



PHOTO FOTOLIA

Des bactéries qui participent AU TRAITEMENT DU CANCER

L'immunothérapie est une nouvelle stratégie anti-cancer basée sur la destruction des tumeurs par une stimulation du système immunitaire. Des résultats fascinants indiquent que l'efficacité de cette approche requiert la présence de certaines bactéries intestinales, une découverte inattendue qui pourrait permettre d'améliorer significativement le succès de ces traitements.

L'immunothérapie est sans contredit l'un des développements les plus excitants de la recherche sur le cancer des dernières années. Non pas qu'il s'agisse d'un concept nouveau: notre système immunitaire possède naturellement tous les atouts pour éliminer les cellules étrangères ou anormales (comme les cellules cancéreuses) et il y a longtemps que les scientifiques tentent de harnacher ces propriétés pour le traitement du cancer. Sauf que ces tentatives ont été pendant longtemps vouées à l'échec et ce n'est que tout récemment qu'on a enfin identifié une faiblesse dans l'armure des cellules cancéreuses qui les rend vulnérables aux cellules tueuses de l'immunité.

C'est l'identification de certains mécanismes utilisés par les cellules cancéreuses pour «endormir» le système immunitaire qui fut la bougie d'allumage de l'immunothérapie. Une des grandes énigmes du cancer a longtemps été que les tumeurs sont souvent infestées de globules blancs prêts à attaquer, mais qui demeurent pourtant amorphes, comme s'ils étaient hypnotisés par les cellules cancéreuses. On sait maintenant que cette situation est due à une interaction spécifique entre des protéines à la surface des tumeurs et des globules blancs qui paralysent les lymphocytes et les empêchent d'attaquer les tumeurs. Et c'est là la plus grande réalisation de l'immunothérapie: grâce à des décennies de développement, les scientifiques ont réussi à développer une panoplie d'anticorps capables d'empêcher cette interaction, relâ-

chant du même coup le frein qui empêche les cellules immunitaires d'éliminer les cellules tumorales.

TRAITEMENT RÉVOLUTIONNAIRE

Il existe déjà trois médicaments d'immunothérapie approuvés par la FDA américaine et six autres font présentement l'objet d'études cliniques de Phase 2 ou 3¹. Le développement de ces médicaments est le reflet des résultats exceptionnels obtenus à la suite de leur administration chez des patients atteints de cancers très agressifs et qui avaient atteint un stade avancé.

Qui aurait pensé que les bactéries pouvaient devenir nos alliées dans le combat contre le cancer?

Par exemple, les études ont montré que le premier de ces médicaments (ipilimumab) augmentait de façon extraordinaire la survie de certains patients atteints d'un mélanome métastatique incurable (trois ans et plus comparativement à quelques mois avec les traitements standards)². Des résultats remarquables sur le mélanome et certains lymphomes ont aussi été observés avec un autre médicament (le nivolumab) et des données récentes suggèrent que la combinaison de ces deux agents est encore plus efficace³. Il s'agit véritablement de traitements révolutionnaires, dotés d'un énorme pouvoir

thérapeutique. D'ailleurs, un des pionniers de l'immunothérapie, le Dr James Allison, a reçu cette année le prix Lasker pour la recherche médicale clinique, le «Nobel américain» de médecine.

VARIATIONS INTERINDIVIDUELLES

Les succès spectaculaires de l'immunothérapie observés chez certains patients sont cependant assombrés par l'absence totale d'une réponse thérapeutique chez d'autres. Il s'agit d'une grave limitation de cette approche, mais des travaux récents réalisés à l'aide de modèles animaux

pourraient permettre de résoudre cette impasse. Un groupe de savants français a en effet montré que l'administration d'un des médicaments d'immunothérapie (ipilimumab) à des souris porteuses de mélanomes était totale-

ment inefficace si les animaux avaient été traités par des antibiotiques ou s'ils avaient été maintenus en condition stérile depuis leur naissance. Ce résultat inattendu s'expliquerait par la disparition de la flore intestinale à la suite de ces traitements: les chercheurs ont en effet observé que le médicament fonctionnait de nouveau à merveille simplement en administrant aux animaux *Bacteroides thetaiotamicron* et *Bacteroides fragilis*, deux bactéries importantes de la flore intestinale⁴. Des résultats similaires ont été obtenus pour un médicament ciblant une autre protéine impliquée dans

la neutralisation de l'immunité (PLD-1), les bactéries impliquées étant cette fois-ci du genre *Bifidobacterium*⁵.

Il serait donc possible d'améliorer la réponse à l'immunothérapie en manipulant les bactéries intestinales du patient, soit en administrant directement les bactéries identifiées dans ces études ou encore en transplantant les selles d'autres patients qui répondent bien au traitement et qui possèdent donc ces bonnes bactéries.

Qui aurait pu penser que les bactéries pouvaient devenir un jour nos alliées dans le combat face au cancer?

1. Mahoney KM et coll. «Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets.» *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14: 561-84.

2. Schadendorf D et coll. «Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and Phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma.» *J Clin Oncol.* 2015;33:1889-1894.

3. Larkin J et coll. «Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma.» *N Engl J Med.* 2015; 373:1270-1.

4. Vétizou M et coll. «Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota.» *Science* 2015; 350:1079-84.

5. Sivan A et coll. «Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy.» *Science* 2015;350: 1084-9.

Richard Beliveau

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

