

Les antibiotiques, ennemis des immunothérapies

ONCOLOGIE - Des bactéries intestinales conditionnent le succès de ces traitements contre le cancer. Mais l'antibiothérapie compromet leur efficacité

C'est un méfait inattendu des antibiotiques : ils font chuter l'efficacité de traitements des cancers très innovants, les immunothérapies. Publiée le 3 novembre dans la revue *Science*, une étude française sonne l'alerte. Elle montre aussi que la réponse des patients à ces immunothérapies dépend en partie des espèces de bactéries présentes dans leur tube digestif. Ce que confirme une étude américaine publiée dans le même numéro de *Science*.

Développées dans les années 2000, les immunothérapies renforcent les capacités de notre système immunitaire à combattre les cancers et, dans des cancers au pronostic auparavant très sombre, améliorent la survie. Par exemple, avec la première immunothérapie apparue, l'ipilimumab, certains patients atteints de mélanome avancé sont toujours en vie après

dix ans. Trois immunothérapies sont commercialisées en Europe. Ces trois anticorps bloquent des récepteurs (tel PD-1) qui freinent l'action des lymphocytes tueurs de cellules cancéreuses. « Ces immunothérapies sont devenues des traitements de deuxième ligne dans de nombreux cancers avancés : mélanomes, cancers du poumon, du rein, de la vessie, de l'estomac... Leurs indications ne cessent de s'étendre », s'enthousiasme Laurence Zitvogel, directrice d'unité Inserm à Gustave-Roussy (Villejuif) et dernière auteure de l'étude française, avec des équipes de l'AP-HP, de l'IHU Méditerranée Infection, de l'université Paris-Sud (Saclay) et de l'INRA.

Pour autant, les anti-PD-1 ne sont efficaces que chez 25 % des patients. Pourquoi ? « Nous avons besoin de marqueurs cliniques capables de prédire l'efficacité des immunothérapies », relève Laurence

Zitvogel. Ce, d'autant que ces traitements peuvent être toxiques et coûtent très cher.

Diminution de la survie

Les auteurs ont suivi 249 patients traités par un anti-PD-1 pour un cancer avancé du poumon, du rein ou de la vessie. Parmi eux, 29 % avaient pris des antibiotiques à cause d'une infection dentaire, urinaire ou pulmonaire. Résultat : la prise d'antibiotiques, deux mois avant et jusqu'à un mois après le début de l'immunothérapie, diminue la survie sans progression du cancer et la survie globale. Par exemple, la médiane de survie globale était de 20,6 mois quand les patients ne prenaient pas d'antibiotiques (la moitié survivait donc plus de 20,6 mois – plusieurs années parfois). Mais de 11,5 mois chez les patients sous antibiothérapie. Or les antibiotiques déséquilibrent la composition du mi-

crobiote intestinal, ces cent mille milliards de bactéries qui peuplent nos intestins. Puis les auteurs ont caractérisé la « signature génomique » des 200 à 500 espèces de bactéries présentes dans les fèces, chez 153 patients atteints de cancer du poumon ou du rein. Verdict : ceux qui répondaient le mieux à l'immunothérapie présentaient une signature bactérienne enrichie en une bactérie, *Akkermansia muciniphila*. « Une espèce indispensable mais non suffisante », note Laurence Zitvogel. De leur côté, des équipes de l'université du Texas ont suivi 112 patients atteints de mélanome avancé, traités par les mêmes anti-PD-1. Ceux qui répondaient le mieux présentaient un microbiote enrichi en *Faecalibacterium* et *Clostridium*.

Ensuite, les chercheurs français et américains ont vérifié le lien de cause à effet chez des souris dépourvues de germe intestinal et

qui développaient des tumeurs. Ils leur ont transféré un microbiote favorable (issu des fèces de patients répondant positivement à l'anti-PD-1) ou défavorable (issu de patients en échec thérapeutique). Conclusion : les souris transplantées avec le microbiote favorable répondaient bien mieux à l'immunothérapie. Mieux, l'administration orale d'*Akkermansia muciniphila* à des souris ayant reçu le microbiote défavorable restaurait l'efficacité de l'immunothérapie.

« Une découverte majeure »
« Notre microbiote est un des paramètres dont il faudra peut-être tenir compte pour aboutir à une médecine réellement personnalisée », estime Christine Chomienne, de l'Institut national du cancer (INCa). C'est un « excellent travail, une découverte majeure qui demande à être confirmée par une étude prospective », juge Dominique Mara-

ninchi, qui a notamment présidé l'INCa. Ces résultats offrent deux espoirs d'applications cliniques. Premièrement, pourra-t-on développer des tests prédictifs efficaces, rapides, bon marché, pour identifier les patients répondeurs à partir de la signature génétique de leur microbiote ? Deuxièmement, pourra-t-on améliorer le pronostic des patients qui ont un microbiote défavorable ou qui doivent recevoir un antibiotique ? L'enjeu serait de « stimuler la réponse antitumorale par une flore bactérienne ad hoc : un besoin médical urgent », estime Dominique Maraninchi. Des brevets ont été déposés et des biotechs ont été créées, comme Everimmune, en 2016, issue de Gustave-Roussy Transfert, filiale de l'hôpital du même nom, qui développe des composés thérapeutiques à base de bactéries encapsulées et lyophilisées. ■

FLORENCE ROSIER