Le rôle capital de la flore intestinale dans le succès d'une immunothérapie vient d'être dévoilé dans une étude parue dans la revue Science. Des bactéries intestinales capables d'améliorer la réponse thérapeutique de ce médicament et de diminuer un effet secondaire régulièrement rencontré avec ce traitement, une « colite inflammatoire », ont été identifiées.

Ces travaux de recherche sous-tendent que l'efficacité des immunothérapies en oncologie pourrait à l'avenir être dictée notamment par la composition de la flore intestinale des patients. Les chercheurs espèrent d'une part, pouvoir élaborer un test prédictif de réponse à ces traitements par des analyses de la flore intestinale. D'autre part, pouvoir proposer aux patients qui le nécessitent la possibilité de reconstituer une flore qui restaurera l'effet antitumoral de l'immunothérapie.

Ces travaux de recherche ont été menés conjointement par des chercheurs français de Gustave Roussy, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur, de l'AP-HP et de l'Université Paris-Sud, en collaboration avec une équipe de l'INRA et principalement soutenu financièrement par la Fondation ARC pour la Recherche contre le Cancer.

« *Certaines bactéries naturellement présentes dans la flore intestinale sont en train de devenir des piliers du succès d'une immunothérapie en oncologie clinique.* » commente le Pr Laurence Zitvogel, directrice du laboratoire Immunologie des tumeurs et immunothérapie contre le cancer (Inserm/ Gustave Roussy/ Université Paris-Sud) et dernier auteur de la publication.

Le rôle de deux bactéries de la flore intestinale dans l'amélioration de ces effets secondaires et dans l'augmentation de l'efficacité d'une immunothérapie par anticorps anti-CTLA4 (Ipilimumab) vient d'être démontré par l'équipe du Pr Laurence Zitvogel, secondée par les équipes du Dr Mathias Chamaillard de l'Institut Pasteur de Lille, du Dr Ivo Gomperts Boneca de l'Institut Pasteur de Paris et du Dr Patricia Lepage de l'INRA.

Les chercheurs ont montré que lorsque la flore intestinale était dépourvue des deux bactéries identifiées, soit chez des souris sans germe soit après traitement antibiotique à large spectre et traitées avec l'Ipilimumab, le médicament n'était plus efficace contre la tumeur. La colonisation de la flore intestinale par l'une ou l'autre de ces bactéries est nécessaire et suffisante pour restaurer l'effet de l'anticorps monoclonal et améliorer la symptomatologie de la colite inflammatoire chez ces souris.

La pertinence de ces informations a aussi été recherchée chez l'homme avec succès. Les équipes du Pr Caroline Robert, Chef du service de dermatologie à Gustave Roussy et du Pr Franck Carbonnel, Chef du service de gastro-entérologie à l'hôpital Bicêtre, AP-HP, ont débuté un essai clinique afin de démontrer la pertinence de ces informations chez des patients souffrant de mélanome.

Ainsi, l'analyse de la flore intestinale de patients souffrant d'un mélanome métastatique après traitement à l'Ipilimumab a permis de montrer l'importance de ces bactéries immunogènes dans la sensibilité au traitement et la diminution tumorale. Ces résultats suggèrent l'intérêt de considérer les bactéries immunogènes comme des traitements adjuvants en oncologie.

« *En parallèle de nos travaux, une équipe américaine est arrivée aux mêmes conclusions sur le rôle d'autres bactéries dans l'efficacité de l'anticorps anti-PD1, le nivolumab* » ajoute le Pr Laurence Zitvogel qui précise que ces travaux montrent que le microbiote dicte la réponse thérapeutique ce qui ouvre des perspectives intéressantes de traitement. Ainsi, on pourrait

proposer à des patients dont la flore intestinale est peu favorable, une composition bactérienne compensatrice soit par des prébiotiques soit par des bactéries immunogènes issues de la flore intestinale soit par une transplantation fécale. Mais il existe actuellement en France un flou réglementaire quant à la transformation des flores intestinales en médicaments qui pourraient devenir des adjuvants thérapeutiques en oncologie avec l'aide des législateurs et des agences règlementaires.

// **A propos de l'immunothérapie**

Les immunothérapies ont permis une révolution thérapeutique en cancérologie. Elles permettent non seulement de réduire la taille des tumeurs mais aussi, et pour la première fois, de prolonger notablement la survie des malades voire de les guérir de cancers métastatiques ou localement avancés. Ces nouvelles immunothérapies, des anticorps monoclonaux (anti-CTLA4 ou anti-PD1), permettent de réveiller le système immunitaire du patient. Cependant, 20% des patients sous un traitement anti-CTLA4 voient apparaitre des effets secondaires auto-immuns telle la « colite inflammatoire ».

// **A propos de la flore intestinale**

La flore intestinale ou microbiote intestinal est composé de 100 000 milliards de bactéries. Celles-ci colonisent l'intestin dès la naissance et participent à la maturation des défenses immunitaires. Chaque individu est doté d'un microbiote qui lui est propre. La composition de cette flore est dictée par des facteurs génétiques, nutritionnels et environnementaux. Certaines bactéries peuvent favoriser la survenue de maladies, au contraire d'autres qui ont un effet protecteur.

Source :

Article publié dans la revue Science - http://dx.doi.org/10.1126/science.aac4255

Disponible pour les journalistes sur demande par mail à scipak@aaas.org avant la levée de l'embargo

Anticancer immunotherapy by CTLA4 blockade relies on the gut microbiota

Marie Vétizou[1,2,3], Jonathan M. Pitt[1,2,3], Romain Daillère[1,2,3], Patricia Lepage[5], Nadine Waldschmitt[13], Caroline Flament[1,2,4], Sylvie Rusakiewicz[1,2,4], Bertrand Routy[1,2,3], Maria P. Roberti[1,2,4], Connie PM. Duong[1,2,4], Vichnou Poirier-Colame[1,2], Antoine Roux[1,2,19], Sonia Becharef[1,2,4], Silvia Formenti

6

, Encouse Golden
6

, Sascha Cording
7

, Gerard Eberl
7

, Andreas Schlitzer
8

, Florent Ginhoux
8

, Sridhar Mani
12

, Takahiro Yamazaki
1,2

, Nicolas Jacquelot
1,2,3

, David P. Enot
1,10

, Marion Bérard
23

, Jérôme Nigou
14,15

, Paule Opolon
1

, Alexander Eggermont
1,2,16

, Paul-Louis Woerther
17

, Elisabeth Chachaty
17

, Nathalie Chaput
1,26

, Caroline Robert
1,16,24

, Christina Matteus
1,16

, Guido Kroemer
9,10,11,18,19

, Didier Raoult
20

, Ivo Gomperts Boneca
21,22†

, Franck Carbonnel
3,25†

, Mathias Chamaillard

13†

, and Laurence Zitvogel
1,2,3, 4

*

[1] Institut de Cancérologie Gustave Roussy Cancer Campus (GRCC), 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France.

[2] Institut National de la Santé Et de la Recherche Medicale (INSERM) U1015, GRCC, Villejuif, France.

[3] University of Paris Sud XI, Kremlin Bicêtre, France.

[4] Center of Clinical Investigations in Biotherapies of Cancer (CICBT) 1428, Villejuif, France.

[5] Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Micalis-UMR1319, 78360 Jouy-en-Josas, France.

[6] Department of Radiation Oncology, New York University, New York, NY, USA.

[7] Microenvironment & Immunity Unit, Institut Pasteur, Paris, France.

*[8] Singapore Immunology Network (SIgN), Agency for Science, Technology and Research (A*STAR), Singapore;*

[9] INSERM U848, Villejuif, France.

[10] Metabolomics Platform, GRCC, Villejuif, France.

[11] Equipe 11 labellisée Ligue contre le Cancer, Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM U 1138, Paris, France.

[12] Departments of Genetics and Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA.

[13] Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 – UMR 8204 – CIIL - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, F-59000 Lille, France.

[14] Centre National de la Recherche Scientifique, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS), Toulouse, France.

[15] Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, IPBS, F-31077 Toulouse, France.

[16] Department of Medical Oncology, IGR, Villejuif, France.

[17] Service de microbiologie, GRCC, Villejuif, France.

[18] Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France.

[19] Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

[20] Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France.

[21] Institut Pasteur, Unit Biology and Genetics of the bacterial Cell Wall, Paris, France.

[22] INSERM, Equipe Avenir, Paris, France.

[23] Animalerie Centrale, Institut Pasteur, Paris, France.

[24] Institut National de la Santé Et de la Recherche Medicale (INSERM) U981, GRCC, Villejuif, France.

[25] Gastroenterology department Hôpital Bicêtre APHP, Paris, France

[26] Laboratory of immunomonitoring in oncology (L.I.O), UMS 3655 CNRS / US 23 INSERM, GRCC, Villejuif, France.