

Paris, le 10 Juin 2010

Communiqué de presse

La Recherche française mise à l'honneur.

Le grand prix international, « William B. Coley Award », sera attribué le 16 Juin 2010 à deux chercheurs français, Jérôme Galon et Wolf-Hervé Fridman, et à un chercheur japonais Ohtani Haruo, pour leur travaux sur le rôle majeur de la réponse immunitaire, en particulier des lymphocytes T, dans la défense contre les cancers.

Le Dr. Jérôme Galon est Directeur de Recherche à l'Inserm et directeur du laboratoire d'Immunologie et Cancérologie Intégratives du Centre de Recherche des Cordeliers (UMR-S Inserm, Université Paris Descartes, Université Pierre et Marie Curie) dirigé par le Pr. Wolf-Hervé Fridman, Professeur de l'Université Paris Descartes. Ces deux chercheurs, en relation étroite avec le Pr. Franck Pagès (Hôpital Européen Georges Pompidou), ont démontré la corrélation entre une forte concentration de lymphocytes T cytotoxiques et mémoires sur le site de la tumeur et une moindre fréquence de récurrences du cancer colorectal ainsi qu'une survie prolongée des malades.

Le prix William B. Coley récompense les plus grands scientifiques internationaux dans les domaines de l'immunologie fondamentale et de l'immunologie des cancers. Leurs travaux ont approfondi les connaissances du système immunitaire, du cancer et d'autres pathologies permettant le développement de nouveaux traitements.

Le Cancer Research Institute (CRI) qui décerne ce prix est une organisation de renommée mondiale dont le comité scientifique est composé de prix Nobel et de 29 membres de l'Académie des Sciences des Etats Unis.

Chaque année, on dénombre en France plus de 39 000 nouveaux cas de cancer colorectal et 17 000 décès dus à ce cancer. Dans ce contexte, tous les domaines de recherche apparaissent comme majeurs : dépistage, traitement mais aussi prédiction de l'évolution clinique des patients.

Les patients diagnostiqués à des stades précoces de la maladie (appelés stades I et II) représentent la majorité des malades atteints de cancers colorectaux. La détection de ces cancers à des stades précoces devrait encore augmenter avec le développement du dépistage organisé à partir de 50 ans. Plus la maladie est dépistée tôt (stades précoces), meilleur en est le pronostic. Cependant, 20 à 25 % des patients vont récidiver de leur cancer. Aucun marqueur performant n'existe à ce jour pour identifier ces patients à risque de récurrence.

En 2005, les travaux des chercheurs publiés dans la revue « *The New England Journal of Medicine* » ont montré le rôle prépondérant joué par une population de

lymphocytes T effecteur-mémoires au niveau du site de la tumeur pour contrôler des événements d'invasions précoces aboutissant à l'apparition de métastases.

En 2006, leurs travaux publiés dans la revue scientifique « *Science* » ont montré que la prise en compte de la nature, de la densité et de l'organisation spatiale des cellules immunitaires dans les tumeurs fournit un élément pronostic de premier ordre à tous les stades de la maladie. Ainsi, les analyses statistiques 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. Enfin en 2009, leur étude publiée dans la revue scientifique « *Journal of Clinical Oncology* » démontre qu'une forte présence de cellules lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T mémoires sur le site de la tumeur est un élément prédictif de l'absence de récurrence du cancer et d'une survie prolongée des malades atteints d'un cancer colorectal de stade précoce. Ainsi, à peine 5 % des patients qui présentaient une forte densité de lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T mémoires, ont vu leur cancer récidiver et plus de 85 % de ces malades ont survécu, cinq ans après la découverte du cancer. A l'inverse ces taux passent respectivement à 75 % et 27,5 % pour les patients qui avaient une faible densité de ces lymphocytes.

Leurs travaux pourraient permettre de mieux définir les patients à haut risque de récurrence, une fois qu'ils ont été traités par chirurgie et offrent des perspectives pour limiter les récurrences grâce à des stratégies cherchant à stimuler la réponse immunitaire (on parle d'immunothérapie).

Ce qu'il faut retenir de leurs travaux :

La réaction immunitaire est un critère pronostic majeur pour les patients atteints de cancer colorectal.

- Alors que les critères actuels de pronostic des cancers colorectaux sont essentiellement fondés sur l'évaluation de l'extension de la tumeur, les travaux de Jérôme Galon, Franck Pagès et Wolf-Hervé Fridman démontrent en fait que la qualité de la réaction immunitaire dans la tumeur représente le paramètre le plus déterminant pour la survie et l'absence de récurrence des malades.

- Des cellules de l'immunité à la fois « tueuses » et dotées d'une « mémoire » parviennent en effet à combattre les cellules tumorales qui auraient échappé à l'ablation chirurgicale de la tumeur. La caractérisation de ces cellules de l'immunité au sein de la tumeur permet donc de définir le pronostic des patients à tous les stades de la maladie. Ces travaux permettent de mieux comprendre l'évolution de ces cancers et pourraient permettre de mieux identifier les patients à risque de récurrence y compris des malades souffrant d'une forme précoce de cancer colorectal, et de guider des thérapeutiques nouvelles.

- Ces résultats, mis en évidence dans les cancers colorectaux, pourraient être étendus à d'autres cancers.

Ces travaux ont reçu les soutiens financiers de l'Institut National du Cancer (INCa), de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), du cancéropôle - région Ile-de-France, d'Air France, de la Ville de Paris, de la commission Européenne (FP7-Geninca), et de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale).

Pour en savoir plus :

□ Sources

Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, Pagès F, Galon J.
Natural immunity to cancer in humans.
Curr Opin Immunol, 2010

Mlecnik B, Tosolini M, Charoentong P, Kirilovsky A, Bindea G, Berger A, Camus M, Gillard M, Bruneval P, Fridman WH, Pages F, Trajanoski Z, Galon J
Biomolecular network reconstruction identifies T cell homing factors associated with survival in colorectal cancer
Gastroenterology, 2010

The in situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in early-stage colorectal cancer patients
Pages F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman W-H, Galon J
J Clin Oncol, 2009

Galon J, Fridman WH, Pages F
The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective
Cancer Res, 2007

Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoue F, Bruneval P, Cugnenc P-H, Trajanoski Z, Fridman W-H, Pages F
Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome
Science, 2006

Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, Mlecnik B, Kirilovsky A, Nilsson M, Damotte D, Meatchi T, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Galon J.
Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer.
N Engl J Med, 2005

□ Contacts chercheurs

Jérôme Galon

Directeur du laboratoire, « Immunologie et Cancérologie Intégratives »
Directeur de Recherche Inserm
Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, Université Paris Descartes, UPMC
Email : jerome.galon@crc.jussieu.fr
Tel : 01 44 27 90 85 – 06 78 71 25 33

Wolf-Hervé Fridman

Directeur du Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, Université Paris Descartes, UPMC
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à l'Université Paris Descartes, HEGP
Email : herve.fridman@crc.jussieu.fr
Tel : 01 44 27 91 02



Jérôme Galon
Directeur de Recherche Inserm



Wolf-Hervé Fridman
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à
l'Université Paris Descartes, HEGP

□ Contacts presse

UPMC : Claire de Thoisy, claire.de_thoisy-mechin@upmc.fr
01 44 27 23 34 – 06 74 03 40 19

Centre de Recherche des Cordeliers : Chantal Crémisi, Chantal.Cremisi@crc.jussieu.fr
01 44 27 64 82