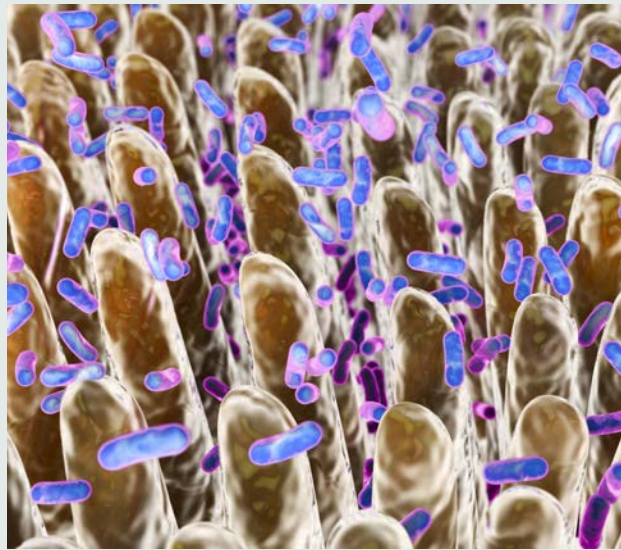


LE MICROBIOTE, UN ALLIÉ INATTENDU

Pourquoi certains patients répondent-ils mieux aux nouvelles immunothérapies contre le cancer que d'autres ? Les composants génétiques des tumeurs ou des patients seraient un élément explicatif, mais on trouve d'autres éléments de réponse ailleurs. Plusieurs travaux, dont les nôtres, mettent en lumière le rôle possible du microbiote, ces bactéries « amicales » qui habitent différentes parties de notre corps (bouche, peau, vagin, intestin...). Ces communautés de bactéries, et en particulier celles que l'on trouve dans les intestins, se distinguent par les espèces qui les constituent. Or certaines espèces influent sur la réponse inflammatoire du système immunitaire de leur hôte par des mécanismes qui ne sont pas encore totalement compris. Ainsi, certaines bactéries favorisent une surréaction inflammatoire qui pousse des cellules normales à devenir cancéreuses ou des cellules immunitaires à attaquer des tissus sains, par exemple ceux des articulations, comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde. À l'inverse, d'autres bactéries peuvent déclencher une réponse thérapeutique. Notre équipe a étudié des souches de souris génétiquement identiques, mais dotées de microbiotes différents. L'injection de cellules issues d'un mélanome chez les souris a conduit à des tumeurs grossissant plus



Le microbiote intestinal, un auxiliaire de poids dans la lutte contre le cancer.

vite chez les unes que chez les autres.

Les souris chez lesquelles la tumeur croissait lentement ont également présenté une réponse immunitaire plus forte contre la tumeur. Étonnamment, en transplantant le microbiote (par échange de matière fécale) de ces souris chez celles où les tumeurs étaient plus agressives, nous avons ralenti la croissance tumorale chez ces dernières !

En analysant l'ADN issu d'échantillons de selles des deux groupes de souris, nous avons découvert deux espèces de bactéries (*Bifidobacterium longum* ou *Bifidobacterium breve*) qui semblent liées à l'activité antitumorale.

De façon remarquable, il a suffi de nourrir les souris avec une seule de ces deux espèces bactériennes pour renforcer leur système immunitaire et ralentir la

croissance des tumeurs.

Ces souches bactériennes influent également sur l'efficacité d'un nouveau médicament (le nivolumab) relevant de l'immunothérapie. Chez les souris à qui on a administré ce traitement, les tumeurs ont totalement disparu chez les rongeurs abritant des *Bifidobacterium* dans leur microbiote. Chez les souris dépourvues de ces bactéries, la réponse au médicament n'a été que partielle. Elle n'a été complète qu'après le transfert des « bonnes » souches bactériennes. Une autre équipe, dirigée par Laurence Zitvogel, de l'Institut Gustave-Roussy, à Villejuif, a conduit une expérience similaire avec une autre immunothérapie. Ils ont découvert que deux bactéries d'un autre genre, en l'occurrence *Bacteroides*, permettaient aux animaux traités d'éliminer les tumeurs injectées. En

donnant aux animaux un antibiotique qui tuait ces bactéries, le médicament anticancéreux devenait inefficace. Ce résultat devrait faire réfléchir les médecins, étant donné le nombre de patients atteints de cancers qui reçoivent également des antibiotiques.

Pour aller plus loin, nous devons identifier les espèces bactériennes du microbiote humain et étudier leurs potentiels effets antitumoraux. Alors seulement nous pourrions recommander des traitements aux patients. Ces bactéries comme *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* semblent certes avoir des effets favorables, mais d'autres souches pourraient profiter aux tumeurs. Doit-on manger des yaourts pour renforcer des traitements immunitaires ? Pas nécessairement, car ces produits lactés contiennent généralement *Bifidobacterium lactis* ou *Bifidobacterium bifidum*, et on ignore encore si ces deux espèces ont le même effet que les espèces que nous avons identifiées. Les médecins doivent également veiller à ne pas trop stimuler le système immunitaire, de peur de déclencher des maladies auto-immunes.

MARIA-LUISA ALEGRE
PROFESSEURE AU DÉPARTEMENT
DE MÉDECINE, À L'UNIVERSITÉ
DE CHICAGO.

THOMAS GAJEWSKI
EST PROFESSEUR AUX DÉPARTEMENTS
DE PATHOLOGIE ET DE MÉDECINE,
À L'UNIVERSITÉ DE CHICAGO.

➤ Toutefois, ces tumeurs ne sont pas des forteresses inattaquables. En 2011, la FDA a approuvé un anticorps nommé ipilimumab pour traiter des cas avancés de mélanomes. Contrairement aux thérapies traditionnelles, ce traitement n'est pas conçu pour tuer directement les tumeurs: il délègue le travail aux défenses naturelles de l'organisme en levant

**L'immuno-
thérapie a déjà
fait ses preuves,
et l'on cherche
désormais à la
rendre encore
plus efficace**

les freins du système immunitaire que certains cancers sont capables d'activer. (voir *Débrider l'immunité*, par J. Wolchok, page 70).

L'ipilimumab s'est rapidement montré efficace contre le cancer des poumons et les mélanomes. Les laboratoires pharmaceutiques ont alors développé d'autres médicaments fondés sur la même stratégie. Le pembrolizumab qui a été si bénéfique à Jimmy Carter est l'un de ceux-là.

UN TRAITEMENT DE PRÉSIDENT

Pourtant, Michelle Boyer, dont le cas est similaire à celui de l'ancien président, ne réagit pas aussi bien à des traitements comparables. C'est une énigme. Des médecins estiment que l'âge avancé de Jimmy Carter l'aurait aidé, car les vieilles cellules cancéreuses auraient subi davantage de mutations: le système immunitaire n'aurait alors eu besoin que d'un petit coup de pouce.

En revanche, chez certains patients, les lymphocytes T pourraient ne jamais atteindre le cœur de la tumeur, trop dense. Chez d'autres patients encore, les lymphocytes T semblent être au bon endroit, mais restent inopérants, peut-être parce que plusieurs éléments doivent être débloqués. De fait, une étude, parue en 2015 dans le *New England Journal of Medicine*, a montré que les patients atteints de mélanomes s'en sortaient mieux avec deux inhibiteurs de points de contrôle plutôt qu'un.

Les médecins sont incapables de prédire l'efficacité d'un inhibiteur donné ou d'une combinaison de traitements. Aujourd'hui, plus de 20% des patients atteints de mélanomes avancés et participant à des essais cliniques sont complètement guéris par des inhibiteurs de points de contrôle et un peu plus de la moitié le sont partiellement. On doit comprendre cette disparité. Plus intrigant encore, certaines tumeurs qui semblent attirer peu de lymphocytes T régressent grâce aux inhibiteurs, alors que ces médicaments n'ont parfois aucun effet sur des tumeurs riches en lymphocytes T. Le cancer a sans doute d'autres secrets à livrer...

Pour toutes ces raisons, la mise au point d'un traitement individuel contre les tumeurs solides relève aujourd'hui de la méthode par essai-erreur. Michelle Boyer et d'autres patients qui enchaînent les différents traitements espèrent vivre jusqu'à ce que le bon médicament soit mis au point. L'espoir est permis.

Selon des spécialistes, le processus de sélection d'un traitement immunitaire va devenir de plus en plus rationnel et expérimentalement étayé. Un patient avec une tumeur solide pourrait d'abord subir une biopsie. Si l'analyse révèle la présence de lymphocytes T en quantités suffisantes, on prescrirait alors un ou plusieurs inhibiteurs de points de contrôle. Aujourd'hui, trois inhibiteurs sont disponibles et plus d'une dizaine d'autres sont en développement. Dans le cas où les lymphocytes T seraient plus rares, les médecins essaieront d'autres techniques pour à la fois attirer ces cellules et l'attention du système immunitaire sur la croissance anormale avant d'ouvrir les points de contrôle.

Une autre piste consisterait à utiliser des moyens plus traditionnels, comme les radiations et la chimiothérapie, pour renforcer la réponse immunitaire. En tuant un large nombre de cellules tumorales avec de plus petites doses de chimiothérapie et de radiations, on devrait pouvoir libérer suffisamment de débris cellulaires pour signaler la tumeur au système immunitaire. Un inhibiteur de point de contrôle viendrait ensuite à bout du cancer ainsi affaibli. De telles hypothèses sont aujourd'hui en test.

Alors que de plus en plus d'immunothérapies sont autorisées, pour le plus grand bénéfice des patients, une autre difficulté se dresse: leur coût. Le marché global des médicaments anticancéreux approcherait 100 milliards de dollars par an! Une meilleure production, des doses prescrites plus faibles et des durées de traitement raccourcies aideraient à réduire les dépenses de santé. Avec l'aide des laboratoires pharmaceutiques, les services publics doivent veiller à ce que ces traitements innovants et pleins de promesses restent accessibles à tous les patients, qu'ils soient anciens présidents ou pas. ■

BIBLIOGRAPHIE

B. CARRENO ET AL., A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells, *Science*, vol. 348, pp. 803-808, 2015

M. VÉTIZOU ET AL., Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota, *Science*, vol. 350, pp. 1079-1084, 2015

A. SIVAN ET AL., Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy, *Science*, vol. 350, pp. 1084-1089, 2015