

Villejuif, le 6 novembre 2015

## COMMUNIQUE DE PRESSE

### LA FLORE INTESTINALE EN RENFORT DE L'IMMUNOTHERAPIE EN CANCEROLOGIE

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 Lille et Paris, 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 Chamillard 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 réglementaires.

## // 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 apparaître 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.aad1329>

Disponible pour les journalistes sur demande par mail à [scipak@aaas.org](mailto:scipak@aaas.org) avant la levée de l'embargo

### *Anticancer immunotherapy by CTLA4 blockade relies on the gut microbiota*

Marie Vétizou<sup>1,2,3</sup>, Jonathan M. Pitt<sup>1,2,3</sup>, Romain Daillère<sup>1,2,3</sup>, Patricia Lepage<sup>5</sup>, Nadine Waldschmitt<sup>13</sup>, Caroline Flament<sup>1,2,4</sup>, Sylvie Rusakiewicz<sup>1,2,4</sup>, Bertrand Routy<sup>1,2,3</sup>, Maria P. Robert<sup>1,2,4</sup>, Connie PM. Duong<sup>1,2,4</sup>, Vichnou Poirier-Colame<sup>1,2</sup>, Antoine Roux<sup>1,2,19</sup>, Sonia Becharef<sup>1,2,4</sup>, Silvia Formenti<sup>6</sup>, Encouse Golden<sup>6</sup>, Sascha Cording<sup>7</sup>, Gerard Eberl<sup>7</sup>, Andreas Schlitzer<sup>8</sup>, Florent Ginhoux<sup>8</sup>, Sridhar Mani<sup>12</sup>, Takahiro Yamazaki<sup>1,2</sup>, Nicolas Jacquilot<sup>1,2,3</sup>, David P. Enot<sup>1,10</sup>, Marion Bérard<sup>23</sup>, Jérôme Nigou<sup>14,15</sup>, Paule Opolon<sup>1</sup>, Alexander Eggermont<sup>1,2,16</sup>, Paul-Louis Woerther<sup>17</sup>, Elisabeth Chachaty<sup>17</sup>, Nathalie Chaput<sup>1,26</sup>, Caroline Robert<sup>1,16,24</sup>, Christina Matheus<sup>1,16</sup>, Guido Kroemer<sup>9,10,11,18,19</sup>, Didier Raoult<sup>20</sup>, Ivo Gomperts Boneca<sup>21,22†</sup>, Franck Carbonnel<sup>3,25†</sup>, Mathias Chamillard<sup>13†</sup>, and Laurence Zitvogel<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Institut de Cancérologie Gustave Roussy Cancer Campus (GRCC), 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France.

<sup>2</sup> Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) U1015, GRCC, Villejuif, France.

<sup>3</sup> University of Paris Sud XI, Kremlin Bicêtre, France.

<sup>4</sup> Center of Clinical Investigations in Biotherapies of Cancer (CICBT) 1428, Villejuif, France.

<sup>5</sup> Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Micalis-UMR1319, 78360 Jouy-en-Josas, France.

<sup>6</sup> Department of Radiation Oncology, New York University, New York, NY, USA.

<sup>7</sup> Microenvironment & Immunity Unit, Institut Pasteur, Paris, France.

<sup>8</sup> Singapore Immunology Network (SIgN), Agency for Science, Technology and Research (A\*STAR), Singapore;

<sup>9</sup> INSERM U848, Villejuif, France.

<sup>10</sup> Metabolomics Platform, GRCC, Villejuif, France.

<sup>11</sup> Equipe 11 labellisée Ligue contre le Cancer, Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM U 1138, Paris, France.

<sup>12</sup> Departments of Genetics and Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA.

<sup>13</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 – UMR 8204 – CIL - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, F-59000 Lille, France.

<sup>14</sup> Centre National de la Recherche Scientifique, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS), Toulouse, France.

<sup>15</sup> Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, IPBS, F-31077 Toulouse, France.

<sup>16</sup> Department of Medical Oncology, IGR, Villejuif, France.

<sup>17</sup> Service de microbiologie, GRCC, Villejuif, France.

<sup>18</sup> Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France.

<sup>19</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

<sup>20</sup> Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France.

<sup>21</sup> Institut Pasteur, Unit Biology and Genetics of the bacterial Cell Wall, Paris, France.

<sup>22</sup> INSERM, Equipe Avenir, Paris, France.

<sup>23</sup> Animalerie Centrale, Institut Pasteur, Paris, France.

<sup>24</sup> Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) U981, GRCC, Villejuif, France.

<sup>25</sup> Gastroenterology department Hôpital Bicêtre APHP, Paris, France

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

---

### **/ A propos de Gustave Roussy**

Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe, constitue un pôle d'expertise global contre le cancer entièrement dédié aux patients. Il réunit 3 000 professionnels dont les missions sont le soin, la recherche et l'enseignement. – [www.gustaveroussy.fr](http://www.gustaveroussy.fr) – [www.gustaveroussy.fr/manifeste-innovationcancer](http://www.gustaveroussy.fr/manifeste-innovationcancer)

### **/ A propos de l'Inserm**

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche et du ministère des Affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. 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. Avec un budget 2014 de 989 M€, l'Inserm soutient près de 300 laboratoires répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe près de 15 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires, hospitalo-universitaires, post-doctorants...

### **/ A propos de l'Institut Pasteur**

Fondation privée reconnue d'utilité publique, créée en 1887 par Louis Pasteur, l'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale, au cœur d'un réseau regroupant 33 instituts présents sur les cinq continents. Pour mener sa mission dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche scientifique et médicale, santé publique et veille sanitaire, enseignement, valorisation économique et transfert technologique. – [www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

Au-delà de ces missions d'éducation du grand public et de formation des professionnels de santé, l'Institut Pasteur de Lille est une fondation privée reconnue d'utilité publique depuis 1898 dont les efforts de recherche se consacrent aux pathologies liées au vieillissement, comme le cancer – [www.pasteur-lille.fr](http://www.pasteur-lille.fr)

### **/ A propos de l'AP-HP**

L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 7 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Ile de-France : 95 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. <http://www.aphp.fr>

### **/ A propos de l'Université Paris-Sud**

L'Université Paris-Sud est un acteur majeur de la Comue Université Paris-Saclay. Pluridisciplinaire et à forte dominante scientifique et de santé, l'excellence de sa recherche est marquée par de nombreux prix internationaux. L'Université Paris-Sud est l'une des plus prestigieuses universités en Europe sur le plan de la recherche, elle est classée parmi les premiers établissements d'enseignement supérieur français et 41e mondial au classement de Shanghai 2015. L'Université Paris-Sud rassemble plus de 70 laboratoires reconnus internationalement, accueille 30 000 étudiants dont 2500 doctorants, compte 2500 enseignants-chercheurs et chercheurs, et 2700 personnels ingénieurs, techniques et administratifs. – [www.u-psud.fr](http://www.u-psud.fr)

## **CONTACTS PRESSE :**

### **GUSTAVE ROUSSY :**

Direction de la communication – Christine Lascombe – Tél : 01 42 11 41 75 – [christine.lascombe@gustaveroussy.fr](mailto:christine.lascombe@gustaveroussy.fr)  
Chargée des relations médias – Claire Parisel – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26 – [claire.parisel@gustaveroussy.fr](mailto:claire.parisel@gustaveroussy.fr)