

Paris, le 28 septembre 2005

Information presse

EMBARGO JUSQU'AU Jeudi 28 septembre, 20 heures (heure de Paris)

Cancer colorectal : un pronostic plus fiable basé sur l'étude de la réaction immunitaire

Arrivant au premier rang des cancers tous sexes confondu, les cancers colorectaux représentent un véritable problème de santé publique. Leur incidence est de 36 000 nouveaux cas par an en France et le nombre de cancers colorectaux a doublé en vingt ans. Ce cancer est responsable de 16 000 décès par an.

Ce qu'il faut retenir de cette publication :

- Les critères actuels de pronostic des cancers colorectaux sont essentiellement basés sur l'évaluation de l'extension de la tumeur.
- L'équipe de Jérôme Galon et de Franck Pagès de l'unité Inserm 255 « Immunologie cellulaire et clinique » à l'Institut médical des Cordeliers, dirigés par le WH Fridman, démontre dans la revue *Science* du 29 septembre 2006 que la qualité de la réaction immunitaire dans la tumeur représenterait en fait le paramètre le plus déterminant pour établir un pronostic.
- Ces cellules de l'immunité à la fois « tueuses » et dotées d'une « mémoire » parviennent en effet à combattre les cellules tumorales même après ablation chirurgicale de la tumeur. La présence ou non de ces cellules au sein de la tumeur permet donc d'affiner le pronostic de manière positive ou négative, indépendamment des autres critères. Ces travaux pourraient permettre de mieux identifier les patients à risque de récurrence, à tous les stades de la maladie.
- Ces résultats, mis en évidence dans les cancers colorectaux, pourraient être étendus à d'autres cancers.

Afin de mieux analyser la réaction immunitaire de l'environnement tumoral et ses conséquences sur la survie des patients, Jérôme Galon, Franck Pagès et leur équipe, ont développé un réseau de recherche multidisciplinaire (cliniciens, chercheurs en immunoncologie, bioinformaticiens) et mis en place des technologies permettant d'évaluer à large échelle la réponse immunitaire déclenchée par la tumeur. Une base de données clinique et biologique de cancers colorectaux vient compléter cette série d'outils. Cette équipe a ainsi pu montrer en 2005 dans la revue *The New England Journal of Medicine* le rôle prépondérant joué par une population de lymphocytes mémoires présents sur le site de

la tumeur pour contrôler des événements d'invasions précoces aboutissant à l'apparition de métastase.

Aujourd'hui, la même équipe démontre dans la revue *Science* que la qualité de la réaction immunitaire présente dans la tumeur constitue l'élément le plus déterminant pour l'évolution clinique des patients présentant un cancer colorectal.

Pour aboutir à ce résultat, cette équipe a tout d'abord analysé le niveau d'expression de nombreux gènes impliqués dans la réaction immunitaire sur le site de la tumeur, dans 75 tumeurs colorectales. Des programmes informatiques de modélisation des résultats, développés par le groupe de bioinformatique autrichien associé au travail, ont permis aux auteurs d'identifier un groupe de gènes dont le niveau d'expression est très fortement associé à l'évolution clinique des patients. Le niveau d'expression de ces gènes témoigne de l'existence d'une réaction immunitaire dans la tumeur faisant intervenir des cellules immunitaires (lymphocytes T CD8 cytotoxiques) potentiellement capables de reconnaître et de détruire les cellules tumorales. Ces lymphocytes sont à l'origine de l'apparition de lymphocytes tueurs "mémoires" qui vont persister dans l'organisme, même après ablation chirurgicale de la tumeur.

La nature des cellules immunitaires infiltrant les tumeurs, leur densité et leur organisation spatiale a ensuite été évaluée sur une série rétrospective de 415 tumeurs colorectales. Cette analyse a été menée sur des puces tissulaires regroupant les différentes régions de chacune des tumeurs, aboutissant à plus de 6600 analyses. Les résultats obtenus ont été corrélés à l'évolution clinique des patients, avec un recul allant jusqu'à 15 ans pour certains patients.

Ces expériences ont montré que la nature, la densité et l'organisation spatiale des cellules immunitaires dans les tumeurs représentent un élément pronostic de premier ordre.

Ainsi, les analyses statistiques menée par l'équipe, prenant en compte de multiples variables dont celles actuellement utilisées dans la pratique clinique, révèlent que l'évaluation de ce critère immunologique apparaît plus importante que l'évaluation de l'extension de la tumeur au sein de la paroi digestive et dans les ganglions adjacents.

Ces travaux ont reçu les soutiens financiers de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), du Cancéropôle Ile-de-France, de l'Institut National du Cancer (INCA).

Pour en savoir plus

« Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome »

Jerôme Galon,¹ Anne Costes,¹ Fatima Sanchez-Cabo,² Amos Kirilovsky,¹ Bernhard Mlecnik,² Christine Lagorce,³ Marie Tosolini,¹ Matthieu Camus,¹ Anne Berger,⁴ Philippe Wind,⁵ Franck Zinzindohoué,⁴ Patrick Bruneval,⁶ Paul-Henri Cugnenc,⁴ Zlatko Trajanoski,² Wolf-Herman Fridman,^{1,7} Franck Pages^{1,7}

***Science*, 29 septembre 2006**

¹ Unité Inserm 255, Université René Descartes Paris 5, Faculté de Médecine, 75006 Paris, France et Centre de Recherche Biomédicale des Cordeliers, Université Paris 6, 75006 Paris, France.

² Institute for Genomics and Bioinformatics, Graz University of Technology, Graz, Austria.

³ Département de Pathologie, Hôpital Avicenne Bobigny, France.

⁴ Département de Chirurgie générale et digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

5 Département de chirurgie digestive, Hôpital Avicenne, Bobigny, France.

6 Département de Pathologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France.

7 Département d'Immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France.

Contacts chercheurs

Franck Pagès

01 56 09 39 46

franck.pages@hop.egp.ap-hop-paris.fr

Jérôme Galon

Tel.01 53 10 04 04

jerome.galon@u255.bhdc.jussieu.fr

Wolf-Hervé Fridman

Tel. 01 53 10 04 00 (sec.)

herve.fridman@u255.bhdc.jussieu.fr

Contacts presse

Inserm

Anne Mignot

Tel : 01 44 23 60 73

presse@tolbiac.inserm.fr

ARC

Valérie Mulot-Istace

Tel : 01 45 59 59 45

presse@arc.asso.fr

Centre des Cordeliers, IFR58

Chantal Crémisi

Tel: 01 42 34 68 32

Chantal.Cremisi@ifr58.bhdc.jussieu.fr



L'Inserm, seul organisme de recherche français entièrement dédié à la santé humaine

L'Inserm est le seul organisme public de recherche français entièrement dédié à la santé humaine. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies des plus fréquentes aux plus rares, à travers leurs travaux de recherches biologiques, médicales et en santé des populations.

Créé en 1964, l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de la Santé et du Ministère de la Recherche.

Avec un budget annuel de 588 millions d'Euros en 2005, l'Inserm soutient plus de 361 laboratoires et 10 équipes soutenues par la région et par l'Inserm (ESPRI), répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe quelque 13 000 personnes dont 6000 chercheurs.

La mission première de l'Inserm est de faciliter les échanges entre :

- La **recherche fondamentale**, définie parfois comme « guidée par la curiosité », celle dont le but est d'éclairer l'inconnu, sans but précis ;
- La **recherche clinique**, celle qui se fait auprès du patient ;
- La **recherche thérapeutique ou diagnostique**, dont le but est l'étude des maladies ;
- La **recherche en santé publique**, qui s'attache à mieux connaître les mécanismes de la santé par l'étude de groupes de populations notamment.

Pour remplir cette mission, l'Institut a été conçu dès l'origine dans un partenariat étroit avec les autres établissements de recherche publics ou privés, et les lieux de soins que sont les hôpitaux. Aujourd'hui, 85% des 361 laboratoires de recherche Inserm sont implantés au sein des Centres hospitalo-universitaires, ou des Centres de lutte contre le cancer, les autres étant situés sur les campus de recherche du CNRS ou encore des instituts Pasteur ou Curie.

L'Inserm valorise les connaissances nouvelles :

L'Inserm procède activement au **transfert des connaissances** nouvelles vers les acteurs économiques et sociaux qui les transforment en produits ou services utiles à la santé. 485 sociétés françaises et étrangères partenaires de l'Inserm, entreprises pharmaceutiques, de biotechnologies ou de technologies médicales collaborent avec les laboratoires de l'Institut au travers plus de 1000 contrats de collaboration de recherche et de transferts de technologies. L'Inserm détenait en 2005 un portefeuille de 589 familles de brevets.



Association
pour la Recherche
sur le Cancer

Reconnue d'utilité publique

L'ARC, un catalyseur de la recherche sur le micro-environnement tumoral via le réseau ARECA

Au sein des organismes caritatifs, l'ARC est la principale association dont la finalité est la recherche sur le cancer. Elle ne reçoit aucune subvention publique, tous les fonds qu'elle perçoit proviennent exclusivement de la générosité de donateurs privés à travers toute la France.

Créé en janvier 2001, le Pôle d'Etude du micro-environnement tumoral est basé à Paris et est coordonné par le Pr Wolf-Hervé Fridman. Il rassemble plus de 100 personnes. Au total, une vingtaine d'équipes collaborent ensemble pour mener 13 projets de recherche. Ce pôle s'inscrit au cœur de la vocation du réseau ARECA : accélérer les recherches en cancérologie et répondre aux nouveaux besoins qu'elles génèrent. Travaillant aux Cordeliers et dans des hôpitaux associés l'Hôpital Européen Georges Pompidou, l'Hôtel Dieu, la Pitié Salpêtrière et Tenon, ce pôle rassemble des chirurgiens médecins anatomopathologistes, immunologistes et informaticiens.

Le financement total du Pôle atteint plus de 2,3 millions d'euros.

Des équipes fédérées autour d'un objectif : le contrôle de la progression tumorale

C'est ce maillage de compétences qui a permis d'analyser une très grande série de tumeurs et de patients. Plus de 1000 cancers du côlon ont été collectés sur une période de 20 ans, ils ont été étudiés, analysés au cours des trois dernières années. Cette très importante masse d'informations a permis de valider le rôle très important du système immunitaire dans la progression tumorale.

La réaction immunitaire au site de la tumeur constitue aujourd'hui un marqueur déterminant dans le pronostic et dans le contrôle de cette progression.

Un facteur de réussite : la souplesse du financement

Wolf-Hervé Fridman, directeur de l'unité Inserm 255 implantée au sein de l'Institut Fédératif de Recherche 58 qu'il dirige également, ces structures implantées sur le site des Cordeliers, est par les fonctions qu'il exerce en mesure de souligner l'importance du financement des travaux de recherche en France et rappelle le risque dans lequel peuvent se trouver des laboratoires de recherche ne pouvant bénéficier de financement souple et adapté à leur problématique.

Jacques Raynaud, Président de l'ARC, salue cette opération exemplaire qui constitue la parfaite illustration d'une collaboration fructueuse entre le secteur privé et le secteur public dans un seul et même objectif : faire avancer la recherche sur le cancer.

Le Centre des Cordeliers : recherche multidisciplinaire et enseignement supérieur

Le Centre de Recherche des Cordeliers se trouve au cœur du pôle académique de Paris. Il associe un centre d'enseignement supérieur, de recherche académique multidisciplinaire et industrielle dans lequel travaillent environ cinq cents personnes, soit douze unités Inserm, deux unités CNRS et un groupe industriel.

L'Institut de Recherche des Cordeliers, sous la tutelle des Universités de Paris 6 et Paris 5, de l'Inserm et du CNRS, s'est donc développé autour de trois pôles; Immunologie, Nutrition et Physiologie rénale et d'un axe transversal de Physiologie du développement et différenciation.

Certaines des équipes sont fortement impliquées dans la recherche clinique et les recherches des laboratoires fondamentaux se font en étroite collaboration avec celles du laboratoire de recherche industrielle d'immunothérapie des cancers (IDM).