

# RICHARD BÉLIVEAU

Docteur en biochimie



## Les bactéries intestinales participent au succès de l'immunothérapie

**Malgré le succès de l'immunothérapie anticancéreuse chez certains patients, d'autres ne répondent pas du tout à ses traitements et succombent à leur maladie. Selon une étude récente, ces variations interindividuelles seraient causées par des différences dans la nature des bactéries intestinales présentes chez les patients.**

Récompensée par le prix Nobel de médecine et physiologie 2018, la découverte de l'immunothérapie a réellement apporté une nouvelle dimension au traitement du cancer.

Comme son nom l'indique, cette stratégie anticancéreuse est basée sur la destruction des tumeurs par une stimulation de notre système immunitaire : dans plusieurs types de tumeurs, les cellules cancéreuses créent un climat immunosuppresseur qui paralyse les lymphocytes tueurs (globules blancs) et les empêchent d'attaquer.

On a cependant découvert que certains anticorps pouvaient éliminer cette paralysie et ainsi activer les cellules immunitaires pour leur permettre d'éliminer les cellules cancéreuses. L'utilisation de ces anticorps a permis d'obtenir des résultats cliniques tout à fait remarquables, avec une augmentation spectaculaire de la survie de certains patients atteints de cancers très agressifs et de stade avancé auparavant considérés comme incurables, notamment les mélanomes métastatiques (1).

### LES BACTÉRIES INTESTINALES

Ces succès obtenus chez certains patients sont cependant assombris par l'absence totale de réponse thérapeutique chez d'autres.

Les mécanismes responsables de cette résistance au traitement sont complexes, mais des données obtenues avec des modèles animaux suggèrent que la composition du microbiome intestinal (les centaines de milliards de bactéries présentes dans notre tube digestif) pourrait jouer un rôle important dans ce phénomène.

Par exemple, on a montré que l'administration d'un médicament d'immunothérapie à des souris porteuses de mélanomes était totalement inefficace si les animaux avaient été traités avec des antibiotiques ou s'ils avaient été maintenus en condition stérile depuis leur naissance, deux conditions qui éliminent le microbiome intestinal (2).

### TRANSPLANTATION BACTÉRIENNE

La participation du microbiome intestinal au succès de l'immunothérapie est également suggérée par des études montrant la présence



PHOTO ADOBESTOCK

préférentielle de certaines bactéries intestinales chez les patients atteints de mélanomes avancés qui répondent positivement au traitement (3).

Il est donc possible qu'une modification du microbiome des patients qui sont résistants à l'immunothérapie, de façon à ce qu'il devienne similaire à celui des patients qui répondent bien au traitement, puisse améliorer l'efficacité de l'immunothérapie chez les non-répondeurs.

Pour tester cette possibilité, des chercheurs ont modifié le microbiome des patients atteints de mélanomes qui ne répondaient pas à l'immunothérapie en utilisant la transplantation fécale (4). Dans cette technique, des selles fraîches, qui contiennent l'ensemble des bactéries intestinales, sont suspendues dans une solution saline et administrées aux patients par coloscopie, ce qui permet aux bactéries du microbiome de s'implanter dans le côlon. Dans le cas présent, les chercheurs ont prélevé les selles provenant de patients qui répondaient bien au traitement d'immunothérapie et les ont transférées dans le côlon des patients non-répondeurs.

Les résultats sont très prometteurs : 6 des 15 patients qui n'avaient pas initialement répondu au traitement (pembrolizumab ou nivolumab) ont montré une réduction de la masse tumorale ou une stabilisation de la maladie à long terme. L'un de ces patients a présenté une réponse partielle continue après plus de deux ans et est toujours suivi par les chercheurs, tandis que quatre autres patients sont toujours sous traitement et n'ont montré aucune progression de la maladie depuis plus d'un an.

L'analyse du microbiome intesti-

nal des six patients dont les cancers s'étaient stabilisés ou améliorés a montré un nombre accru de bactéries qui ont été associées à l'activation de cellules immunitaires (lymphocytes T) et à une bonne réponse à l'immunothérapie.

De plus, les chercheurs ont observé que les niveaux de molécules du système immunitaire associées à la résistance à l'immunothérapie ont diminué, alors que les niveaux de biomarqueurs associés à la réponse ont augmenté. Globalement, ces observations suggèrent que la modification du microbiome par transplantation fécale a permis de reprogrammer l'immunité des patients atteints d'un mélanome de stade avancé et de renverser, au moins en partie, la résistance à l'immunothérapie de ces tumeurs.

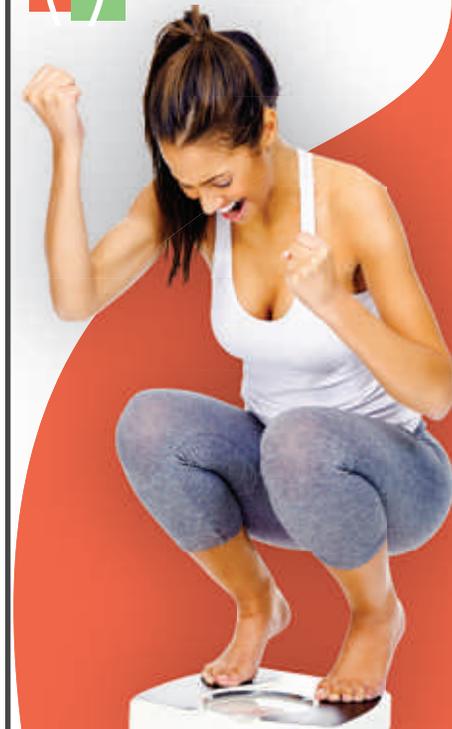
Des recherches plus poussées devraient permettre d'identifier les principaux types de bactéries qui sont responsables de l'amélioration de la réponse thérapeutique observée, ouvrant la voie à un traitement plus ciblé des patients réfractaires à l'immunothérapie.

- (1) Larkin J et coll. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1535-1546.
- (2) Vétizou M et coll. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-84.
- (3) Gopalakrishnan V et coll. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
- (4) Davar D et coll. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* 2021; 371: 595-602.

## NOUS SOMMES OUVERTS



CLINIQUE  
Maigrir en Santé



Perdez  
**20, 30**  
ou  
**40 livres**

rapidement et  
sans avoir faim :  
diète aux protéines  
ou basses calories

Nous vous proposons  
une solution efficace  
et durable.

Suivi assuré par des  
professionnels de la santé.

<b>Rosemère</b> 274, boul. Labelle	450 433-2227
<b>Montréal</b> Crémazie ou Jarry 8415, rue St-Denis bur.: 109	514 279-3999
<b>Longueuil</b> COOLSCULPTING 3145, montée St-Hubert	450 486-4238
<b>Laval</b> Montmorency 1755, boul. du Souvenir	450 662-3222
<b>Repentigny</b> 258, boul. Brien	450 470-1111
<b>St-Hyacinthe</b> 2595, ave Ste-Anne, bur.: 204	450 261-9898
<b>St-Jérôme</b> COOLSCULPTING 60, de Martigny Ouest	450 438-8686
<b>Sherbrooke</b> 21 Morris, bureau 2	819 346-4455

Bureau à Trois-Rivières.  
13 CLINIQUES POUR VOUS SERVIR !



Ligne sans frais : 1 888 853-9898  
[cliniquemaigririnsante.ca](http://cliniquemaigririnsante.ca)

Vous trouvez le contenu de cette chronique utile? Faites un don à [www.richardbeliveau.org](http://www.richardbeliveau.org) pour supporter nos recherches.