

## **Le microbiote intestinal influence la réponse aux immunothérapies**

### **Gut microbiome influences efficacy of immunotherapy**

Alexandre de Nonneville<sup>1</sup>

#### **Affiliations :**

1. *Aix-Marseille Univ, CNRS, INSERM, Institut Paoli-Calmettes, Department of Medical Oncology, CRCM, Marseille, France*

*Alexandre de Nonneville, Department of Medical Oncology, Institut Paoli Calmettes, 232 Bd. Sainte-Marguerite 13009 Marseille, France*

*Tel: + 33 4 91 22 35 37. Fax: + 33 4 91 26 35 60. Email: denonnevillea@ipc.unicancer.fr*

Trois articles soutenant l'importance du microbiote intestinale dans la réponse à l'immunothérapie par anti-PD1 occupent la table des matières du journal Science de janvier 2018 [1][2][3]. L'étude française [1], dirigée par Laurence Zitvogel, suggère que la consommation d'antibiotiques serait associée à une mauvaise réponse au blocage du point de contrôle immunitaire PD1-PDL1 dans un modèle tumoral murin comme chez des patients atteints de cancer. Ainsi, sur 249 patients traités par immunothérapie pour un cancer du poumon, du rein ou de la vessie, la prise d'antibiotiques deux mois précédent et jusqu'à un mois après le début du traitement (28% des patients) avait un impact négatif sur la survie sans progression comme sur la survie globale, et était un facteur indépendant de résistance au traitement par anti-PD1.

Une analyse par métagénomique du microbiote intestinal des patients a révélé que la présence de la bactérie *Akkermansia muciniphila* était associée à une meilleure réponse thérapeutique. La transplantation de microbiotes fécaux de patients répondeurs aux anti-PD1 à des souris sans germes ou traitées par antibiotiques a amélioré les effets antitumoraux de l'immunothérapie, tandis qu'une transplantation de microbiotes fécaux de patients non répondeurs n'entraînait pas d'effet positif. Une supplémentation orale avec *Akkermansia muciniphila* après transplantation de microbiotes fécaux avec des fèces de patients non répondeurs a restauré l'efficacité du blocage de PD1 d'une manière interleukine-12- dépendante, en augmentant le recrutement des lymphocytes T CCR9 + CXCR3 + CD4 + dans les lits tumoraux de souris.

Ces travaux confortent l'intérêt du développement d'une approche thérapeutique combinant bactéries et immunothérapies et se poursuivent dans le cadre du projet Torino-Lumière.

- [1] Routy B, Chatelier EL, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91–7. doi:10.1126/science.aan3706.
- [2] Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti–PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018;359:104–8. doi:10.1126/science.aao3290.
- [3] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359:97–103. doi:10.1126/science.aan4236