



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'un 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 coloni-

sées 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