



Association
pour la Recherche
sur le Cancer

Reconnue d'utilité publique

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 22 décembre 2005

Information presse

Cancer colorectal : identification d'une nouvelle population immunitaire contrôlant l'apparition de métastases

Des résultats obtenus par l'équipe de Jérôme Galon et Franck Pagès (Unité Inserm 255 « immunologie cellulaire et clinique », dirigée par Wolf Hervé Fridman) mettent pour la première fois en évidence le rôle déterminant d'une population de cellules immunitaires récemment caractérisée, les « lymphocytes T avec une activité mémoire », pour la survie des patients et la prévention des métastases dans les cancers du côlon et du rectum.

Cette étude, publiée dans la revue *The New England Journal of Medicine* datée du 22 décembre 2005, devrait permettre une amélioration de l'évaluation du pronostic des patients et ouvre une nouvelle piste de traitement : prévenir l'apparition de métastases par une modulation spécifique de la réponse immunitaire.

Afin de mieux analyser la composante immunitaire de l'environnement tumoral, Jérôme Galon, Franck Pagès et leur équipe, ont développé un réseau de recherche multidisciplinaire (cliniciens, chercheurs en Immuno-Cancérologie, bioinformaticiens) et mis en place des technologies nouvelles permettant l'évaluation sur une large échelle, de la réponse immunitaire présente dans la tumeur. Une base de données cliniques et expérimentales intégrant l'ensemble des informations sur ces cancers vient compléter la série d'outils grâce auxquels ces chercheurs ont mis en lumière :

- le type de cellules immunitaires infiltrant les cancers du côlon et du rectum ;
- le rôle de ces cellules immunitaires dans la prévention des métastases ;
- l'importance de ces cellules immunitaires pour prévenir les rechutes et prolonger la survie.

Le processus métastatique précoce est notamment identifié par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins (VE), lymphatiques (LI) ou le long des gaines de nerfs (PI), au sein de la tumeur.

Ces chercheurs ont commencé par se demander si ces signes précoces de métastases constituaient un élément de gravité supplémentaire, et indépendant des facteurs cliniques habituellement pris en compte pour établir un pronostic. Pour ce faire, ils ont analysé des tumeurs du côlon et du rectum prélevées chez 959 patients, et corrélé les résultats avec la récurrence et la survie de ces patients. L'équipe de chercheurs a ainsi démontré que ces signes précoces de métastases aboutissaient à une mortalité accrue.

Pour étudier l'influence de l'environnement immunitaire sur l'évolution du cancer, les chercheurs ont analysé ces tumeurs du côlon et du rectum grâce à des lames histologiques. Ils ont montré que lorsque la concentration de cellules du système immunitaire est forte dans les tumeurs, celles-ci ne présentent pas de signes précoces de métastases. Pour conforter cette observation et analyser plus en profondeur la nature de la réponse immunitaire dans la

tumeur, les chercheurs de l'Unité Inserm 255 ont évalué l'expression d'un grand nombre de gènes de l'immunité à partir de tumeurs congelées. Cette analyse a confirmé le lien existant entre l'absence de signes précoces de métastases et une réaction immunitaire particulière faisant intervenir un groupe de lymphocytes tueurs.

Les chercheurs ont pu caractériser ces lymphocytes, en analysant de façon exhaustive les cellules immunitaires des tumeurs, immédiatement après la chirurgie. La combinaison de marqueurs mis en évidence identifiait une population de lymphocytes récemment caractérisée ; les lymphocytes tueurs avec une activité mémoire. Ces données ont été pleinement confirmées sur 415 cancers du côlon et du rectum par une technologie à large échelle ; les Tissu-MicroArrays.

Ainsi, cette première étude à large échelle des populations immunitaires intra-tumorales chez l'homme, met en lumière la forte association entre la présence de lymphocytes T avec une activité mémoire et l'évolution du cancer. Ces travaux, qui améliorent la compréhension de l'évolution des cancers, apportent un nouvel élément déterminant pour la prévention des métastases et la survie des patients.

A plus long terme, Jérôme Galon et Franck Pagès estiment qu'il pourrait s'agir d'une nouvelle piste de traitement de ces cancers. S'ils réussissent à augmenter le nombre de lymphocytes T avec une activité mémoire, ces chercheurs espèrent ralentir, voire abroger, l'apparition de métastases.

Le programme de recherche conduit par l'équipe de Wolf-Hervé Fridman est le fruit d'une collaboration entre chercheurs immunologistes, médecins, chirurgiens, anatomo-pathologistes, bio-informaticiens... Il a pu se réaliser grâce à une initiative originale et innovante de l'ARC : la création en 2000 d'un réseau national de recherche en cancérologie nommé ARECA (Alliance des REcherches sur le CAncer), qui permet de rassembler des compétences très diverses et de bénéficier des moyens indispensables aux programmes de recherche.

Ce travail est accompli par une unité Inserm, située au cœur du centre de recherche des Cordeliers, et cela grâce au soutien des donateurs de l'ARC.

La très grande richesse et spécificité du Centre de Recherche des Cordeliers est de disposer sur un même site d'une recherche fondamentale de qualité en liens étroits avec la clinique, l'industrie, l'enseignement supérieur et d'avoir à sa disposition de puissants outils technologiques très modernes.

> Pour en savoir plus :

Source :

Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer

Franck Pagès, Anne Berger, Mathieu Camus, Fatima Sanchez-Cabo, Anne Costes, Robert Molitor, Bernhard Mlecnik, Amos Kirilovsky, Malin Nilsson, Diane Damotte, Tchao Meatchi, Patrick Bruneval, Paul-Henri Cugnenc, Zlatko Trajanoski, Wolf-Herman Fridman, Jérôme Galon
Unité Inserm 255 (F.P., M.C., A.C., A.K., M.N., W.H.F., J.G.), University Paris-Descartes, Faculté de Médecine; AP-HP, Cordeliers Biomedical Research Center, University Paris-VI, Paris, France, and the Laboratory of Immunology (F.P., W.H.F.), the department of General and Digestive Surgery (A.B., P.H.C.), the department of Pathology (D.D., T.M., P.B.), Georges Pompidou European Hospital, Paris, France. The Institute for Genomics and Bioinformatics (F.S.C., R.M., B.M., Z.T.), Graz University of Technology, Graz, Austria.

The New England Journal of Medicine, 22 décembre 2005

Contacts chercheurs :

Jérôme Galon, Tél :01 53 10 04 10, Mail : jerome.galon@u255.bhdc.jussieu.fr

Franck Pagès, Tél 01 56 09 39 46: Mail : Franck.PAGES@hop.egp.ap-hop-paris.fr

Wolf-Hervé Fridman, Tél 01 53 10 04 02: Mail : Herve.Fridman@u255.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 548 millions d'Euros en 2004, 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 (chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires...).

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 360 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 2004 un portefeuille de 590 familles de brevets (+ 57% par rapport à 1999).

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).

Contacts presse:

Chantal Crémisi (Les Cordeliers) Tél 01 42 34 68 32 (Fax..68 88) Chantal.Cremisi@ifr58.bhdc.jussieu.fr

Valérie Istace (L'ARC) Tél 01 45 59 59 93 vistace@arc.asso.fr

Séverine Ciancia (Inserm) Tél 01 44 23 60 86 presse@tolbiac.inserm.fr