

- 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 POU MON, 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. ■