

## **IMPACT DU MICROBIOTE SUR LE TRAITEMENT DU CANCER du REIN**

Pr Laurence ZITVOGEL, oncologue clinicienne et immunologiste  
à Gustave Roussy - Villejuif

L'unité dirigée par le Professeur ZITVOGEL travaille sur le microbiote intestinal en oncologie et sur les propriétés immuno-suppressives de certains antibiotiques ; cette équipe a contribué au développement des greffes fécales allogéniques pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie.

Le Professeur ZITVOGEL signale que la dysbiose intestinale (c'est-à-dire un déséquilibre ou une mauvaise adaptation microbienne du microbiote intestinal) est présente chez 35% à 50% des patients porteurs de tumeurs avancées ; la dysbiose accentue la résistance aux thérapies mais les patients ont toutefois la possibilité d'améliorer leur microbiote.

Ajoutons pour commencer:

- Selon la revue NATURE, l'étude du microbiote figure parmi les grandes avancées de la dernière décennie.
- Selon Douglas HANANAN, un des plus grands oncologues-chercheurs actuels, les microbiotes intestinal et tumoral font partie intégrante de la tumorigenèse.
- L'an dernier, l'ASCO a institué la première session de microbiome en oncologie.

### **1) L'immunothérapie, une révolution oncologique**

Le Prix Nobel a déjà récompensé deux découvertes :

- En 2011, découverte des cellules dendritiques et des microbes susceptibles de les activer ; ces cellules sont impliquées dans le déclenchement des réponses immunitaires.
- En 2018, découverte des récepteurs inhibiteurs des lymphocytes PD1 et CTLA4, qui ont amené une révolution : le cancer ne se traite plus en ciblant spécifiquement les cellules tumorales mais en «boostant» globalement le système immunitaire où le microbiote est responsable de la résistance à de nombreux traitements.

Il faut désormais considérer l'ensemble des nombreuses fonctions du système intestinal : régulation du métabolisme, garantie de l'intégrité de la barrière intestinale, lutte contre les pathogènes, intégrité du système immunitaire.

## 2) Liens entre l'intestin et l'immunité antitumorale

Le microbiote est transmis à la naissance par la mère mais il évolue en fonction des habitudes alimentaires, de l'âge, du style de vie (absence d'activité physique, stress, décalage horaire, mauvaise nutrition...).

Les gènes du microbiote ayant été cartographiés par l'INRA il y a déjà plus de vingt ans, cela permet aux chercheurs de disposer de vingt millions d'ADN de bactéries codées « séquençables ».

Aujourd'hui, les pays développés se trouvent confrontés à l'émergence de maladies inflammatoires chroniques (cancer, maladies mentales, diabète, asthme, allergies diverses, maladies neurodégénératives...) et notre mode de vie nous expose à des toxiques qui appauvrissent notre microbiote.

Il est donc primordial de pouvoir diagnostiquer le microbiote susceptible de donner un certain équilibre aux fonctions principales de notre corps (« homéostasie »).

Pour ce faire, il convient éventuellement de modifier notre mode vie en améliorant notre alimentation, en pratiquant une activité physique et en réduisant le stress.

Le Professeur ZITVOGEL ajoute que son laboratoire a bénéficié de 25 millions d'euro provenant du Programme d'Investissement d'Avenir (PIA) et de divers fonds européens ; le laboratoire a pu s'appuyer sur tout un réseau d'experts français du cancer du poumon ainsi que sur la fondation SEERAVE qui s'intéresse au lien entre microbiote, et, nutrition et cancer

## 3) Antibiotiques et cancer

Les antibiotiques sont des immuno-suppresseurs et leur prise peut faire diminuer de 80% la réponse aux traitements.

C'est ainsi que le traitement par inhibiteur de point de contrôle (forme d'immunothérapie utilisée contre certains cancers) voit son efficacité largement compromise ; il en va de même avec la thérapie anti- Car-T ainsi qu'avec les transplantations de moelle pour le traitement des leucémies et de lymphomes.

Notre intestin abrite en moyenne 500 millions de micro-organismes et 2 kg de selles contenant des bactéries qui peuvent être anéanties non seulement par les antibiotiques mais aussi par le cancer lui-même.

Quant au petit intestin (« ileon terminal »), il est capable de capturer le stress provenant des cellules tumorales qui se divisent.

Pour bénéficier de la meilleure réponse à l'immunothérapie, le patient doit donc avoir à la fois un bon métabolisme et une bonne immunité.

Les chercheurs ont mis en évidence une bactérie (« Akkermansia Muciniphila») qui garantit une très belle flore et donc une meilleure réponse aux traitements ; à cet égard, on a constaté que les patients atteints de cancer du rein ayant trop ou trop peu d'Akkermansia répondent mal aux traitements.

Des outils permettent de suivre les patients et de les orienter dans le choix thérapeutique ; c'est ainsi que le score de dysbiose peut être calculé avec un test PCR pour le cancer du rein, de la

vessie, du poumon et du colon.

Enfin, les chercheurs ont aussi remarqué que les sels biliaires contribuaient à maintenir en place les régulateurs de l'intestin mais que la prise d'antibiotiques, en détruisant les sels biliaires, entraînait la disparition d'une molécule MADCAM 1 appelée aussi « scotch » intestinal, entraînant aussi une mauvaise réponse aux traitements.

#### **4) Les indications thérapeutiques**

En injectant les matières fécales d'un patient à une souris, on peut savoir si elle va répondre à l'immunothérapie ; des essais cliniques ont été lancés à ce sujet dans le monde entier.

Ainsi, une étude israélienne et une étude américaine à Pittsburgh ont été effectuées sur des patients porteurs de mélanomes qui avaient résisté à l'immunothérapie ; or, le simple transfert de matières fécales de « répondeurs au traitement » vers les « non répondeurs » a permis d'inverser de 30% les résistances primaires.

Concernant le cancer du rein, une étude de la Côte Ouest des États-Unis montre que l'adjonction d'un probiotique japonais (« clostridium butyricum ») permet pareillement d'avoir un meilleur taux de réponse.

La nutrition et le système immunitaire étant intimement liés, certains régimes sont étudiés au regard de la stimulation du système immunitaire, c'est le cas du régime cétogène, du jeûne ou du régime riche en fibres.

Pour le régime cétogène, le Professeur ZITVOGEL regrette toutefois qu'aucun essai clinique n'ait pu jusqu'à aujourd'hui être effectué à Gustave Roussy faute d'adhésion des patients.

En outre, le Docteur ROUTY à Montréal a démontré que la baie brésilienne camu-camu contient un polyphénol (la castalagine) qui modifie le microbiote et améliore la réponse à l'immunothérapie.

#### **5) Le clinicobiome à Gustave Roussy**

Lydia DEROSA a fondé à Gustave Roussy un parcours de soins d'un nouveau type où on étudie pour chaque patient divers facteurs comme l'âge, l'activité physique, l'histoire familiale, les composantes personnelles, l'environnement, les co-médications, les habitudes alimentaires...

L'étude du microbiote se réalise ensuite avec le Toposcore, MADCAM1 (« scotch intestinal ») ainsi que par une méthode de séquençage appelée « métagénomique ».

En fonction du résultat global, on proposera un régime alimentaire spécifique, la prise d'Akkermansia ou un transfert de flore complète.

Un essai clinique est actuellement en cours à «Gustave Roussy» avec Akkermansia Massiliensis pour les cancers du rein métastatiques.

Le professeur ZITVOGEL termine en insistant sur le fait qu'on ne pourra pas faire d'immunoncologie dans les dix prochaines années sans introduire le microbiote.

## QUESTIONS / RÉPONSES

L'indicateur en italique renvoie, sur la vidéo, à l'instant où est posée la question.

- Association des traitements avec l'immunothérapie  
*Intervention à 51'36"*
- Jean-Jacques TROCHON intervient pour préciser que les patients ont leur part de responsabilité dans l'adhésion aux traitements  
*Intervention à 51'55"*
- Alexandre MATHIEU indique qu'il fait partie d'un essai clinique, qu'il a une activité sportive et qu'il a modifié son alimentation (suppression de la viande rouge et des charcuteries) ; il s'interroge sur l'intérêt de prendre en plus des probiotiques  
*Question à 54'27"*
- Le même demande également où trouver les bons probiotiques dans l'alimentation  
*Question à 57'01"*
- Michel CYMES relate une expérience, lors d'une émission télévisée, qui consistait à étudier son microbiote avant et après la prise durant cinq jours d'une alimentation uniquement basée sur des produits ultra-transformés ; or, après ces cinq jours, on peut constater que les bonnes bactéries ont complètement disparu.  
*Intervention à 57'24"*
- Une patiente atteinte de la maladie de Crohn s'interroge sur le fait qu'une alimentation saine n'empêche pas d'avoir un cancer du rein  
*Question à 59'06"*
- Devant l'explosion des cancers chez les jeunes, ne conviendrait-il pas d'envisager une éducation aux fins d'améliorer l'alimentation des jeunes générations?  
*Question à 1h00'41"*

Compte rendu rédigé par Danièle Carcel, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu n'a pas encore été relu et validé par le professeur Laurence Zitvogel. Il est la propriété d'A.R.Tu.R. et ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.