

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.

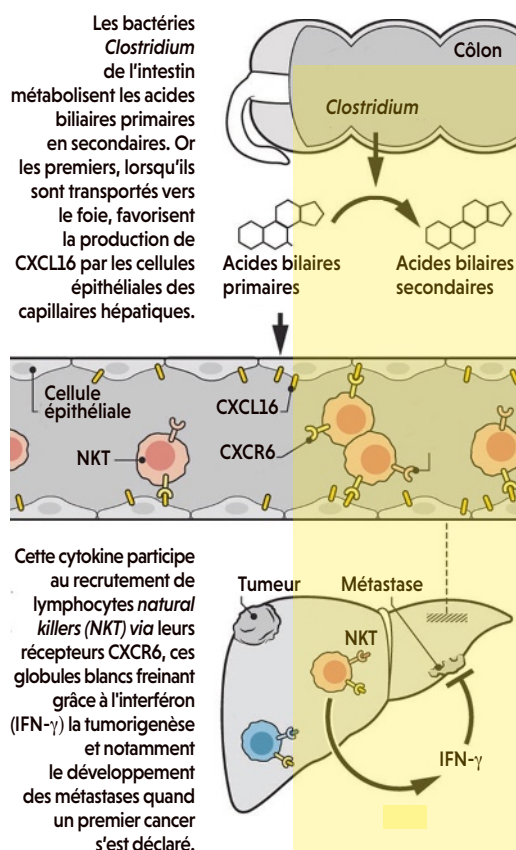
LEVER LES FREINS

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



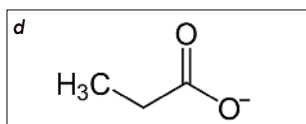
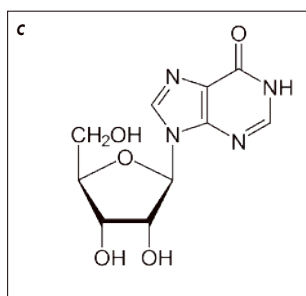
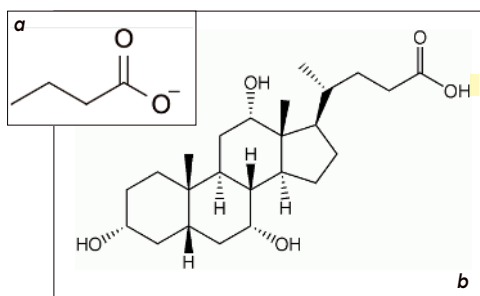
influencent sur l'efficacité des réponses immunitaires antitumorales déclenchées par les inhibiteurs des points de contrôle, mais également dans les phénomènes de résistance observée chez certains patients.

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



On connaît aujourd'hui plusieurs composés produits par les bactéries du microbiote intestinal influant sur le développement des cancers, qu'ils le ralentissent (b, les acides biliaires primaires et c, l'inosine) ou le favorisent (a, le butyrate et d, le propionate).

> connaît aujourd'hui (voir *Soigner par le microbiote: où en est-on?*, par N. Rolhion, page 78).

Alors dans l'équipe de Laurence Zitvogel, nous avons été parmi les premiers à montrer que la prise d'antibiotiques avant l'administration d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire diminuait la réponse au traitement chez les patients atteints de cancer du poumon, du rein et de la vessie: le cancer progressait plus rapidement et la survie globale était plus courte que chez les autres malades. Depuis, cette association négative entre antibiotiques et immunothérapie a été largement confirmée et approfondie dans plusieurs études incluant plus de 5000 patients à travers le monde dans plusieurs types de cancers. Les mêmes liens ont été observés dans plusieurs modèles murins.

TROIS ÉTUDES PRINCEPS

Étonnamment, l'impact des antibiotiques *via* le microbiote sur la réponse aux traitements contre le cancer ne se limite pas aux seules immunothérapies. En effet, chez les patients bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse, la prise d'antibiotiques peut être associée à une maladie du greffon contre l'hôte (à l'inverse d'un rejet de greffe, ici les cellules transplantées s'attaquent au receveur) au niveau de l'intestin, mais également à une plus faible survie globale des patients. La même observation est faite chez les patients traités par chimiothérapie sans que l'on sache l'expliquer.

Ainsi, la perturbation de la composition du microbiote intestinal et l'absence de certaines espèces de bactéries peuvent interférer avec l'efficacité des traitements anticancéreux, mais lesquelles? Dans des modèles murins de tumeurs traités par des anti-CTLA-4 ou autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, *Bacteroides fragilis* et *Bifidobacterium* stimulaient une réponse antitumorale forte et efficace entraînant une réduction significative de la taille tumorale.

UNE PERTURBATION DU MICROBIOTE INTESTINAL PEUT AUGMENTER LA FRÉQUENCE ET LE RISQUE DE RECHUTE DE CERTAINS CANCERS

En 2018, trois équipes ont indépendamment montré, dans des études princeps, que des patients atteints de cancer pouvaient être répartis selon des réponses cliniques bien établies en «répondeurs» et en «non-répondeurs» aux inhibiteurs des points de contrôle en fonction de la composition de leur microbiote intestinal et l'abondance de certaines bactéries. D'abord, par séquençage métagénomique, nous avons montré qu'une augmentation d'*Akkermansia muciniphila* dans le microbiote intestinal de patients atteints de cancer du poumon ou du rein était associée à une évolution clinique favorable en réponse à des anti-PD-1. Ensuite, l'équipe de Jennifer Wargo, de l'université du Texas, à Houston, aux États-Unis, a étudié le microbiote intestinal de patients atteints de mélanome métastatique traités par des anti-PD-1: ceux qui ont réagi au traitement présentaient une quantité élevée dans leur microbiote intestinal de bactéries du genre *Faecalibacterium* et *Ruminococcus*, alors que chez les patients non répondeurs, les bactéries de l'ordre des *Bacteroidales* étaient abondantes. Enfin, Thomas Gajewski, de l'université de Chicago, aux États-Unis, et son groupe ont analysé le microbiote intestinal de patients atteints d'un mélanome métastatique traités par des inhibiteurs des points de contrôle et mis en évidence chez les répondeurs une augmentation de huit espèces microbiennes dont *Bifidobacterium longum*. Chez la souris, la présence de cette espèce dans les intestins d'animaux porteurs d'une tumeur améliorait l'efficacité de l'immunothérapie.

Pour approfondir ces résultats, des transplantations de microbiote fécal ont été réalisées en utilisant des selles de patients répondeurs et non-répondeurs chez des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote dès la naissance, ou ayant reçu des antibiotiques. Les rongeurs, atteints de tumeurs, ont été traités par des inhibiteurs des points de contrôle. Dans les études menées par notre équipe et celle de Jennifer Wargo, une meilleure réponse aux anti-PD-1 a été observée chez les souris recevant le microbiote de patients répondeurs par rapport à celles colonisées avec des microbiotes de non-répondeurs.

Thomas Gajewski et ses collègues ont quant à eux observé que le traitement par immunothérapie était efficace chez les souris recevant un microbiote de patients comprenant cinq des huit souches initialement associées à la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle chez l'homme, parmi lesquelles *Bifidobacterium longum*. La même équipe a montré que les souris recevant un microbiote intestinal de patients