

L'ESSENTIEL

- Les bactéries du microbiote intestinal influent sur l'efficacité des immunothérapies, ces traitements visant à «réveiller» le système immunitaire afin de lutter contre le cancer.
- Les études les plus récentes parviennent à identifier les espèces bactériennes en cause et, parfois même, les molécules impliquées.

- On imagine améliorer le traitement des malades, par exemple en procédant à une transplantation du microbiote fécal avant le traitement antitumoral.
- Prébiotiques et alimentation peuvent aussi aider à améliorer l'efficacité des immunothérapies.

LES AUTEURS



MERIEM MESSAOUDENE est chercheuse au centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM), au Canada.



BERTRAND ROUTY dirige le laboratoire d'immunothérapie/oncomicrobiome du centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM), où il est aussi professeur adjoint en hématologie.



MYRIAM BENLAÏFAOUI est étudiante au centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM).

E

n 2018, le prix Nobel de médecine était attribué à l'Américain James Allison et au Japonais Tasuku Honjo. Tous deux avaient jeté les bases d'une nouvelle façon de traiter les cancers en aidant le système immunitaire à retrouver une bonne efficacité dans la reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses, celles-ci parvenant par plusieurs mécanismes à verrouiller nos défenses. C'est l'immunothérapie fondée sur des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Développée depuis une dizaine d'années, cette stratégie a révolutionné les traitements contre le cancer en améliorant le pronostic de nombreux patients atteints d'un large éventail de tumeurs malignes, comme le cancer du poumon, le mélanome métastatique et le cancer du rein. Cependant, tous les patients ne répondent pas de la même façon à ces immunothérapies : certains y sont insensibles alors que d'autres parviennent à guérir. Comment expliquer cette disparité ? Une partie de la réponse est sans doute à chercher dans l'intestin et le microbiote qu'il héberge. En effet, depuis peu on découvre des liens insoupçonnés entre ces microorganismes et les cancers, unis pour le meilleur, et parfois pour le pire.

Le pire ? On connaît les cancers imputables à des infections, par exemple celui de l'estomac dû à la bactérie *Helicobacter pylori*. Cependant, le microbiote jouerait lui aussi un rôle dans la carcinogénèse, c'est-à-dire le développement des

cellules cancéreuses. Plus précisément, des études ont identifié plusieurs espèces de bactéries impliquées dans l'apparition de plus de 20 % des cancers humains. Des travaux chez la souris ont aussi montré que des bactéries favorisent la prolifération et la propagation des cellules tumorales. Contrairement à ce que l'on peut penser, ces effets ne se limitent pas aux cancers des seuls organes du tractus gastro-intestinal, comme l'estomac et le côlon, mais s'étendent aussi à ceux d'organes éloignés : sein, poumon, rein, prostate, vessie... L'un des mécanismes en jeu implique l'inflammation. Lorsque l'équilibre entre hôte et microbiote est rompu, celle-ci se généralise et devient chronique, créant parfois des conditions propices au développement de tumeurs.

DES MICROBES PROCANCER ?

Mais l'inflammation n'est pas toujours en cause. Ainsi en va-t-il par exemple du cancer du foie. L'équipe de Chi Ma, des Instituts américains de la santé (NIH), à Bethesda, aux États-Unis, et son équipe ont révélé qu'ici ce sont les acides biliaires qui sont en cause. Ces dérivés du cholestérol sont produits par le foie et libérés dans le tube digestif afin de faciliter la digestion des lipides. Ils sont également métabolisés par des bactéries du microbiote, notamment celles du genre *Clostridium*, qui transforment les acides biliaires dits «primaires» en composés secondaires (voir la figure page ci-contre). Or les premiers constituent des molécules messagères. Transportées vers le foie par la veine porte, elles favorisent, via la production de cytokines (CXCL16) par des cellules épithéliales qui tapissent les capillaires hépatiques, le recrutement de lymphocytes T *natural killers* dotés de récepteurs CXCR6. Et ces globules blancs ont une action antitumorale et antimétastatique. Ainsi, quand les *Clostridium* sont trop abondants, et c'est le cas avec un régime alimentaire trop riche en graisses, la quantité d'acides biliaires primaires diminue ainsi que la protection antitumorale que ces composés confèrent.

Une perturbation de la composition du microbiote intestinal, par exemple avec une nourriture déséquilibrée, augmenterait donc la fréquence et le risque de rechute de certains cancers. L'influence du microbiote va plus loin, car elle porte également sur l'efficacité des traitements contre les cancers, et notamment les immunothérapies fondées sur des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. De quelle façon? Voyons d'abord en quoi consistent ces thérapies.

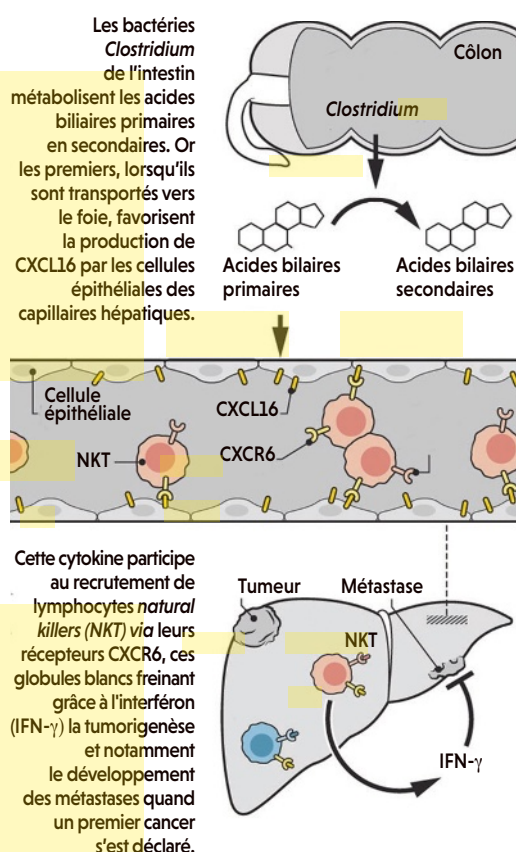
LEVER LES FREINS

Ces points de contrôle sont des éléments de régulation physiologique qui protègent l'organisme lorsque le système immunitaire réagit à des agents pathogènes en empêchant qu'il s'emballe. Non contrôlée, la réaction immunitaire s'emballerait et conduirait à un retournement du système immunitaire contre les organes et tissus sains de l'individu. Ce contrôle (voir l'encadré page 83) passe par la fabrication par les lymphocytes T de molécules telles que l'«antigène-4 cytotoxique associé aux lymphocytes T» (CTLA-4) et la «protéine de mort cellulaire programmée-1» (PD-1).

Un des mécanismes primaires par lequel les tumeurs échappent au système immunitaire est l'accentuation de l'activité de ces points de contrôle, conduisant ainsi à un «endormissement» de la réponse antitumorale. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, comme les anticorps monoclonaux anti-PD-1 et anti-CTLA-4, ont pour tâche de réveiller le système immunitaire et de réactiver les réponses antitumorales. Plusieurs de ces inhibiteurs ont été développés et approuvés dans le traitement de nombreux cancers incluant le mélanome métastatique ainsi que les cancers du poumon et du rein.

Cependant, malgré l'efficacité clinique de ces composés, chez plus de 70% des patients la maladie continue de progresser. Ces traitements entraînent également de nouveaux effets secondaires de type auto-immuns, notamment des colites et des pneumonites, deux graves inflammations respectivement des intestins et des poumons, ainsi que du vitiligo, une dépigmentation de la peau due à la destruction des mélanocytes, les cellules qui produisent la mélanine. Aujourd'hui, un des objectifs majeurs en cancérologie est de comprendre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire et d'identifier de nouveaux biomarqueurs afin de prédire la réponse clinique. L'enjeu est de déterminer les patients chez qui les traitements fonctionneront correctement pour une meilleure prise en charge.

C'est là qu'intervient à nouveau le microbiote intestinal, et cette fois pour le meilleur, car plusieurs études, dont celles de notre groupe, ont montré que sa composition et sa diversité



influencent sur l'efficacité des réponses immunitaires antitumorales déclenchées par les inhibiteurs des points de contrôle, mais également dans les phénomènes de résistance observée chez certains patients.

Rappelons qu'il y a seulement quelques années, les bactéries étaient uniquement associées à des maladies, et l'on a cherché à les éliminer. Ce fut l'âge d'or de la médecine curative dans les pays industrialisés, caractérisé par une consommation importante d'antibiotiques et une hygiène excessive. Ces pratiques à qui l'on doit une augmentation de l'espérance de vie de la population générale ont sans aucun doute sauvé des millions d'individus d'infections bactériennes. Cependant, en détruisant les bactéries néfastes et opportunistes, nous avons chamboulé d'autres bacté-

ries que nous abritons dans nos organismes, par exemple le microbiote intestinal, et avec qui nous vivons en symbiose. Or nous y sommes tellement associés qu'il convient désormais de voir en nous des holobiontes (voir l'entretien page 48), des superorganismes réunissant en une seule entité notre corps et nos microbiotes.

Le microbiote intestinal humain représente un écosystème complexe et interconnecté, qui regroupe plus de 10^{13} bactéries, des archées, des champignons et des virus (voir les Repères, page 6). Sa composition est façonnée par des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux liés au régime alimentaire, à la prise de médicaments, à la morphologie... L'importance et l'implication du microbiote dans le maintien d'un équilibre dans le fonctionnement du corps humain ont longtemps été sous-estimées voire ignorées. Ce temps est révolu, et désormais le microbiote est reconnu comme un acteur fondamental de la physiologie et de la santé humaines, son champ d'action s'étendant à la neurologie, la psychiatrie, l'immunité, le métabolisme...

Ce n'est qu'une redécouverte, car l'importance accordée à la composition du microbiote intestinal et à la possibilité de le modifier favorablement n'est pas nouvelle. Déjà au IV^e siècle, Ge Hong décrivait l'administration de la «soupe jaune» dans la médecine chinoise pour guérir des diarrhées sévères et des empoisonnements alimentaires. Or ce breuvage n'est rien d'autre qu'un transfert de microbiote fécal, tel qu'on le