



Paris, le 22 novembre 2013

Information presse

Chimiothérapie : quand nos bactéries intestinales viennent en renfort

Une recherche menée conjointement par des chercheurs de Gustave Roussy, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur et de l'Inra a permis une découverte assez étonnante sur la façon dont les traitements de chimiothérapie anticancéreuse agissent plus efficacement grâce à l'aide de la flore intestinale (également appelée le microbiote intestinal). Les chercheurs viennent en effet de démontrer que l'efficacité d'une des molécules les plus utilisées en chimiothérapie, repose en partie sur sa capacité à entraîner le passage de certaines bactéries de la flore intestinale vers la circulation sanguine et les ganglions. Une fois dans les ganglions lymphatiques, ces bactéries stimulent de nouvelles défenses immunitaires qui vont aider l'organisme à combattre encore mieux la tumeur cancéreuse. Les résultats de ces travaux sont publiés dans la revue *Science* le 22 novembre 2013.

Le microbiote intestinal est composé de 100 000 milliards de bactéries. Il constitue un véritable organe car les espèces bactériennes qui le composent exercent des fonctions cruciales pour notre santé comme l'élimination des substances étrangères à l'organisme (et potentiellement toxiques) ou le maintien à distance de pathogènes qui nous contaminent. Elles assurent également la dégradation des aliments ingérés pour une meilleure absorption intestinale et un métabolisme optimal. Ces milliards de bactéries colonisent l'intestin dès la naissance et jouent un rôle clef dans la maturation des défenses immunitaires.

Les espèces bactériennes qui composent le microbiote intestinal diffèrent toutefois d'un individu à l'autre et la présence ou l'absence de telle ou telle bactérie semble influencer la survenue de certaines maladies ou au contraire nous protéger.

Dans le domaine du cancer, l'équipe française dirigée par le Pr Laurence Zitvogel, à l'Institut Gustave Roussy et directrice de l'Unité Inserm 1015 "Immunologie des tumeurs et immunothérapie", en collaboration étroite avec l'Institut Pasteur (Dr Ivo Gomperts Boneca, Unité « Biologie et génétique de la paroi bactérienne ») et des chercheurs de l'INRA (Dr Patricia Lepage et Dr Joël Doré, Unité Micalis « Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé »), vient d'apporter la preuve que la flore intestinale stimule les réponses immunitaires d'un individu pour combattre un cancer lors d'une chimiothérapie.

La cyclophosphamide est l'un des médicaments les plus utilisés en chimiothérapie. Comme tout traitement, il entraîne cependant des effets secondaires (inflammation des muqueuses etc.) et perturbe l'équilibre normal du microbiote intestinal. Certaines bactéries (appartenant au groupe des bactéries Gram+) vont passer la barrière intestinale et se retrouver dans la circulation sanguine et les ganglions lymphatiques.

Ces bactéries, une fois dans la circulation générale de l'organisme, peuvent être considérées comme néfastes et l'organisme déclenche une réponse immunitaire. "*Cette réaction en chaîne, effet secondaire du traitement, va s'avérer en réalité très utile*" explique Laurence Zitvogel. "*De façon surprenante, la réponse immunitaire dirigée contre ces bactéries va aider le patient à lutter encore mieux contre sa tumeur en stimulant de nouvelles défenses immunitaires.*"

En détails, l'immunisation anti-bactérienne aboutit au recrutement de lymphocytes effecteurs différents de ceux mobilisés par la chimiothérapie. Leur rôle consiste à aider les lymphocytes anti-tumoraux à endiguer la croissance de tumeurs.

Pour vérifier ces observations chez les souris, les chercheurs ont supprimé toutes les bactéries Gram+ de leur microbiote intestinal. Les résultats montrent que l'efficacité de la chimiothérapie est diminuée. Les chercheurs suggèrent également que certains antibiotiques utilisés au cours d'une chimiothérapie pourraient détruire ces bactéries Gram+ et annuler ainsi leur effet bénéfique.

"*Maintenant que ces bactéries "bénéfiques" potentialisant la réponse immunitaire anti-tumorale ont été identifiées, on devrait réussir rapidement à en fournir plus à l'organisme, notamment via des pro- ou pré-biotiques et/ou une alimentation spécifique*" conclut la chercheuse.

Ces travaux ont bénéficié du soutien de la Ligue nationale contre le cancer, de l'Institut national du cancer (INCa (SIRIC SOCRATES) et du LABEX Onco-Immunologie.

Source :

The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide

Sophie Viaud^{1,3}, Fabiana Saccheri¹, Grégoire Mignot^{4,5}, Takahiro Yamazaki¹, Romain Daillère^{1,3}, Dalil Hannani¹, David P. Enot^{7,8}, Christina Pfirschke⁹, Camilla Engblom⁹, Mikael J. Pittet⁹, Andreas Schlitzer¹⁰, Florent Ginhoux¹⁰, Lionel Apetoh^{4,5}, Elisabeth Chachaty¹¹, Paul-Louis Woerther¹¹, Gérard Eberl¹², Marion Bérard¹³, Chantal Ecobichon^{14,15}, Dominique Clermont¹⁶, Chantal Bizet¹⁶, Valérie Gaboriau-Routhiau^{17,18}, Nadine Cerf-Bensussan^{17,18}, Paule Opolon^{19,20}, Nadia Yessaad²¹⁻²⁴, Eric Vivier²¹⁻²⁴, Bernhard Ryffel²⁵, Charles O. Elson²⁶, Joël Doré^{17,27}, Guido Kroemer^{7,8,28-30}, Patricia Lepage^{17,27}, Ivo Gomperts Boneca^{14,15} François Ghiringhelli^{4-6†} and Laurence Zitvogel^{1-3*†}

Science novembre 2013 <http://dx.doi.org/10.1126/science.1240537>

1 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1015, Equipe labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

2 Centre d'Investigation Clinique Biothérapie CICBT 507, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

3 Université Paris-Sud, Kremlin Bicêtre, France

4 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U866, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

5 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Group Avenir, Dijon, France

6 Faculté de Médecine, Université de Bourgogne, Dijon, France

7 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U848, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

8 Metabolomics and Cell Biology Platforms, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

9 Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

10 Singapore Immunology Network (SIgN), Agency for Science, Technology and Research (A* STAR), Singapore

11 Service de Microbiologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

12 Lymphoid Tissue Development Unit, Institut Pasteur, Paris, France

13 Animalerie Centrale, Institut Pasteur, Paris, France;

14 Institut Pasteur, Unit Biology and genetics of the bacterial cell wall, Paris, France

15 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Group Avenir, Paris, France

16 Institut Pasteur, Collection de l'Institut Pasteur, Paris, France

17 Institut National de la Recherche Agronomique, Micalis - UMR1319, 78350 Jouy-en-Josas, France;

18 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U989, Université Paris Descartes, 75730 Paris, France;

19 Institut Gustave Roussy, IFR54, Villejuif, France

20 Institut Gustave Roussy, IRCIV, Laboratoire de Pathologie Expérimentale, Villejuif, France

21 Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Aix-Marseille Université UM2, Marseille, France

22 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR 1104, Marseille, France
23 Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7280, Marseille, France
24 Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, Marseille, France
25 Laboratory of Molecular and Experimental Immunology and Neurogenetics, UMR 7355, CNRS-University of Orleans, Orleans, France
26 University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA
27 AgroParisTech, Micalis - UMR1319, 78352 Jouy-en-Josas, France
28 Equipe 11 labellisée Ligue contre le Cancer, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France
29 Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
30 Université Paris Descartes, Paris, France

Contact chercheur

Laurence ZITVOGEL

Directeur de recherche Unité Inserm U1015 et CICBT507
Oncologue médical Institut Gustave Roussy