolérance. Autrement dit,

comprendre le fonctionnement du système immunitaire implique d'en étudier l'ancrage tissulaire et son organisation dans l'espace.

L'imagerie joue un rôle clé dans la visualisation de ce fonctionnement...

Patrice Hémon : Oui. Elle représente une méthode privilégiée pour explorer la dimension spatiale du

système immunitaire au sein d'un tissu. Elle permet d'examiner l'architecture de celui-ci, d'identifier les types cellulaires présents et leur état fonctionnel, ainsi que leurs interactions. Avec le temps, de nombreuses techniques ont émergé, allant des méthodes histologiques traditionnelles aux technologies multiplex et à haute résolution, chacune offrant une lecture complémentaire du système immunitaire. En ►



De gauche à droite : Yuna Delarue, technicienne cytométrie de masse ; Nadège Marec, responsable technique ; Pierre Pochard, expert cytométrie de flux ; Patrice Hémon, expert cytométrie de masse

médecine, l'imagerie tissulaire est au cœur de nombreux diagnostics par les anatomopathologistes et joue un rôle croissant dans l'évaluation pronostique et thérapeutique des patients. En recherche, elle est un outil indispensable pour analyser les réponses immunitaires in situ, depuis la structuration des cellules jusqu'à leur communication et leur capacité à s'organiser en communauté, pour étudier la réponse aux traitements.

Quels sont vos principaux axes de travail ?

Patrice Hémon : Au laboratoire, nous travaillons beaucoup avec des entreprises pharmaceutiques dans le domaine de l'auto-immunité, qui nous contactent dans l'objectif d'étudier l'effet de leurs traitements et le mécanisme d'action du traitement dans le tissu et le sang des patients. Nous réalisons de nombreuses études sur les cellules immunitaires, mais aussi certaines sur les cellules tumorales. Nous essayons de découvrir des types cellulaires ou des marqueurs potentiellement pronostiques de l'efficacité d'un traitement.

En quoi la machine Hyperion, de Standard Biotools, intégrée à votre plateforme, constitue-t-elle une avancée ?

Patrice Hémon : Auparavant, le nombre de paramètres observables

simultanément était limité à 2 ou 3, alors que l'Hyperion révolutionne les analyses. Elle permet de faire de l'analyse multiplex sur des coupes de tissu de patients jusqu'à 45 marqueurs. Cela nous procure une belle vue d'ensemble de la composition cellulaire dans le tissu, et sur la manière dont les cellules sont organisées et interagissent. Nous regardons, par exemple, la façon dont les cellules tumorales interagissent avec les cellules immunitaires et avec la matrice de tissu soutien. C'est un exemple parmi d'autres. Au laboratoire, nous sommes spécialisés en auto-immunité, mais sommes ouverts à des prestations externes.

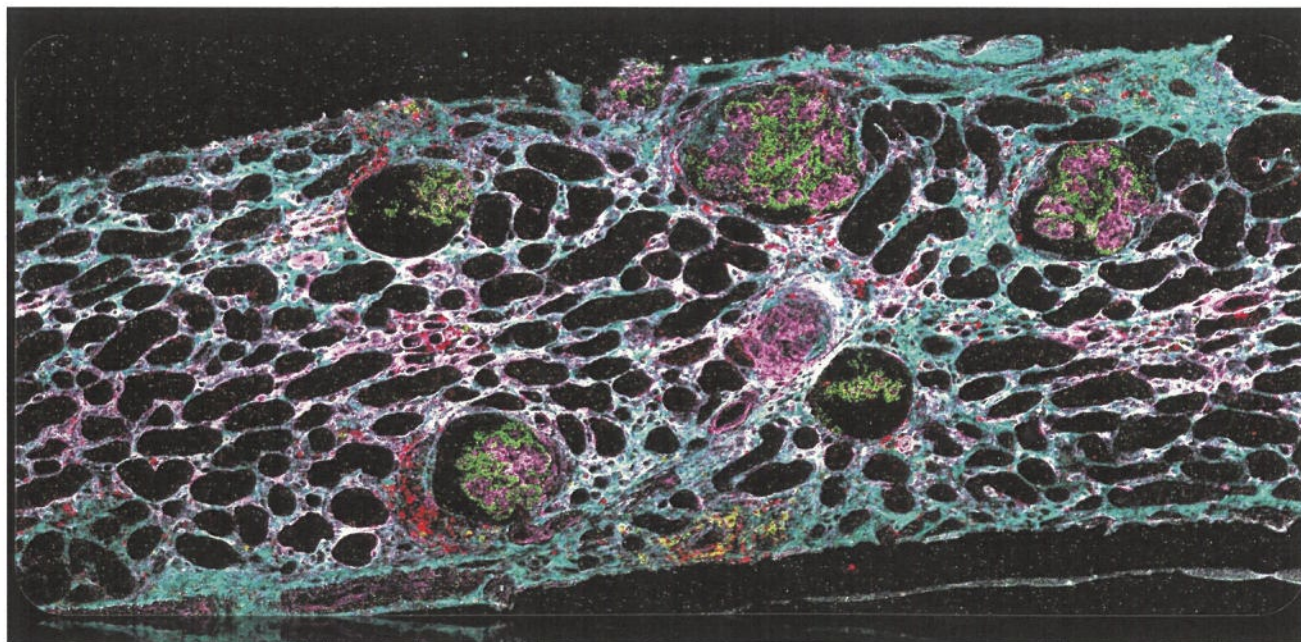
Nadège Marec : Je précise que nous n'avons pas une visée diagnostique pour le patient. Nous faisons de la recherche et, donc, nous pouvons recevoir des blocs de tissus et réaliser les coupes ou alors recevoir directement les lames. Ces coupes de tissu (inclus en paraffine ou congelés) ou de cellule fixées sur lames de verre sont marquées par des anticorps couplés à des isotopes métalliques stables. Ces lames sont insérées dans une chambre d'ablation, où un laser UV à une fréquence de 200 Hz extrait chaque micromètre carré du tissu, créant des panaches individuels de particules pour chaque point, qui seront transférés au cytomètre de masse. Les isotopes métalliques individuels sont détectés et indexés par rapport à l'emplacement de leur

source, ce qui donne une information sur l'intensité et la distribution spatiale des marqueurs dans les tissus ou sur les cellules fixées. Ce système permet l'analyse de coupes de tissu avec une résolution de 1 µm en utilisant un logiciel d'analyse multiparamétrique.

Qu'en est-il du prix de cette machine ?

Nadège Marec : L'Hyperion, de Standard Biotools, est assez rare en France. Il y en a six actuellement. Son prix avoisine le million d'euros. C'est une technologie de rupture. Sur la plateforme, nous disposons également de la machine Orion, de Rarecyte, qui coûte environ un demi-million d'euros. Elle permet d'analyser 17 marqueurs à la fois. L'intérêt est de pouvoir analyser des lames entières, alors que, avec l'Hyperion, nous travaillons sur des zones d'un millimètre carré. À noter également que le millimètre carré analysé par l'Hyperion est détruit sur la lame. L'Orion s'apparente davantage à un microscope, comme ceux utilisés dans les laboratoires d'anatomopathologistes, à l'hôpital.

Selon la question posée, nous employons l'une ou l'autre des technologies. Si l'on souhaite analyser sans *a priori*, il vaut mieux aller chercher 45 marqueurs. Si l'on cherche des cellules rares, il est préférable de scanner la lame entière. ■



Infiltration immunitaire sur une coupe de rein de patient lupique, réalisée sur Hyperion (Standard Biotools).

Hyperion/BAI