

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

L'étude des mécanismes par lesquels le système immunitaire lutte contre le cancer – et parfois échoue (*la voie en gris*) – a incité les chercheurs à développer deux nouvelles approches (*en bleu*) pour doper les défenses de l'hôte contre une tumeur.

En théorie, le système immunitaire devrait détruire les tumeurs lorsqu'il les reconnaît **1**, mais, en pratique, il arrive que des freins moléculaires et des points de contrôle entravent sa capacité à les attaquer **2**, parfois sous l'action des cellules tumorales elles-mêmes **3**.

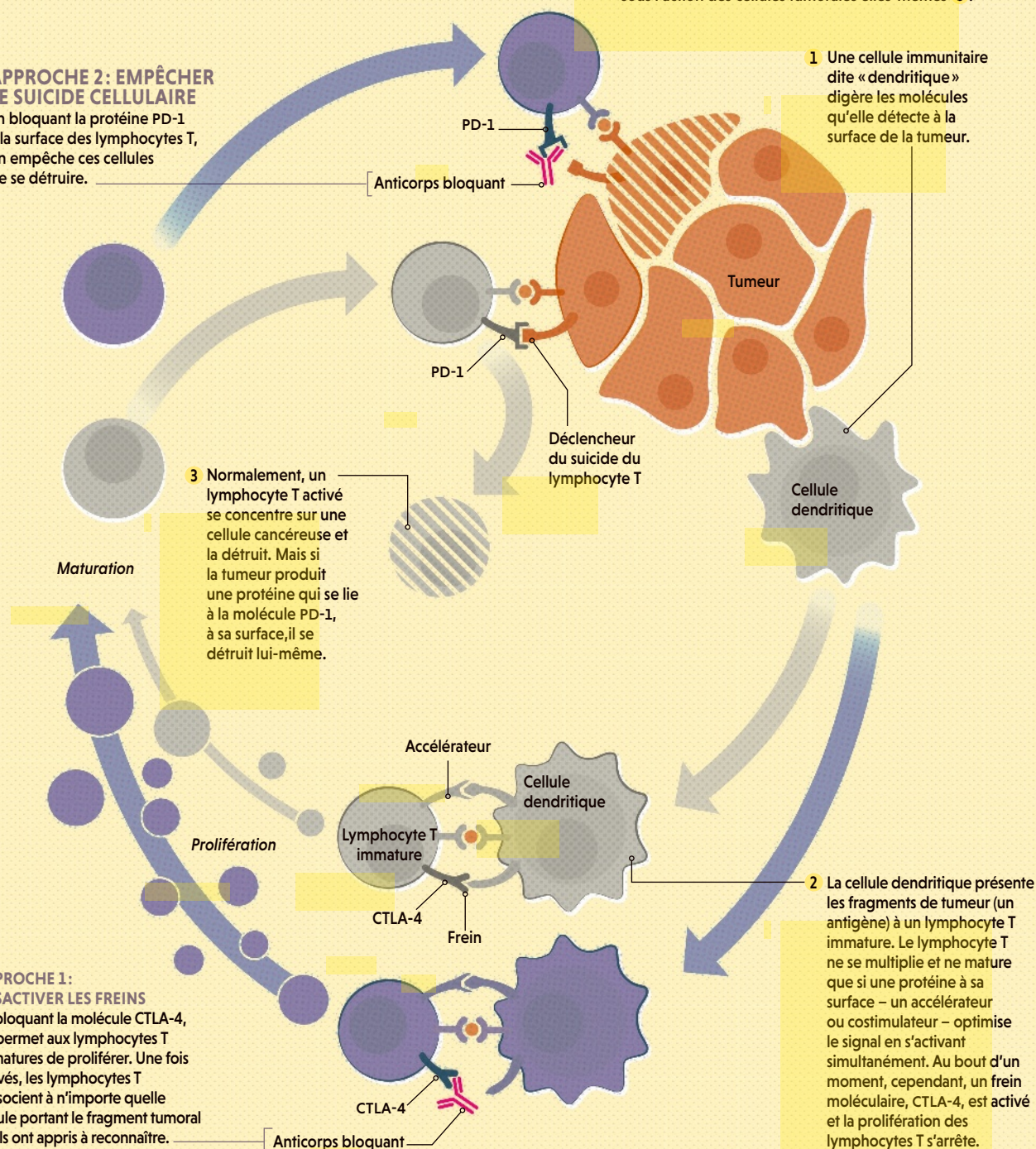
En bloquant la protéine PD-1 à la surface des lymphocytes T, on empêche ces cellules de se détruire.

3 Normalement, un lymphocyte T activé se concentre sur une cellule cancéreuse et la détruit. Mais si la tumeur produit une protéine qui se lie à la molécule PD-1, à sa surface, il se détruit lui-même.

En bloquant la molécule CTLA-4, on permet aux lymphocytes T immatures de proliférer. Une fois activés, les lymphocytes T s'associent à n'importe quelle cellule portant le fragment tumoral qu'ils ont appris à reconnaître. _____

1 Une cellule immunitaire dite « dendritique » digère les molécules qu'elle détecte à la surface de la tumeur.

2 La cellule dendritique présente les fragments de tumeur (un antigène) à un lymphocyte T immature. Le lymphocyte T ne se multiplie et ne mûrit que si une protéine à sa surface – un accélérateur ou costimulateur – optimise le signal en s'activant simultanément. Au bout d'un moment, cependant, un frein moléculaire, CTLA-4, est activé et la prolifération des lymphocytes T s'arrête.



- répondeurs possédaient une densité plus élevée de cellules immunitaires anticancéreuses effectrices dans la tumeur par rapport aux souris ayant récupéré un microbiote de patients non-répondeurs. De plus, une meilleure réponse immunitaire antitumorale a été mise en évidence dans des biopsies de patients atteints de mélanome répondeurs aux immunothérapies comparés aux non-répondeurs.

DES MOLÉCULES SUSPECTES

Au final, ces trois études suggèrent que le microbiote des patients répondeurs contient des bactéries bénéfiques comme *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* et *Bifidobacterium longum* qui participeraient à l'efficacité des immunothérapies. Par quels mécanismes? Des travaux récents apportent des éléments de réponse, mais ne sont pas encore concluants. Ainsi, Kathy McCoy, de l'université de Calgary, au Canada, et son équipe ont isolé des espèces bactériennes (*Bifidobacterium pseudolongum*, *Lactobacillus johnsonii* et le genre *Olsenella*) associées à une meilleure efficacité des immunothérapies et ont montré qu'un métabolite de *Bifidobacterium pseudolongum*, en l'occurrence l'inosine (voir la figure page 82), expliquerait, au moins en partie, cette observation. Cette molécule est un nucléoside (proche des composants des acides nucléiques comme l'ARN et de l'ADN) qui, via un récepteur dédié (le A_{2A}R pour Adenosine 2A receptor), favoriserait la production de lymphocytes Th1 stimulant l'activité d'autres globules blancs contre les tumeurs.

De son côté, Nathalie Chaput, de l'université Paris-Saclay, et son groupe ont montré que des concentrations sanguines élevées en certains acides gras à chaîne courte, comme le butyrate et le propionate, sont associées à la résistance des patients à un type d'inhibiteurs de points de contrôle, les anti-CTLA-4. Ces molécules sont produites en grandes quantités dans le côlon par la fermentation bactérienne des fibres alimentaires.

Ces diverses observations conduisent à une question importante: la manipulation du microbiote intestinal pourrait-elle transformer les patients non-répondeurs aux immunothérapies en répondeurs. Pour le savoir, nous avons étudié des souris recevant un microbiote intestinal de patients non-répondeurs auquel nous avons ajouté la bactérie *Akkermansia muciniphila*. Cette modification a bien entraîné une augmentation de l'efficacité des anti-PD-1. Une étude japonaise récente va dans le même sens: dans un modèle tumoral de souris, la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle a été améliorée grâce à l'administration d'un consortium de 11 bonnes bactéries.

Chez des patients atteints de cancer, non-répondeurs aux immunothérapies, on peut

LA PRISE D'ANTIBIOTIQUES AVANT UNE IMMUNOTHÉRAPIE DIMINUE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU POUMON, DU REIN ET DE LA VESSIE

imaginer transplanter le microbiote intestinal de patients répondeurs ou de donneurs sains afin d'augmenter la diversité bactérienne et de compléter leur microbiote. Une autre stratégie consisterait à administrer des prébiotiques ou des probiotiques (voir les Repères, page 6). Les premiers sont des petites molécules, abondantes dans les fruits et les légumes, dont se nourrissent certaines bactéries bénéfiques du microbiote intestinal. Les seconds sont des microorganismes, comme l'ultralevure, qui améliorent le fonctionnement du microbiote.

BIBLIOGRAPHIE

L. MAGER ET AL., Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy, *Science*, prépublication en ligne, eabc3421, 2020.

C. COUTZAC ET AL., Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer, *Nature Communications*, vol. 11, art. 2168, 2020.

C. MA ET AL., Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells, *Science*, vol. 360(6391), eaan5931, 2018.

B. ROUTY ET AL., Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors, *Science*, vol. 359(6371), pp. 91-97, 2018.

V. MATSON ET AL., The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients, *Science*, vol. 359(6371), pp. 104-108, 2018.

V. GOPALAKRISHNAN ET AL., Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients, *Science*, vol. 359(6371), pp. 97-103, 2018.

MANIPULER LE MICROBIOTE

Dans une étude récente, l'administration d'un prébiotique, comme l'extrait de canneberge (des baies de la famille des myrtilles et des airelles), à des souris obèses augmenterait le taux d'*Akkermansia muciniphila* dans leur microbiote intestinal et diminuait certains effets liés à la maladie. Des traitements probiotiques des cancers consisteraient à administrer à des patients non-répondeurs des bonnes bactéries encapsulées, vivantes ou atténuées par la chaleur, spécifiquement retrouvées chez des patients répondeurs.

Autre piste, elle aussi validée par des travaux récents, suivre un régime alimentaire spécifique, notamment riche en fibres favoriserait un bon microbiote intestinal et améliorerait la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire chez les patients atteints de cancer.

Le microbiote est bel et bien devenu un nouveau champ d'investigations en immunoncologie. Déjà, de nouvelles perspectives pronostiques et thérapeutiques sont offertes aux patients puisque plusieurs essais cliniques en cours dans le monde testent notamment l'efficacité des transplantations du microbiote fécal et des probiotiques dans le contexte de cancer traités par des immunothérapies. Est-ce qu'à l'instar des immunothérapies, ces liens entre microbiote, cancer et traitements seront eux aussi récompensés par un prix Nobel? L'avenir le dira. ■