

**ATTENTION : INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU mercredi 15 janvier 2019 à 19 : 00 (heure de Paris)**

Paris, le 14 janvier 2020

## **Information presse**

---

### **Les lymphocytes B : de nouveaux alliés pour le traitement des sarcomes par immunothérapie ?**

**Comment améliorer et mieux personnaliser les traitements des sarcomes des tissus mous, ces cancers agressifs et particulièrement résistants ? Une équipe internationale dirigée par Wolf Hervé Fridman et regroupant des chercheurs de l'Inserm, de Sorbonne Université et d'Université de Paris au Centre de recherche des Cordeliers, en collaboration avec la Ligue nationale contre le cancer et l'Institut Bergonié, montre que les lymphocytes T ne seraient pas les seules cellules immunitaires permettant de prédire la réponse des patients à l'immunothérapie, et que les lymphocytes B joueraient également un rôle important. Ces résultats à paraître dans [Nature](#) ouvrent la voie à la personnalisation des traitements pour les patients atteints de sarcomes des tissus mous.**

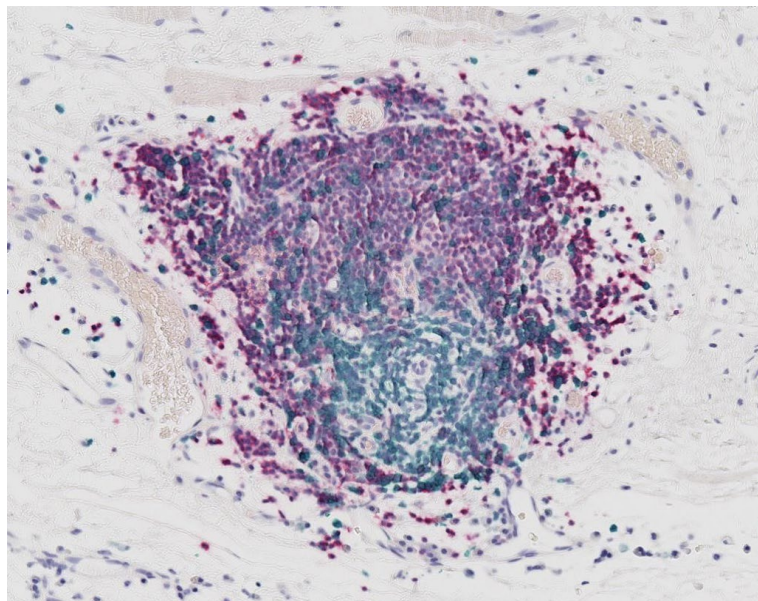
Les sarcomes des tissus mous sont un groupe hétérogène de cancers agressifs et résistants à la chimiothérapie qui touchent les tissus mous de l'organisme (graisse, muscles, tissus fibreux, vaisseaux sanguins et lymphatiques, nerfs...). Dans les essais cliniques actuels, seuls 15 % des patients répondent à l'immunothérapie, ce qui pose la question de l'exposition inutile des autres patients à la toxicité de ces traitements. Identifier des marqueurs prédisant la réponse à l'immunothérapie est donc un enjeu primordial. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, cette stratégie se focalisait essentiellement sur les lymphocytes T, les cellules immunitaires capables de reconnaître les cellules infectées, cancéreuses ou étrangères à l'organisme.

À travers des travaux publiés dans la revue *Nature*, une équipe de recherche menée par Wolf Hervé Fridman et regroupant des chercheurs de l'Inserm, de Sorbonne Université et d'Université de Paris au Centre de recherche des Cordeliers, en collaboration avec l'équipe Carte d'identité des tumeurs de la Ligue nationale contre le cancer, l'Institut Bergonié, et des équipes américaines et taiwanaises, s'est penchée sur la question de l'identification d'autres marqueurs potentiels.

Les chercheurs ont analysé 608 tumeurs, qu'ils ont classées en trois groupes suivant

la composition de leur microenvironnement tumoral<sup>1</sup> : les tumeurs immunologiquement pauvres (pauvres en cellules immunitaires et peu vascularisées), les tumeurs fortement vascularisées et enfin les tumeurs immunologiquement riches. Ces dernières présentent des agrégats de différents types cellulaires riches en lymphocytes B, les cellules immunitaires responsables de la production d'anticorps. Ces agrégats sont appelés structures lymphoïdes tertiaires. Les chercheurs ont observé qu'une réponse immunitaire antitumorale s'initiait en leur sein, montrant par-là que les lymphocytes B pourraient jouer un rôle antitumoral.

De plus, dans un essai clinique de phase 2, les patients présentant des tumeurs immunologiquement riches ont montré un taux de réponse élevé (50 %) à une immunothérapie : le pembrolizumab. Ces patients avaient en outre un taux de survie plus élevé que ceux présentant des tumeurs immunologiquement pauvres ou fortement vascularisées.



Les structures lymphoïdes tertiaires sont des agrégats cellulaires riches en lymphocytes B (violet) trouvés à proximité des tumeurs. C'est là que la réponse immunitaire antitumorale est initiée.  
©Antoine Bougouin/Centre de recherche des Cordeliers/Inserm, Sorbonne Université, Université de Paris

Une seconde étude d'une équipe américaine, cosignée par l'équipe de Wolf Hervé Fridman au Centre de recherche des Cordeliers (Inserm/Sorbonne Université/Université de Paris) et publiée en parallèle dans *Nature*, a permis d'étendre ces observations au mélanome et au cancer du rein.

Les résultats de ces études montrent qu'en plus des lymphocytes T habituellement étudiés, les lymphocytes B seraient essentiels dans la réponse à l'immunothérapie pour certains cancers. Ils apportent un nouvel espoir pour le traitement des sarcomes des tissus mous, cancers particulièrement résistants aux thérapies classiques. De

---

<sup>1</sup> Le microenvironnement tumoral correspond aux éléments biologiques entourant la tumeur (vaisseaux sanguins, cellules immunitaires, types variés de cellules, molécules de signalisation, matrice extracellulaire...) et avec lesquels elle interagit.

plus, dans un objectif de médecine personnalisée, ces résultats pourraient aider à guider la prise de décision clinique et le traitement des patients grâce à un simple test permettant d'identifier ceux ayant des tumeurs immunologiquement riches.

Sur la base de ces résultats, un premier essai clinique français coordonné par Antoine Italiano (Institut Bergonié, Université de Bordeaux), co-auteur du premier article, et incluant des patients présentant des tumeurs immunologiquement riches est actuellement en cours au sein du Groupe Sarcome Français.

## Sources

### **B cells are associated with sarcoma survival and immunotherapy response, Nature in press.**

F. Petitprez<sup>1,2,3,4</sup>, A. de Reyniès<sup>4,\*</sup>, E. Z. Keung<sup>5,\*</sup>, T.W. Chen<sup>6,7,8,9</sup>, C.M. Sun<sup>1,2,3</sup>, J. Calderaro<sup>1,10,11</sup>, Y.M. Jeng<sup>9,12</sup>, L.P. Hsiao<sup>7</sup>, L. Lacroix<sup>1,2,3</sup>, A. Bougoüin<sup>1,2,3</sup>, M. Moreira<sup>1,2,3</sup>, G. Lacroix<sup>1,2,3</sup>, I. Nataro<sup>1,2,3</sup>, J. Adam<sup>13</sup>, C. Lucchesi<sup>14,15</sup>, Y. Laizet<sup>14,15</sup>, M. Toulmonde<sup>14,16</sup>, M. A. Burgess<sup>17</sup>, V. Bolejack<sup>18</sup>, D. Reinke<sup>19</sup>, K. M. Wani<sup>20</sup>, W.L. Wang<sup>20</sup>, A. J. Lazar<sup>20,21</sup>, C. L. Roland<sup>5</sup>, J. A. Wargo<sup>5,21</sup>, A. Italiano<sup>14,16,22</sup>, C. Sautès-Fridman<sup>1,2,3</sup>, H. A. Tawbi<sup>23,‡</sup> and W.H. Fridman<sup>1,2,3,‡</sup>.

<sup>1</sup> Inserm, UMR\_S 1138, Cordeliers Research Center, Team Cancer, immune control and escape, Paris, France

<sup>2</sup> Université de Paris, Sorbonne Paris Cite, UMR\_S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

<sup>3</sup> Sorbonne University, UMR\_S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

<sup>4</sup> Programme Cartes d'Identité des Tumeurs, Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, France

<sup>5</sup> Department of Surgical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

<sup>6</sup> Graduate Institute of Oncology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

<sup>7</sup> Department of Oncology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>8</sup> National Taiwan University Cancer Center, Taipei, Taiwan

<sup>9</sup> Centers of Genomic and Precision Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

<sup>10</sup> Département de Pathologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Créteil, France

<sup>11</sup> Inserm U955, Equipe 18, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil, France

<sup>12</sup> Department of Pathology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

<sup>13</sup> Department of Biology and Pathology, Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>14</sup> Inserm U1218, Institut Bergonié, F-33000, Bordeaux, France

<sup>15</sup> Bioinformatics Unit, Institut Bergonié, F-33000 Bordeaux, France

<sup>16</sup> Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, F-33000 Bordeaux, France

<sup>17</sup> Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

<sup>18</sup> Cancer Research and Biostatistics, Seattle, WA, USA.

<sup>19</sup> Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration, Ann Arbor, MI, USA.

<sup>20</sup> Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

<sup>21</sup> Department of Genomic Medicine The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

<sup>22</sup> University of Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>23</sup> Department of Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

\* Equal contribution

‡ Corresponding authors

**B-cells and tertiary lymphoid structures contribute to immune checkpoint blockade response, Nature in press.**

Beth A. Helmink<sup>1\*</sup>, MD PhD; Sangeetha M. Reddy<sup>2\*</sup>, MD MSci; Jianjun Gao<sup>3</sup>, MD PhD\*; Shaojun Zhang<sup>4\*</sup>, PhD.; Rafet Basar<sup>5</sup>, MD PhD; Rohit Thakur<sup>1</sup>, PhD; Keren Yizhak<sup>6</sup>, PhD; Moshe Sade-Feldman<sup>6,7</sup>, PhD; Jorge Blando<sup>8</sup>, DVM; Guangchun Han<sup>4</sup>; Vancheswaran Gopalakrishnan<sup>1</sup>, PhD; Yuanxin Xi<sup>10</sup>, PhD; Hao Zhao<sup>8</sup>, PhD; Wenbin Liu<sup>8</sup>; Valerie LeBleu<sup>9</sup>, PhD; Fernanda G. Kugeratsk<sup>9</sup>, PhD; Hussein A. Tawbi<sup>11</sup>, MD PhD; Rodabe N. Amaria<sup>11</sup>, MD; Sapna Patel<sup>11</sup>, MD; Michael A. Davies<sup>11</sup>, MD PhD; Patrick Hwu<sup>11</sup>, MD; Jeffrey E. Lee<sup>1</sup>, MD; Jeffrey E. Gershenwald<sup>1</sup>, MD; Anthony Lucci<sup>1</sup>, MD; Reetakshi Arora<sup>4</sup>, PhD; Scott Woodman<sup>11</sup>, MD PhD; Emily Z. Keung<sup>1</sup>, MD; Pierre-Olivier Gaudreau<sup>1</sup>, MD; Alexandre Reuben<sup>12</sup>, PhD; Christine N. Spencer<sup>13</sup>, PhD; Alex P. Cogdill<sup>1</sup>, MEng; Elizabeth M. Burton<sup>1</sup>, MBA; Lauren E. Haydu<sup>1</sup>, PhD; Alexander J. Lazar<sup>4,14,15</sup>, MD PhD; Roberta Zapassodi<sup>16</sup>, PhD; Courtney W. Hudgens<sup>14</sup>, BS; Deborah A. Ledesma<sup>14</sup>, PhD; SuFey Ong<sup>17</sup>, PhD; Michael Bailey<sup>17</sup>, PhD; Sarah Warren, PhD; Disha Rao<sup>17</sup>, MS; Oscar Krijgsman<sup>18</sup>, PhD; Elisa A. Rozeman<sup>18</sup>, MD; Daniel Peeper<sup>18</sup>, PhD; Christian U. Blank<sup>18</sup>, MD PhD; Ton N. Schumacher<sup>18</sup>, PhD; Lisa H. Butterfield<sup>19</sup>, PhD; Raghu Kalluri<sup>9</sup>, MD PhD; James Allison<sup>8</sup>, PhD; Florent Petitprez, PhD<sup>20,21,22</sup>; Wolf Herman Fridman, MD PhD<sup>20,21</sup>; Catherine Sautes-Fridman, PhD<sup>20,21</sup>; Nir Hacohen<sup>6,8</sup>, PhD; MD PhD; Katayoun Rezvani<sup>5,#</sup>, MD PhD; Michael T. Tetzlaff<sup>14,15,#</sup>, Padmanee Sharma<sup>3,8,#</sup>, MD PhD; Linghua Wang<sup>4,#</sup>, PhD; Jennifer A. Wargo<sup>1,4,#</sup>, MD MSc.

<sup>1</sup> Department of Surgical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>2</sup> Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>3</sup> Department of Genitourinary Cancers, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>4</sup> Department of Genomic Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>5</sup> Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>6</sup> Department of Medicine, Massachusetts General Hospital Cancer Center

<sup>7</sup> Broad Institute of the Massachusetts Institute of Technology

<sup>8</sup> Department of Immunology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>9</sup> Department of Cancer Biology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>10</sup> Department of Bioinformatics and Computational Biology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>11</sup> Department of Melanoma Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>12</sup> Department of Thoracic / Head and Neck Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>13</sup> Parker Institute for Cancer Immunotherapy

<sup>14</sup> Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>15</sup> Department of Translational and Molecular Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<sup>16</sup> Immunology Program, Sloan Ketterin Institute, Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

<sup>17</sup> Nanostring Technologies, Seattle, WA

<sup>18</sup> Division of Molecular Oncology and Immunology, The Netherlands Cancer Institute

<sup>19</sup> Departments of Medicine, Surgery, Immunology and Clinical and Translational Science, University of Pittsburgh

<sup>20</sup> INSERM, UMR\_S 1138, Cordeliers Research Center, Team Cancer, immune control and escape, Paris, France

<sup>21</sup> University Paris Descartes Paris 5, Sorbonne Paris Cite, UMR\_S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

<sup>22</sup> Programme Cartes d'Identité des Tumeurs, Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, France

\*Contributed equally

# Shared senior authorship

**Nature :** <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1922-8>

### **Contact chercheur**

Wolf Hervé Fridman  
Unité Inserm 1138 Centre de recherche des Cordeliers  
Tél : + 33 (0)6 89 98 22 65  
[herve.fridman@crc.jussieu.fr](mailto:herve.fridman@crc.jussieu.fr)

### **Contact presse**

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)