

GaLIEN

Centre Oscar Lambret
UNICANCER HAUTS-DE-FRANCE

N°34

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 34 - AVRIL 2020

LE CHIFFRE DU MOIS

419

C'est le nombre d'essais cliniques en cours sur les CAR-T cells en octobre 2019.

Ce résultat, obtenu par la requête « chimeric antigen receptor » sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), a été présenté par C. JUNE lors du 4th French International Symposium on CAR T Cells ([CAR T Day](#)), qui s'est récemment tenu à Lille.

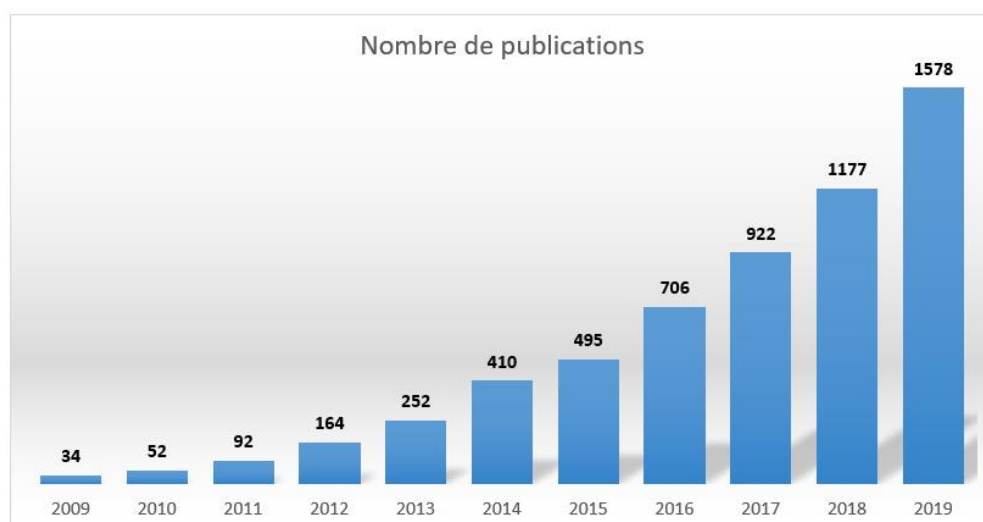
Au 24 avril 2020, ce nombre était de 490.

Si les études concernent toujours majoritairement l'**onco-hématologie**, il convient de noter des données émergentes de plus en plus nombreuses s'agissant des **tumeurs solides**.

DANS L'ACTUALITE

MICROBIOME ET CANCERS. REGARDS CROISES DE L'INTERNISTE ET DU GASTRO-ENTEROLOGUE

La recherche, sur [Pubmed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), de la locution : (« microbiome » or « microbiota ») and (« cancer » or « immunotherapy ») montre une nette augmentation du nombre de publications réalisées entre 2009 et 2019, témoignant de l'engouement de la communauté scientifique sur ce thème.





1. Généralités sur le microbiote intestinal

C'est l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le tube digestif humain et se concentrent surtout dans le côlon. La connaissance du microbiote a fait des progrès considérables, avec la mise au point des techniques de séquençage haut débit du matériel génétique (consortium « [Human microbiome project](#) »).

Le microbiote intestinal renferme environ 10^{14} bactéries et est propre à chaque individu. Il se constitue dès sa naissance, au contact de la flore vaginale après un accouchement par voie basse ou au contact de l'environnement pour ceux nés par césarienne. Sous l'influence de la diversification alimentaire, de la génétique, du niveau d'hygiène, des traitements médicaux et de l'environnement, sa composition va évoluer qualitativement et quantitativement jusqu'à l'âge de 2 - 3 ans, où il est pratiquement identique à celui de l'adulte.

La majorité des espèces bactériennes appartiennent à trois phyla majeurs que sont les Firmicutes, les Bacteroidetes et les Actinobacteria ([Cassard AM, Thamas M, 2020](#)).

Le microbiote intestinal est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière, possédant de nombreuses fonctions biologiques :

- **fonction de structure** : maturation de l'épithélium intestinal, vascularisation des villosités, renforcement des jonctions cellulaires
- **fonction métabolique** : rôle dans la digestion, fermentation de substrats non digestibles
- **fonction de barrière intestinale physico-chimique**
- **rôle dans le développement du système immunitaire**. Le microbiote intestinal est en interaction avec le système immunitaire de l'hôte (symbiose) et la dysbiose est impliquée dans le développement de nombreuses pathologies : MICI, maladies auto-immunes, colite à *Clostridium*... (Belkaid Y, Harrison OJ, Immunity, 2017).

2. Microbiote et cancer

Le rôle de certains pathogènes dans le développement de cancers est connu, *via* différents mécanismes, notamment l'inflammation chronique. Cela a été le cas de *Helicobacter pylori*, inscrite sur la liste des bactéries carcinogènes dans le cadre du cancer de l'estomac.

Un certain nombre de données suggère qu'un **déséquilibre du microbiote en faveur de certaines espèces** (*Fusobacterium*) augmenterait le risque de cancer colorectal ; la compréhension du dialogue entre cette dysbiose et les colonocytes permettrait d'identifier des marqueurs spécifiques de risque de développement de la maladie et de constituer des points d'impact thérapeutique (Rajagopala V, Vashee S, Oldfield LM et al., Cancer Prev. Res., 2017).

3. Microbiote et réponse à l'immunothérapie, impact des co-prescriptions

De par son interaction avec le système immunitaire, l'impact de la dysbiose sur la réponse à l'immunothérapie anti-cancéreuse par inhibiteurs de *check point* est un sujet d'intérêt.

Si les espèces bactériennes varient entre les patients répondeurs et les non répondeurs, il est à l'heure actuelle **difficile de généraliser clairement les espèces associées aux événements (réponse et /ou toxicités) sous immunothérapie** pour l'ensemble des cancers. Il semblerait que les Firmicutes et la riche diversité du microbiote soient plutôt retrouvés chez les patients ayant un bénéfice prolongé à l'immunothérapie, plutôt Bacteroidetes chez les non répondeurs ; chez certains patients, la présence de Bacteroidetes serait protectrice de colites (Soularue E., Lepage P., Colombel JF et al., Gut, 2018).

L'influence des inhibiteurs de la pompe à protons et des antibiotiques devrait amener le clinicien à bien évaluer l'indication de ces traitements, bien qu'il ne soit pas toujours évident de colliger l'ensemble des co-prescriptions reçues par le patient dans les semaines précédentes.

4. Perspective de recherche et implication du Centre Oscar Lambret



Les différents acteurs du Centre (pharmaciens, médecins, infirmières) sont impliqués dans la pratique clinique quotidienne dans l'identification de co-prescriptions non nécessaires lors de l'introduction d'une immunothérapie.

Des **études complémentaires** sont nécessaires pour mieux comprendre les interactions entre les modalités de réponse et de toxicités à l'immunothérapie. La modification du microbiote (greffe, probiotiques) est une piste étudiée.

Références

Stower H, Nature Med. (2018)
Matson V., Fessler J., Bao R. et al, Science (2018)
Agrawal B., Clin Trans Med (2019)
Pierrard J., Seront E., Curr Oncol (2019)
Cresci G.A., Bawden E., Nutr Clin Pract (2015)
Shigematsu Y., Inamura K., Hepatobiliary Surg Nutr (2018)
Belkaid Y., Harrison O.J., Immunity (2017)
Routy B., Le Chatelier E., Derosa L. et al, Science (2018)
Yuepping J., Hui D., Liliang X. et al, J Thoracic Oncol (2019)

Remerciements : Dr A Forestier, Dr F Pignon

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr P. Arnaud (Paris), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux), Dr M. Yilmaz (Lille)*

CPPCC : Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie
Directeur de publication : Pr E. Lartigau - Directeur Général du Centre Oscar Lambret
Comité de rédaction : Pr JL. Cazin - Dr D. Cochelard