Paris, le 7 octobre 2016

Information presse

Le microbiote intestinal à la rescousse des chimiothérapies

Deux espèces bactériennes présentes dans l'intestin boostent l'efficacité des chimiothérapies à base de cyclophosphamide en optimisant l'immunité anti-tumorale induite par ce médicament. C'est ce qu'affirment des chercheurs de l'Inserm, de Gustave Roussy, du CNRS, de l'Institut Pasteur de Lille, et des universités Paris Sud et de Lille dans un article publié le 4 octobre dans la revue *Immunity*.

Des études récentes ont montré que certains microbes intestinaux favorisent la croissance de tumeurs, tandis que d'autres contribuent à rendre plus efficaces des traitements anti-cancéreux. Il restait à identifier la nature et le mode d'action des espèces bactériennes capables d'optimiser la réponse anti-tumorale induite par la chimiothérapie.

Dans cette nouvelle étude, Mathias Chamaillard[1], Laurence Zitvogel[2] et leurs collaborateurs, ont montré que deux bactéries intestinales, *E. hirae* et *B. intestinihominis*, potentialisent ensemble les effets thérapeutiques anticancéreux du cyclophosphamide, une chimiothérapie utilisée dans le traitement de nombreux cancers.

Comment ? La chimiothérapie entraine des effets secondaires parmi lesquels une plus forte porosité de la barrière intestinale et, par voie de conséquence, le passage des bactéries constitutives du microbiote dans la circulation sanguine. Pour lutter contre ce passage anormal des bactéries dans la circulation, une réponse immunitaire se déclenche. Contre toute attente, cette réponse est bénéfique pour les patients car elle peut entraîner aussi la destruction des cellules tumorales. La tumeur est donc attaquée directement par le traitement de cyclophosphamide et indirectement par cet effet "boostant" des bactéries.

Plusieurs modèles précliniques ont permis aux chercheurs de démontrer que la réponse immunitaire anti-tumorale induite par le cyclophosphamide est optimisée après l'administration par voie orale de *E. hirae*. Un traitement par voie orale par *B. intestinihominis* a permis d'obtenir un effet similaire.

Ensuite, les chercheurs ont analysé le profil immunitaire des lymphocytes sanguins de

[1] Unité 1019 "Centre d'infection et d'immunité de Lille" (Inserm/CNRS/Université de Lille/Institut Pasteur de Lille)
[2] Unité 1015 "Immunologie des tumeurs et immunothérapie" (Inserm/Institut Gustave Roussy/Université Paris-Sud)

38 patients atteints d'un cancer du poumon ou de l'ovaire à un stade avancé et traités par chimio-immunothérapie. Ils ont découvert que la présence de lymphocytes T mémoires spécifiques de *E. hirae* et *B. intestinihominis* permet de prédire la période pendant laquelle un patient vit avec un cancer sans qu'il ne s'aggrave, pendant et après un traitement.

« L'efficacité d'un médicament anticancéreux repose sur une interaction complexe entre le microbiome du patient et sa capacité à élaborer une mémoire immunitaire efficace contre certaines bactéries du microbiote intestinal », explique l'un des principaux auteurs de l'étude, Mathias Chamaillard, Directeur de recherche Inserm. *« Ces résultats nous permettent d'envisager une meilleure efficacité de ces traitements en optimisant l'utilisation des antibiotiques, mais également par la mise en place d'une supplémentation de certaines bactéries qualifiées d'onco-microbiotiques (ou de leurs principes actifs) capables de renforcer l'efficacité des anticancéreux ».*

Les chercheurs ont prévu d'identifier, dans le cadre d'études ultérieures, les parties spécifiques des bactéries responsables du renforcement des effets du cyclophosphamide. *« Si nous arrivons à répondre à cette question, nous pourrons peut-être trouver une manière d'améliorer la survie des patients traités par cette chimiothérapie en leur administrant des médicaments dérivés de ces bactéries.»,* conclut Mathias Chamaillard.

Sources

Enterococcus hirae **and** ***Barnesiella intestinihominis*** **Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects**

Romain Daillère1,2,3, Marie Vétizou1,2,3, Nadine Waldschmitt4, Takahiro Yamazaki1,2, Christophe Isnard5,6, Vichnou Poirier-Colame1,2,3, Connie P. M. Duong1,2,7, Caroline Flament1,2,7, Patricia Lepage8, Maria Paula Roberti1,2,7, Bertrand Routy1,2,3, Nicolas Jacquelot1,2,3, Lionel Apetoh9,10,11, Sonia Becharef1,2,7, Sylvie Rusakiewicz1,2,7, Philippe Langella8, Harry Sokol8,12,13, Guido Kroemer14,15,16,17,18,19, David Enot1,15, Antoine Roux1,2,3,18, Alexander Eggermont1,3, Eric Tartour20,21, Ludger Johannes22,23,24, Paul-Louis Woerther25, Elisabeth Chachaty25, Jean-Charles Soria1,3, Benjamin Besse1,3, Encouse Golden26, Silvia Formenti26, Magdalena Plebanski27, Mutsa Madondo27, Philip Rosenstiel28, Didier Raoult29, Vincent Cattoir*5,6,30, Ivo Gomperts Boneca*31, Mathias Chamaillard*4 and Laurence Zitvogel1,2,3.

1 Institut de Cancérologie Gustave Roussy Cancer Campus (GRCC), 114 rue Edouard Vaillant, Villejuif, 94805, France ;
2 Institut National de la Santé Et de la Recherche Medicale (INSERM), U1015 and CICBT1428, GRCC, Villejuif, 94805, France
3 University of Paris-Saclay, Kremlin Bicêtre, 94270, France ;
4 University of Lille, CNRS, Inserm, CHRU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019-UMR 8204-CIIL, Centre d'Infection et d'Immunite´ de Lille, 59000 Lille, France;
5 Université de Caen Basse-Normandie, EA4655 U2RM (Équipe Antibio-Résistance), Caen, 14033, France ;
6 CHU de Caen, Service de Microbiologie, Caen, 14033, France ;
7 Center of Clinical Investigations in Biotherapies of Cancer (CICBT) 1428, Villejuif, 94805, France ;
8 Micalis Institute, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350 Jouy-en-Josas, France ;
9 Lipids, Nutrition, Cancer, INSERM, U866, Dijon, 21078, France ;
10 Department of Medicine, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, 21078, France ;
11 Department of Oncology, Centre Georges François Leclerc, Dijon, 21000, France ;
12 AVENIR Team Gut Microbiota and Immunity, ERL, INSERM U 1157/UMR 7203, Faculté de Médecine, Saint-Antoine, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris, 75012, France ;
13 Service de Gastroentérologie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, 75012, France ;
14 INSERM U848, 94805 Villejuif, France ;
15 Metabolomics Platform, Institut Gustave Roussy, Villejuif, 94805, France ;
16 Equipe 11 labellisée Ligue contre le Cancer, Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM U 1138, Paris, 75006, France ;
17 Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, 75015, France ;
18 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, 75006, France ;
19 Karolinska Institute, Department of Women's and Children's Health, Karolinska University Hospital, Stockholm, 17176, Sweden ;

20 INSERM U970, Paris Cardiovascular Research Center, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, 75015, France ;
21 Service d'immunologie biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, 75015 France ;
22 INSERM U1143, 75005 Paris, France ;
23 Institut Curie, PSL Research University, Endocytic Trafficking and Therapeutic Delivery group, Paris, 75248, France ;
24 CNRS UMR 3666, Paris, 75005, France ;
25 Service de microbiologie, GRCC, Villejuif, 94805, France ;
26 Department of Radiation Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA ;
27 Department of Immunology and Pathology, Monash University, Alfred Hospital Precinct, Melbourne, Prahran, Victoria 3181, Australia ;
28 Institute of Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University and University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, 24105 Kiel, Germany ;
29 AIX MARSEILLE UNIVERSITE, URMITE (Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes), UMR 7278, INSERM 1095, IRD 198, Faculté de Médecine, Marseille 13005, France ;
30 CNR de la Résistance aux Antibiotiques, Laboratoire Associé Entérocoques, Caen, 14033, France ;
31 Institut Pasteur, Unit Biology and Genetics of the bacterial Cell Wall, Paris, 75015, France ;
*All three authors equally contributed to this work.

Immunity http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.009

Code de champ modifié

Contact chercheur

Mathias Chamaillard
Directeur de recherche Inserm
Unité 1019 "Centre d'infection et immunité de Lille" (Inserm/CNRS/Université de Lille/Institut Pasteur de Lille)
+33 (0)3 59 31 74 27
mathias.chamaillard@inserm.fr

Code de champ modifié

Laurence Zitvogel
Directrice de l'Unité 1015 "Immunologie des tumeurs et immunothérapie" (Inserm/Institut Gustave Roussy/Université Paris-Sud)
+33 (0)1 42 11 50 41
laurence.zitvogel@igr.fr

Contact presse

Juliette Hardy
presse@inserm.fr

Accéder à la salle de presse de l'Inserm