

Cancer : quand le microbiote booste l'immunothérapie

Stéphanie Lavaud

|13 novembre 2015

Villejuif, France – Le rôle de deux bactéries de la flore intestinale dans l'augmentation de l'efficacité d'une immunothérapie par anticorps anti-CTLA4 (ipilimumab) ainsi que dans la réduction de ses effets secondaires, 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 [1]. Coïncidence : une équipe américaine arrive à une conclusion similaire quant à l'intérêt du microbiote pour booster l'activité anti-tumorale des immunothérapies anti PD-1 / anti PD-L1 [2]. Deux études qui ouvrent des pistes inédites sur le caractère prédictif de la réponse à ces nouveaux traitements et le rôle d'adjuvant du microbiote.

« *Certaines bactéries naturellement présentes dans la flore intestinale sont en train de devenir des piliers du succès d'une immunothérapie en oncologie clinique* » considère 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 [3].

Pourquoi s'intéresser au microbiote en oncologie ?

L'ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) est le premier traitement approuvé à la fois par la FDA et l'[EMA](#) (depuis 2011) à avoir fait la preuve de l'amélioration de la survie globale des patients souffrant d'un mélanome métastatique. Néanmoins, le blocage des CTLA4 par l'ipilimumab s'accompagne d'effets secondaires, principalement intestinaux. On sait, par ailleurs, que les patients traités par ipilimumab développent des anticorps dirigés contre certains composants de la flore intestinale. Ces deux observations, auxquelles s'ajoutent la variabilité de la réponse inter-individuelle à l'immunothérapie et le rôle joué par le microbiote dans l'immunité, expliquent l'intérêt des chercheurs pour la flore intestinale. « Dans cette étude (à l'inverse de l'essai américain), c'est en partant de la toxicité du traitement anticancéreux que l'on a abouti à la découverte de la modulation de l'efficacité » explique à Medscape le Dr Mathias Chamaillard (Institut Pasteur de Lille), co-signataire de l'article.

Expliquer les variations interindividuelles

Les immunothérapies, et notamment les inhibiteurs de « checkpoint » – ces anticorps monoclonaux, anti CTLA-4, anti PD-1, anti PD-L1, qui créent une brèche dans les défenses de la tumeur contre l'immunité de l'hôte et qui permettent aux lymphocytes T cytotoxiques

d'exercer leur effet anti-tumoral –confèrent des résultats inégalés en termes de survie et de réponse tumorale pour certains cancers (voir notre [dossier immunothérapie](#)).

Problème : seule une minorité de patients répond à ces nouveaux traitements. Quels sont donc les déterminants de cette réponse tumorale ?

Deux nouvelles études, l'une française, l'autre américaine, montrent que la flore intestinale – qui diffère d'un individu à l'autre – peut expliquer ces variations interindividuelles. L'étude française va un cran plus loin en démontrant que l'on peut « découpler » l'efficacité de la toxicité des traitements en « jouant » sur la population bactérienne.

Pour arriver à de telles conclusions, les chercheurs ont procédé à une très belle démonstration, étape par étape :

Première étape : Ils ont d'abord montré que l'administration régulière d'anticorps anti-CTLA4 (ipilimumab) contrôle la progression tumorale chez les souris élevée en milieu exempt de certains pathogènes (specific pathogen-free, SPF) mais non chez les souris élevées dans des conditions sans germe (germ-free, GF).

Deuxième étape : Puis, les chercheurs ont analysé les effets de différents régimes d'antibiotiques sur l'effet anti-tumoral du blocage par CTLA4. Ils ont ainsi observé qu'une combinaison d'antibiotiques à large spectre (ampicilline + colistine + streptomycine, dite ACS) compromet la réponse antitumorale de l'antiCTLA4.

« Ces résultats qui impliquent le microbiote intestinal dans l'effet anticancéreux de l'antiCTLA4 ont été confirmé dans des modèles de mélanome et de cancer du côlon » indiquent les chercheurs.

Troisième étape : Les scientifiques se sont ensuite intéressés à l'impact du microbiote intestinal sur l'incidence et la sévérité des lésions intestinales et montré que des injections intrapéritonéales de l'antiCTLA4 altéraient les villosités et la muqueuse du côlon après le blocage par les antiCTLA4 chez les souris SPF, mais beaucoup moins chez les souris du milieu GF. Des résultats qui suggèrent que l'inflammation « subclinique » de l'intestin serait dépendante du microbiote intestinal.

Quatrième étape : Le séquençage à haut débit a permis de mettre en évidence une famille de bactéries impactées par l'injection de l'anticorps antiCTLA4. Le criblage de souches en a fait ressortir deux pour lesquelles le blocage CTLA4 induisait une sous-représentation, à savoir les bactéries de type *Bacteroidales* et *Burkholderiales*. Cette diminution s'accompagnait d'une augmentation relative de *Clostridiales* dans les fécès.

Cinquième étape : Pour s'assurer de la relation de cause à effet entre la quantité des espèces bactériennes *Bacteroides* dans l'intestin grêle et l'action anticancéreuse du blocage par l'antiCTLA4, les chercheurs ont recolonisé les souris traitées par ACS et les souris a priori stériles du milieu GF avec différentes souches bactériennes (*B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *Burkholderia cepacia*, ou une combinaison de *B. fragilis* et *Burkholderia cepacia*), ce qui leur a permis de récupérer la réponse anti-tumorale à l'anti-CTLA4.

Sixième étape : Enfin, pour valider la pertinence clinique de ces résultats expérimentaux, les chercheurs se sont intéressés au microbiome intestinal de 25 patients atteints de mélanome

métastatique avant et après traitement par ipilimumab et ont défini 3 groupes de patients sur la base de la présence et l'abondance de *Bacteroides species* dans l'intestin. L'équipe a ensuite transplanté des échantillons fécaux chez des souris GF qu'ils ont secondairement traitées par un anti-CTLA4. Ils ont constaté que les souris qui avaient reçues les fécès les plus riches en *B. fragilis* étaient celles qui répondaient le mieux au traitement.

Majorer l'efficacité en réduisant la toxicité

Toute cette démonstration – qui comprend aussi des analyses pointues de la modulation du système immunitaire – montre que certaines bactéries intestinales sont capables d'améliorer la réponse thérapeutique d'une immunothérapie (ipilimumab) tout en diminuant la « colite inflammatoire », un effet secondaire intestinal régulièrement rencontré avec ce traitement et qu'il est donc possible de dissocier l'efficacité de la toxicité de l'immunothérapie en modulant la population bactérienne.

Ces résultats ouvrent également une nouvelle piste pour déterminer qui sont les patients répondeurs au traitement. Si l'on [redécouvre le rôle de l'immunité dans le cancer](#), on voit qu'il faut aussi s'intéresser à ses effecteurs et le microbiome en est un essentiel.

Prédire la réponse au traitement par immunothérapie

Ce travail novateur va se poursuivre dans trois directions :

- pouvoir élaborer un test prédictif de réponse par des analyses de la flore intestinale. « Nous avons déjà fait breveter les signatures bactériennes trouvées dans l'étude » précise le Dr Chamillard ;
- décrypter le mécanisme d'action des bactéries impliquées dans la réponse antitumorale ;
- lancer des essais cliniques qui combinerait les résultats français et américains, compte-tenu de l'efficacité de chacune des [2 immunothérapies dans le mélanome](#) (voir encadré).

En termes de traitement, on peut imaginer pouvoir proposer aux patients qui le nécessitent la possibilité de reconstituer une flore qui restaurera l'effet antitumoral de l'immunothérapie grâce à une supplémentation par des pré/probiotiques ou un produit-médicament dérivé de la bactérie activatrice du système immunitaire, indique le chercheur lillois.

Même résultat avec une autre bactérie et une autre immunothérapie

De façon surprenante en termes de simultanéité de résultats – et ce d'autant que les chercheurs n'avaient pas connaissance de leurs recherches respectives – « une équipe américaine est arrivée aux mêmes conclusions sur le rôle d'autres bactéries dans l'efficacité de l'anticorps anti-PD1, le nivolumab » a précisé le Pr Laurence Zitvogel [3]. *Science* a d'ailleurs publié leurs résultats dans un même numéro.

L'équipe de **A. Sivan** montre en effet que la flore intestinale peut moduler la réponse à une immunothérapie, ici un anticorps dirigé contre PD1/PDL1 (nivolumab, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb), dans le mélanome [2]. En introduisant la souche bactérienne *Bifidobacterium* par transplantation fécale dans un modèle murin, l'équipe américaine a

observé une stimulation de l'immunité naturelle anti-tumorale à hauteur d'une thérapie antiPDL1 et que la combinaison des deux (*Bifidobacterium* + nivolumab) inhibait quasiment entièrement la progression tumorale.

Soit un résultat qui montre, là encore, que certaines bactéries du microbiote peuvent être considérées comme un adjuvant à l'immunothérapie.

REFERENCES :

1. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R et al. [Anticancer immunotherapy by CTLA4 blockade relies on the gut microbiota](#). *Science, Published Online November 5 2015. DOI: 10.1126/science.aad1329*
2. Sivan A, Corrales L, Hubert N et al. [Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy](#). *Science, Published Online November 5 2015. DOI: 10.1126/science.aac4255*
3. IGR. [La flore intestinale en renfort](#) de l'immunothérapie en cancérologie, 06/11/2015

Liens

- [Nouveaux effets indésirables des immunothérapies du cancer](#)
- [Mélanome métastatique : quelle prise en charge en 2015?](#)
- [Immunothérapie : l'avancée la plus importante en oncologie en 2013](#)
- [L'ipilimumab est autorisé en première ligne dans le mélanome](#)
- [Mélanome : la FDA approuve la combinaison nivolumab ipilimumab](#)
- [Mélanome : l'EMA donne son feu vert au nivolumab](#)
- [A-t-on oublié le rôle de l'immunité dans le cancer ?](#)
- [Microbiote fécal: l'ANSM autorise des essais cliniques et publie des recommandations](#)
- [Microbiote et pathologies neuro/psychiatriques : que sait-on ?](#)

Citer cet article: Stéphanie Lavaud. Cancer : quand le microbiote booste l'immunothérapie. *Medscape*. 13 nov 2015.