



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N^o d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

POTENTIALISATION DE L'EFFET DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES PAR SUPPLÉMENTATIONS BACTÉRIENNES : ETAT DES CONNAISSANCES

Présenté par LABIOD Chekib

Soutenu le 22 novembre 2024

Devant le jury constitué du Pr Pauline SOULAS-SPRAUEL, Présidente

Dr Abdelmalek BENDJAMA, Directeur de thèse

Dr Marie KROEMER et Dr Sarah FISCHER, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



**Doyen****Directeurs adjoints****Directeur adjoint étudiant****Responsable administrative**

Esther KELLENBERGER

Julien GODET

Béatrice HEURTAULT

Emilie SICK

Léo FERREIRA-MOURIAUX

Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PDNS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANGAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FÖHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDÉ	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATTOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Élisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurèle	BOURDEMOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PETISCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurèle	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie
Damien	RETTA	Biochimie

Remerciements

Merci à ma famille, ma mère, mon père, mes frères, qui grâce à leur soutien inébranlable et à tous les moyens qu'ils ont déployés, m'a permis d'avoir la meilleure éducation et scolarité possible. Particulièrement ma mère, son amour, ses sacrifices et son dévouement ont été des piliers essentiels dans mon cheminement et m'ont permis de me concentrer pleinement sur mon parcours académique. **Merci maman**, pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi.

À mes amis, je vous remercie pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté. Que ce soit avant ou pendant mes études, vous avez toujours été là avec vos bons conseils et votre bonne humeur. Tous ces moments ensemble, les nuits passées en vocal, les voyages et les souvenirs ont vraiment rendu cette expérience inoubliable. Merci à vous tous pour votre amitié et votre soutien, vous avez été essentiels dans cette aventure !

Aux membres du jury, Mme SOULAS, Mme KROEMER et Mme FISCHER, te tiens à exprimer ma sincère gratitude pour votre présence et pour avoir accepté d'évaluer mon travail. C'est un grand honneur de pouvoir partager cette étape importante de mon parcours avec vous. Votre expertise et vos réflexions enrichissent considérablement ce moment, et je suis reconnaissant de l'attention que vous portez à ma thèse.

Aux professeurs, je souhaite les remercier pour tout ce qu'ils m'ont appris au cours de ces années. Leur passion pour l'apprentissage m'a permis d'acquérir énormément de connaissances et de me développer tant sur le plan académique que personnel. Je remercie en particulier mes professeurs d'immunologie, de cancérologie et de biotechnologie pour avoir éveillé une passion dans ces domaines et construit mon projet professionnel autour d'eux.

À Marie, Bruno et l'équipe Rossignol, un grand merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant mes stages et mes passages à l'officine. J'ai pu voir à quel point le métier de pharmacien va bien au-delà du médicament. J'ai adoré cette ambiance d'équipe qui fait qu'on se sent toujours soutenu. Merci pour votre patience, votre humour, et surtout pour m'avoir transmis votre amour du métier.

À Malek, un immense merci. Depuis le CPS jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours été là pour m'épauler, me conseiller, et partager ton expérience avec générosité. Ta présence et tes conseils tout au long de ma thèse ont vraiment fait la différence, et la qualité de ce travail, c'est en grande partie grâce à toi. Malgré ton niveau sur COD, tu restes un exemple pour moi et je suis heureux de t'avoir rencontré. Merci pour ta confiance et ton amitié précieuse.

Table des matières

Listes des abréviations	_____
Liste des figures	_____
Liste des tableaux	_____
Introduction	_____ 1
I. Système immunitaire et cancer	_____ 6
A. Physiopathologie du cancer	_____ 6
B. L'importance du microenvironnement tumoral :	_____ 8
C. La réponse immunitaire antitumorale :	_____ 18
II. Immunothérapies et ICI	_____ 25
A. Historique et avènement des immunothérapies	_____ 25
B. Les ICI dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux	_____ 26
C. Défis à relever : gestion des effets indésirables et mécanisme d'échappement aux ICI	_____ 31
a) Gestion des effets indésirables	_____ 31
b) Mécanismes d'échappement aux ICI	_____ 33
III. Le microbiote intestinal et son importance pour la santé	_____ 39
A. Historique et généralités	_____ 39
a) Contexte et historique	_____ 39
b) Le rôle du microbiote dans la modulation du SI	_____ 42
B. Impact sur la santé humaine	_____ 44
C. Bénéfice d'une supplémentation bactérienne	_____ 46
D. Focus sur le cancer et les ICI	_____ 47
IV. Lien entre le microbiote intestinal et le traitement du cancer par les ICI	_____ 50
A. Etude pilote 1 : <i>Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial</i> (137)	_____ 50
a) Présentation de l'étude	_____ 50
b) Résultats	_____ 51
c) Discussion de l'étude	_____ 53
B. Etude pilote 2 : <i>Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in</i>	

<i>metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial(139)</i>	54
a) Présentation de l'étude	54
b) Résultats	55
c) Discussion de l'étude	58
C. Etude pilote 3 : <i>Association of Probiotic Clostridium butyricum Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer(141)</i>	59
a) Présentation de l'étude	59
b) Résultats	61
c) Discussion de l'étude	63
V. Discussion	63
VI. Conclusion	68
Bibliographie :	69
Résumé :	79
Abstract :	79

Listes des abréviations

ADCC = Antibody-dependent cellular cytotoxicity	stimulating factor
ADN = Acide désoxyribonucléique	GVH = Réaction du greffon contre l'hôte
AINS = Anti-inflammatoire non stéroïdien	GVT = Réaction du greffon contre la tumeur
ASCO = American Society of Clinical Oncology	HbA1c = Hémoglobine A1c
ATP = Adénosine triphosphate	HGF = Hepatocyte growth factor
B7-H3 = B7 homolog 3	ICAM-1 = Intercellular adhesion molecule 1
BRCA1/2 = Breast cancer gene 1/2	ICI = Inhibiteur de points de contrôle immunitaire
CAF = Fibroblastes associés aux cancers	IDO = Indoleamine 2,3-dioxygénase
CAR-T = Chimeric Antigen Receptor T-cell	IgA = Immunoglobuline A
CBNPC = Cancer bronchique non à petite cellules	IL = Interleukine
CBT = <i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588	IFN = Interferon
CCL = C-C motif chemokine ligand	JAK/STAT = Janus kinase/signal transducer and activator of transcription
CD = Cluster of differentiation	KEAP1 = Kelch-like ECH-associated protein 1
CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité	KLRG1 = Killer cell lectin-like receptor G1
CSF = Colony-stimulating factor	KO = Knockout
CTLA-4 = Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4	LAG3 = Lymphocyte-activation gene 3
CXCL = C-X-C motif chemokine ligand	LB = Lymphocytes BPD-L1
EI = Effets indésirables	LFA-1 = Lymphocyte function-associated antigen 1
ESMO = European Society for Medical Oncology	LT = Lymphocytes T
FDA = Food and Drug Administration	MAT = Macrophages associés aux tumeurs
FFAR = Free fatty acid receptor	MDSC = Cellules myéloïdes suppressives
FoxP3 = Forkhead box P3	MEC = Matrice extracellulaire
GALT = Tissu lymphoïde associé au tube digestif	mmHg = Millimètre de mercure
G-CSF = Granulocyte colony-stimulating factor	MSI = Microsatellites instables
GLUT2 = Glucose transporter type 2	NAT = Neutrophiles associés aux tumeurs
GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony-	NET = Neutrophil extracellular trap
	NK = Natural killer
	ORR = Taux de réponse objective

OS = Survie globale

PCR = Polymerase chain reaction

PD-1 = Programmed Cell Death Protein 1

PD-L1/2 = Programmed Cell Death Ligand 1/2

PI3K = Phosphoinositide 3-kinase

pH = Potentiel hydrogène

PFS = Survie sans progression

RCAS1 = Receptor for cancer-associated sialylated glycoprotein 1

SI = Système immunitaire

SITC = Society for Immunotherapy of Cancer

SCFA = Acide gras à courte chaîne

STK11 = Serine/threonine kinase 11

SWI/SNF = Switch/Sucrose Non-Fermentable

TGF = Transforming growth factor

Th1/2/17 = T helper 1/2/17

TIGIT = T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains

TIM = T cell immunoglobulin and mucin domain

TLS = Structure lymphoïde tertiaire

TME = Microenvironnement tumoral

TMF = Transplantation de microbiote fécal

TNF = Tumor necrosis factor

TRAIL = TNF-related apoptosis-inducing ligand

TREG = Lymphocytes T régulateurs

UFC = Unité formant colonie

VEGF = Vascular endothelial growth factor

Liste des figures

Figure 1. Objectifs principaux du plan cancer 2021-2030 français.(5)	2
Figure 2. Objectifs principaux du plan cancer européen.(7)	3
Figure 3. Principaux facteurs de risque du cancer. Figure réalisée sur Biorender.com	7
Figure 4. Formation et progression tumorale. Figure réalisée sur Biorender.com	8
Figure 5. Comparaison entre la vascularisation normale et tumorale.(28)	10
Figure 6. Formation des métastases à partir du site tumoral primaire. Figure réalisée sur Biorender.com	12
Figure 7. Les capacités distinctives du cancer. Tiré des "Hallmarks of cancer" de Hanahan et Weinberg dans cell press(37).	13
Figure 8. Effets des cellules sénescents dans la promotion tumorale. Tiré de l'article "The Paradoxical Role of Cellular Senescence in Cancer" de Jing Yang et al dans frontiers(39).	14
Figure 9. Rôle des lymphocytes dans le TME. Tiré de "CD4+ T cells in cancer" par Daniel E. Speiser, et al dans nature cancer(46).	16
Figure 10. Résumé des cellules du TME impliquées dans le développement du cancer. Figure réalisée sur Biorender.com	18
Figure 11. Théorie des 3E. Figure réalisée sur Biorender.com	19
Figure 12. Les étapes clés de la réponse immunitaire anti tumorale.Tiré de "Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle" par Chen DS, Mellman I, publié dans Immunity(61)	20
Figure 13. Activation et différenciation des LT CD8+ naïfs en LT en LT cytotoxiques. Figure réalisée sur Biorender.com	21
Figure 14. Action cytotoxique des LT CD8+ sur une cellule cancéreuse. Figure réalisée sur Biorender.com	22
Figure 15. Inactivation des LT CD8+ par les cellules cancéreuses via les points de contrôle immunitaires inhibiteurs. Figure réalisée sur Biorender.com	24
Figure 16. Frise chronologique des événements majeurs dans l'histoire de l'immunothérapie et des ICI. Figure réalisée sur Biorender.com	26
Figure 17. Mécanisme d'action des ICI anti-PD-1/PD-L1. Tiré de "Cancer Immunotherapy: Where Next?" par W. Bodmer et V. Golubovskaya dans le journal MDPI(76).	29
Figure 18. Résumé des EI induits par les ICI. Tiré du "Série Guides pour les patients ESMO". Rédigé par Kstorfin Medical Communications Ltd pour le compte de l'ESMO(84).	33
Figure 19. Survie sans progression des patients atteints d'un cancer colorectal de stade avancé avec microsatellite instable, traités par chimiothérapie classique ou par du pembrolizumab. Tiré de "Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer" T. André et al. dans le NEJM(86).	34
Figure 20. Survie globale des patients atteints de mélanome traités par ICI en fonction de la présence haute (gris), moyenne (bleu) ou faible (jaune) de TLS. Tiré de "Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma" par R. Cabrita, M. Lauss et al. dans Nature(97).	37
Figure 21. Frise chronologique des événements majeurs de la découverte et de la caractérisation du microbiote intestinal. Figure réalisée sur Biorender.com	40
Figure 22. Les différents microbes de l'organisme. Figure réalisée sur Biorender.com	41
Figure 23. Effets bénéfiques du microbiote intestinal. Tiré de l'article "Microbiote et immunité" par L. Breton du Laboratoire Lescuyer(107).	42
Figure 24. Rôle du microbiote intestinal dans le développement des cellules immunitaires et la production de cytokines.	

Tiré de "Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease" par N. Kamada, SU. Seo, et al. dans nature reviews immunology(110).	43
Figure 25. Les différents effets du microbiote intestinal sur le SI en situation d'homéostasie et de dysbiose. Tiré de "Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease" par N. Kamada, SU. Seo, et al. dans nature reviews immunology(110).	44
Figure 26. Implication du microbiote intestinal dans la santé humaine. Figure réalisée sur Biorender.com	45
Figure 27. Taux de réponse objective (ORR) entre le groupe sans CBM588 (à gauche) et le groupe avec CBM588 (à droite)(138).	51
Figure 28. Changement de la taille de la lésion cible entre le groupe sans CBM588 (en bleu) et le groupe avec CBM588 (en gris)(138).	52
Figure 29. Survie sans progression (PFS) entre le groupe sans CBM588 (en bleu) et le groupe avec CBM588 (en gris) (138).	53
Figure 30. Survie sans progression en fonction du temps dans le groupe avec CBM588 (en gris) et sans CBM588 (en bleu) (140).	56
Figure 31. Survie globale en fonction du temps dans le groupe avec CBM588 (en gris) et sans CBM588 (en bleu)(140).	57
Figure 32. Pourcentage de changement de la taille des lésions et progression dans le groupe avec CBM588 (en gris) et sans CBM588 (en bleu)(140).	57
Figure 33. Comparaison des paramètres cliniques entre les patients du groupe avec CBT (ligne continue) et ceux du groupe sans CBT (ligne pointillée). A. Survie sans progression (PFS). B. Survie globale (OS)(142).	61
Figure 34. Comparaison des courbes de survie (PFS et OS) dans le groupe avec CBT (ligne continue) et sans CBT (ligne pointillée). A. Chez les patients n'ayant pas reçu de thérapie antibiotique. B. Chez les patients ayant reçu une thérapie antibiotique dans les 60 jours avant le début du traitement par ICI(142).	62

Liste des tableaux

Tableau 1. Résumé des indications des ICI ciblant CTLA-4. 28

Tableau 2. Résume des indications des ICI ciblant PD-1. 30

Tableau 3. Résume des indications des ICI ciblant PD-L1..... 31

Introduction

Le cancer est une maladie multifactorielle qui résulte de l'interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux, incluant ainsi les mutations génétiques, l'exposition à des substances cancérigènes et le mode de vie de l'individu. Il existe différentes méthodes de traitement telles que la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie ou encore des combinaisons de ces derniers(1). La recherche sur le cancer connaît d'importantes avancées et fait l'objet de découvertes majeures notamment avec l'apparition des thérapies ciblées et personnalisées, comme les thérapies immunologiques(2). D'après L'institut National du Cancer, en 2023, 433 136 nouveaux cas de cancers toutes localisations confondues ont été recensés en France, avec 57% d'hommes et 43% de femmes, un chiffre qui a doublé depuis 1990. En 2021, 62 633 patients étaient traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), une augmentation de 21% par rapport à 2020. Plus de 1000 patients ont été traités par CAR-T cell en 2022, ce qui représente un chiffre deux fois plus élevé que l'année précédente(3). Ces chiffres attestent bien de la montée en puissance de ces thérapies(4).

Le Plan cancer dévoilé en février 2021 par le président de la République française est une initiative ambitieuse visant à réduire significativement la mortalité due aux cancers, en passant de 150 000 à 100 000 décès par an d'ici 2030. Ce plan bénéficie d'un financement de 1,74 milliard d'euros et repose sur quatre grands axes stratégiques :

1. **Améliorer la prévention** : en renforçant les actions visant à éviter l'apparition de cancers, notamment par la promotion d'habitudes de vie saines et la lutte contre les facteurs de risque.
2. **Limitier les séquelles et améliorer la qualité de vie** : en incluant des interventions visant à réduire l'impact des traitements sur les patients et améliorer leur bien-être tout au long de leur parcours de soins.
3. **Lutter contre les cancers à mauvais pronostic** : en se concentrant particulièrement sur les cancers pour lesquels le taux de survie reste faible, en encourageant la recherche et l'innovation thérapeutique.
4. **Garantir l'accès aux progrès pour tous** : en réduisant les inégalités dans l'accès aux soins et aux technologies de dépistage, en assurant que les avancées médicales bénéficient à toutes les populations, quel que soit leur lieu de résidence ou leur statut socio-économique.

Ces objectifs permettront de développer un dépistage rapide et accessible à tous tout en assurant l'accompagnement du patient avant, pendant et après la maladie(5).



Figure 1. Objectifs principaux du plan cancer 2021-2030 français.(5)

Au niveau européen, le cancer cause chaque année 1,3 million de décès. Pour lutter contre ce fléau, l'Union européenne a alloué un budget de 4 milliards d'euros à son plan cancer. Ce plan met l'accent sur plusieurs aspects prioritaires :

1. **Les nouvelles technologies et les innovations en recherche** : en soutenant leur développement pour améliorer la prise en charge des cancers.
2. **Une prévention renforcée** : L'accent est mis sur la réduction des principaux facteurs de risque tels que le tabagisme, l'alcool et la pollution, dans l'objectif de prévenir les cancers évitables.
3. **Un dépistage précoce** : Le plan vise à améliorer les dispositifs de dépistage pour détecter les cancers à des stades plus précoces, permettant ainsi d'augmenter les chances de guérison.
4. **Améliorer le système de santé et la qualité de vie des patients** : Des réformes sont prévues pour renforcer les infrastructures de soins et améliorer l'accompagnement des patients tout au long de leur parcours de soins.
5. **Un accès universel aux soins et à l'information, notamment pour les enfants** : Le plan vise à garantir que tous les citoyens, en particulier les enfants, aient un accès équitable aux soins et aux informations, quelles que soient leur situation géographique ou socio-économique.

L'objectif global est de rendre les soins et les progrès médicaux accessibles à tous, en renforçant la prévention, le dépistage et l'accompagnement des patients atteints de cancer, en particulier chez les enfants(6).



Figure 2. Objectifs principaux du plan cancer européen.(7)

L'amélioration des options de traitement des cancers est donc un point clé dans la bonne réussite de ces plans cancers. Les alternatives sont aujourd'hui nombreuses mais ne fonctionnent pas sur tous les cancers et pour tous les patients.

Le concept de cancer est connu depuis l'antiquité, avec de nombreuses observations réalisées par Hippocrate, Aretaeus ou encore Galien, et qui ont été précisées avec la médecine arabe, préconisant l'excision de la tumeur dès que possible. Les autres thérapies dites classiques sont relativement anciennes avec les premières chimiothérapies et radiothérapies réalisées au début du XXe siècle. A l'inverse, la découverte des premiers points de contrôle immunitaire et du mécanisme d'inhibition du système immunitaire (SI) par les cellules cancéreuses est très récente. Le premier ICI est arrivé sur le marché en 2011 et a été à l'origine de l'avènement des immunothérapies. Le mécanisme d'action des points de contrôle immunitaires correspond à une signalisation entre les cellules cancéreuses et les lymphocytes T (LT) médiée par des co-récepteurs. Il existe des signaux co-activateurs et des signaux co-inhibiteurs des cellules immunitaires. Les cellules cancéreuses vont cibler les récepteurs responsables des signaux co-inhibiteurs. C'est ce mécanisme qui nous intéresse et qui va empêcher en particulier l'action des LT.

La découverte des deux plus importants points de contrôle immunitaire, le Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)(8) et le Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 (CTLA-4)(9), a permis aux chercheurs de se pencher plus profondément sur le sujet et plus d'une cinquantaine de points de contrôle ont été aujourd'hui identifiés. Cela a conduit à l'émergence d'une nouvelle classe d'anticorps, appelés ICI. Ces anticorps agissent en bloquant ces récepteurs pour restaurer l'activité cytotoxique des LT, permettant ainsi au SI de cibler et d'éliminer les cellules cancéreuses.

En parallèle, d'autres approches d'immunothérapies ont vu le jour, notamment les thérapies cellulaires, les vaccins anticancéreux, les thérapies à base de cytokines, et les virus oncolytiques. Ces traitements visent à mobiliser le SI de différentes manières pour combattre le cancer plus efficacement.

Les immunothérapies révolutionnent la prise en charge des patients atteints de cancers en leur ouvrant la voie à une survie durable tout en améliorant leur qualité de vie avec moins d'effets indésirables (EI) que les cytotoxiques dans certains cancers(10).

Bien que l'immunothérapie ait connu un succès notable, elle reste confrontée à des défis significatifs. Parmi eux, la variabilité des réponses des patients, la résistance des tumeurs et la gestion des EI auto-immuns. Il est crucial de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent ces traitements et d'identifier les facteurs influençant leur efficacité, afin d'améliorer les résultats et d'élargir l'impact de l'immunothérapie dans la lutte contre le cancer(11).

Une piste en cours d'exploration est le microbiote intestinal. De nombreuses études ont démontré qu'il agit comme un deuxième cerveau en jouant un rôle important dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Il est composé d'une multitude de bactéries, virus, levures et parasites vivant en symbiose dans notre organisme. Entre 10^{12} et 10^{14} de ces micro-organismes peuplent notre intestin. A l'instar de l'empreinte digitale, le microbiote intestinal est propre à chaque personne, et avec l'avènement du séquençage à haut débit, il est désormais possible de le caractériser précisément. Il est composé de 160 espèces de bactéries en moyenne, mais seulement 15 à 20 sont retrouvées entre les différents individus. Il assure un rôle essentiel pour la digestion en dégradant les fibres végétales et certaines protéines, mais aussi dans la synthèse de nombreux nutriments tels que les vitamines K et B, la valine, la leucine et l'isoleucine. De plus, il sert de barrière contre les micro-organismes pathogènes(12). Le microbiote intestinal semble avoir un rôle important dans la réponse au traitement entre différents patients, que ce soit pour les dysbioses(13), les maladies cardiovasculaires(14) ou encore les cancers(15).

L'objectif principal de ce travail est d'analyser les interactions complexes entre le microbiote intestinal et les ICI, tout en explorant les perspectives d'amélioration de ces traitements. Pour aborder cette problématique, nous commencerons par souligner l'importance du SI et du microenvironnement tumoral

(TME) dans le cadre du cancer, en insistant sur leur rôle clé dans la modulation de la réponse thérapeutique.

Ensuite, nous présenterons une revue des différents types de cancers traités par immunothérapies, accompagnée d'une exploration des diverses approches thérapeutiques disponibles. Une attention particulière sera accordée aux mécanismes d'action de ces traitements et à leurs applications cliniques.

Nous poursuivrons par une description détaillée du microbiote intestinal, incluant sa composition, ses fonctions, et son rôle dans la santé humaine.

Enfin, nous analyserons de manière approfondie les études, essais cliniques et publications existantes afin d'évaluer l'état actuel des connaissances sur le lien entre le microbiote intestinal et la réponse aux ICI dans le traitement du cancer. Cette dernière section, qui constitue le cœur de notre analyse, mettra en lumière les avancées récentes et les perspectives dans ce domaine de recherche en pleine évolution.

I. Système immunitaire et cancer

A. Physiopathologie du cancer

La perte de l'homéostasie cellulaire liée à l'accumulation de mutations induit l'apparition de cancers extrêmement variés. Il existe de nombreux facteurs de risque de l'apparition d'un cancer chez un individu, comme les facteurs extrinsèques, liés à l'environnement :

- L'exposition à des substances cancérigènes ou aux rayonnements ionisants,
- L'infection par des virus,

Et ceux liés au mode de vie :

- La consommation de tabac,
- La consommation d'alcool,
- L'obésité.

D'après l'institut national du cancer, en agissant sur les facteurs extrinsèques, et notamment le mode de vie des patients, il est estimé que 40% des cancers pourraient être évités. Il existe aussi des facteurs de risques intrinsèques comme l'âge, entraînant un vieillissement des cellules, l'accumulation de mutations et la diminution de l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN(16). Enfin, certaines prédispositions génétiques au cancer sont transmises de façon héréditaire(17). La plus connue est la mutation BRCA1/2 dans le cancer du sein.

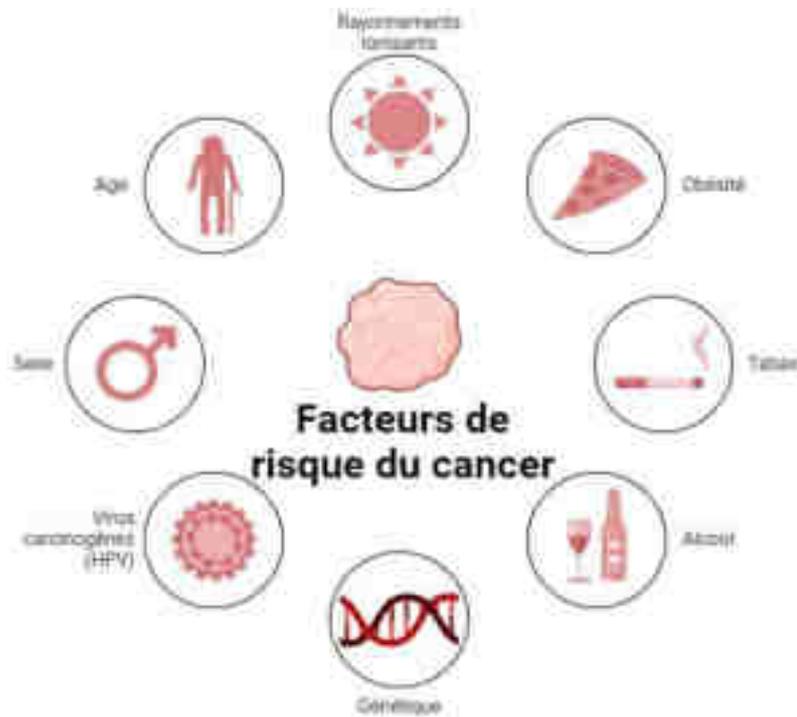


Figure 3. Principaux facteurs de risque du cancer. Figure réalisée sur Biorender.com

Malgré l'existence de plus d'une centaine de types de cancers différents et des localisations hétérogènes, il existe des caractéristiques précises retrouvées dans les cellules cancéreuses qui permettent de les identifier. En effet, les cellules cancéreuses sont dites immortelles, elles acquièrent la capacité à se diviser indéfiniment en échappant aux mécanismes d'apoptose. De plus, ces cellules deviennent insensibles aux signaux régulant la prolifération cellulaire, acquièrent la capacité à créer de nouveaux vaisseaux sanguins pour l'apport de nutriments et peuvent migrer via les vaisseaux sanguins et lymphatiques dans d'autres tissus pour former des métastases(18). La prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses forme une masse appelée tumeur maligne pouvant se développer dans n'importe quel tissu de l'organisme.

On distingue deux grands types de tumeurs :

- Les tumeurs solides, caractérisées par un amas de cellules localisées, comme les carcinomes, sarcomes ou mélanomes, qui forment la majorité des cancers.
- Les hémopathies malignes, caractérisées par une atteinte des cellules hématopoïétiques qui sont disséminées dans le sang ou la lymphe. On peut citer les leucémies, les lymphomes ou les myélomes(19).

La tumeur est initialement composée d'un petit amas de cellules néoplasiques immatures se divisant de façon désordonnée. Les cellules récupèrent de l'oxygène et des nutriments à partir des vaisseaux avoisinants. Cependant, après avoir atteint une certaine taille, la tumeur ne peut plus se propager formant un milieu hypoxique. Dans ce cas, les cellules cancéreuses sécrètent du VEGF, un facteur pro-

angiogénique permettant ainsi l'expansion par bourgeonnement(20).

À mesure que la tumeur primaire croît en volume, elle infiltre progressivement les tissus adjacents. Ensuite, certaines cellules tumorales se disséminent en se détachant de la masse initiale et empruntent les voies sanguines ou lymphatiques. Cette migration cellulaire aboutit à l'implantation de foyers tumoraux secondaires dans des sites distants de l'organisme, un processus désigné sous le terme de métastase.

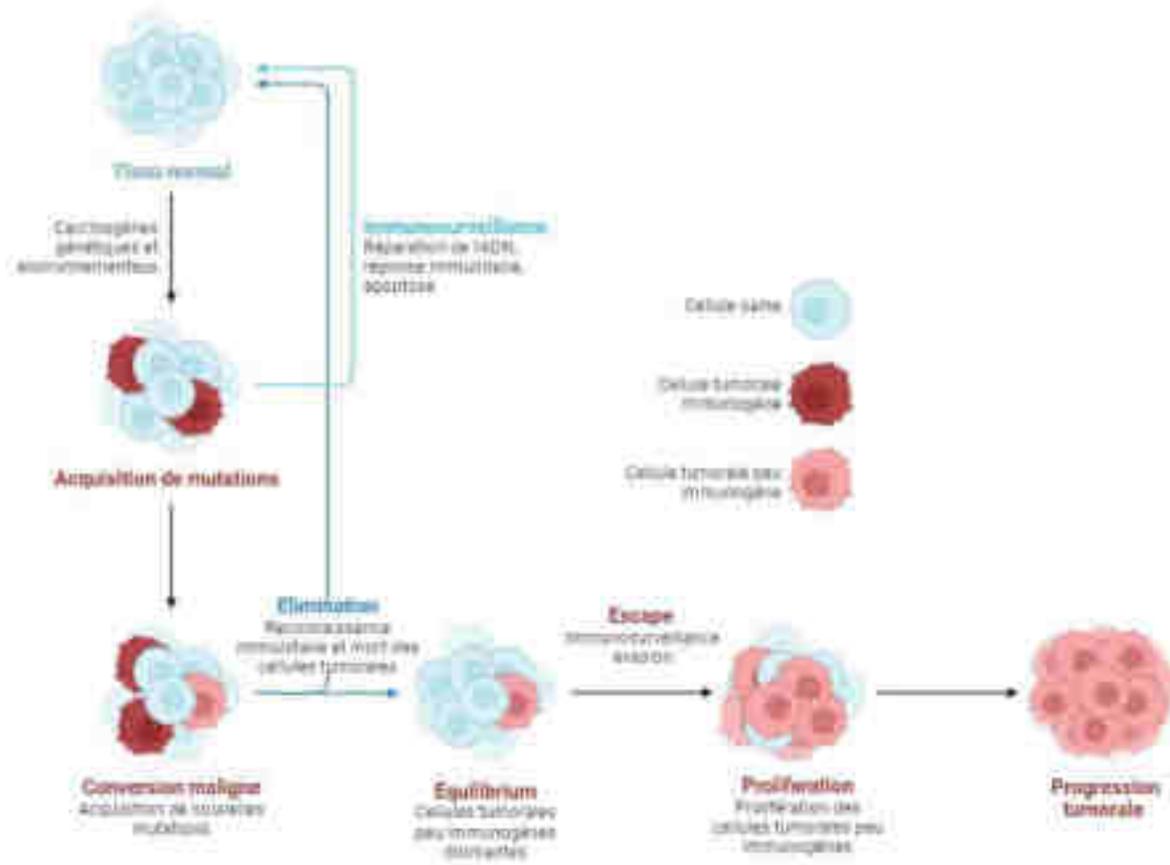


Figure 4. Formation et progression tumorale. Figure réalisée sur Biorender.com

B. L'importance du microenvironnement tumoral :

a) Les caractéristiques du microenvironnement tumoral

Les tumeurs se développent dans un environnement spécifique complexe qui n'est pas inerte et agit en freinant ou accélérant la croissance des cellules cancéreuses. Une tumeur est définie par ses cellules tumorales, mais aussi par son TME. Énormément d'interactions existent entre les cellules tumorales et les cellules du TME, composé des vaisseaux sanguins, des cellules immunitaires (LT, lymphocytes B (LB), macrophages), des fibroblastes, des molécules de signalisation, d'adipocytes et de la matrice extracellulaire (MEC). Le TME est hétérogène et différent en fonction du lieu d'implantation de la tumeur. Les cellules stromales sont les cellules non cancéreuses présentes dans le TME et peuvent

représenter 90% des cellules totales(21). Ce stroma est inflammé, favorisant l'angiogenèse, l'accélération du cycle cellulaire et empêchant l'apoptose. À l'inverse, un TME riche en cellules immunitaires de type Th1 et CD8+ peut inhiber l'apparition et la progression de la tumeur. Le rôle du TME gagne en importance dans la compréhension de la physiopathologie des cancers et dans l'élaboration de stratégies thérapeutiques, à mesure que les connaissances dans ce domaine s'approfondissent. Il est établi que le TME a un impact énorme sur le développement des cancers et est devenu une cible de choix pour les thérapies futures(22).

Le TME a été théorisé en 1889 par Paget en observant des similitudes entre le lieu d'implantation des métastases et le lieu de départ de la tumeur(23). Son rôle sera établi plus tard avec les études sur l'immunité cellulaire adaptative. Klein et son équipe montrent que la réponse immunitaire antitumorale n'est pas la même entre les métastases et la tumeur primaire, qui a établi un microenvironnement particulier, appuyant sur l'importance du TME(24). Halachmi et Witz démontrent une plus grande tumorigénicité pour les cellules cancéreuses in vivo que in vitro, pour les mêmes souches cellulaires(25). Boon étudie l'incapacité d'une réponse immunitaire systémique pour l'élimination des cellules cancéreuses immunogènes. S'il y a présence de LT dirigé contre un cancer, il n'y pas forcément d'immunoédition qui apparait, mais une possible immunosuppression par le TME. Les LT associés aux tumeurs permettent au SI de contrôler la progression du cancer, cependant, les thérapies utilisant les lymphocytes infiltrant les tumeurs n'ont pas été un succès. Il existe une distinction entre le microenvironnement des tumeurs solides et celui des leucémies, comme en témoigne l'efficacité des thérapies CAR-T dans le traitement des leucémies, ce qui n'est, à l'heure actuelle, pas le cas des tumeurs solides.

La théorie "seed and soil" de Paget illustre de manière pertinente la variabilité du TME en postulant que les cellules cancéreuses représentent les « graines » et les organes hôtes constituent le « sol ». Selon cette hypothèse, les interactions entre ces deux éléments déterminent la formation d'une tumeur secondaire. Ainsi, les cellules tumorales ne peuvent coloniser et croître que dans des organes dont les conditions sont propices à leur développement, réfutant l'idée selon laquelle les métastases se forment de façon aléatoire. Cette théorie permet de comprendre pourquoi certains cancers ont tendance à métastaser préférentiellement vers des organes spécifiques, qui offrent un environnement compatible avec les besoins des cellules cancéreuses.

L'une des caractéristiques les plus importantes du TME est l'inflammation chronique présente. En effet, l'accumulation de cellules immunitaires associées aux tumeurs produisant des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- α forment un environnement propice au développement des cellules cancéreuses. Des études sont actuellement en cours pour estimer la capacité des anti-inflammatoires tels que l'aspirine(26) ou les AINS(27) à prévenir l'apparition des cancers. Cette

inflammation entraîne le recrutement de nouvelles cellules telles que les macrophages qui vont produire des agents néovascularisant comme le VEGF, et augmentant la perméabilité vasculaire. En plus des méthodes classiques permettant la formation de nouveaux vaisseaux, les tumeurs ont développé des mécanismes alternatifs pour rester irrigués. On peut citer notamment le bourgeonnement, l'invagination, le mimétisme vasculaire et la transdifférenciation(28). La vascularisation est très importante pour les cellules cancéreuses, qui initialement, ne se développent que dans le tissu épithélial peu vascularisé. Il y a très peu d'apport en nutriments et en oxygène nécessaire à un développement de la tumeur supérieur à 2mm de diamètre. Le déséquilibre orienté vers les facteurs pro-angiogénique induit par le TME est donc extrêmement importants pour la formation de nouveaux vaisseaux et l'invasion tissulaire par les cellules cancéreuses. Les vaisseaux sanguins présents dans le TME sont dilatés, irréguliers, perméables et ne présentent pas de péricyte et de cellules musculaires lisses(28).

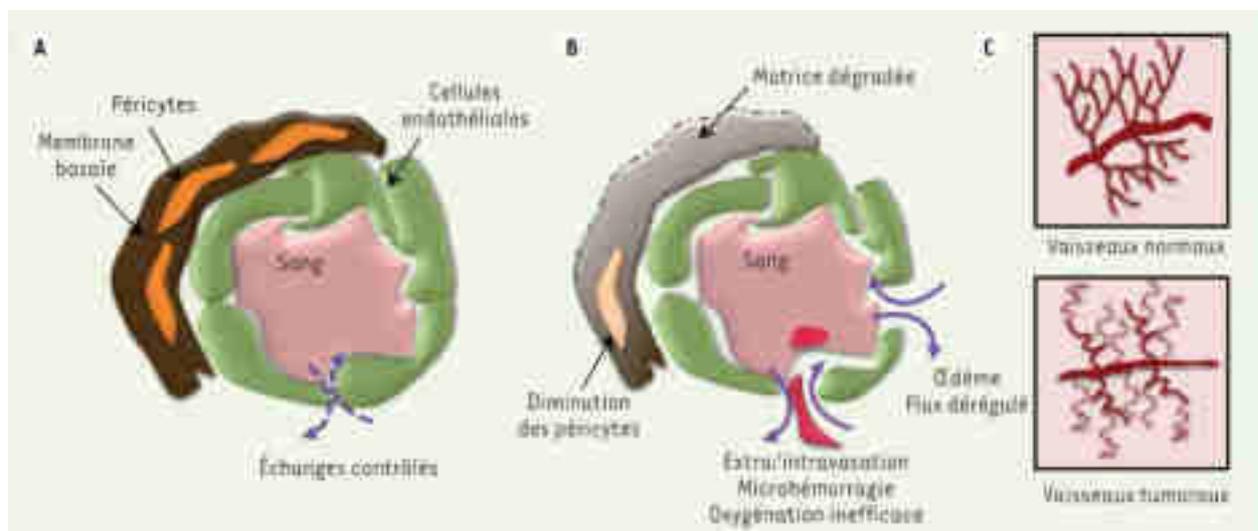


Figure 5. Comparaison entre la vascularisation normale et tumorale.(28)

Malgré la transformation des vaisseaux sanguins et l'angiogenèse, le TME reste un environnement hypoxique. En effet, plus la tumeur se développe, plus les cellules s'éloignent des vaisseaux sanguins et la pression partielle en oxygène dans la tumeur descend à 5 mmHg alors que dans les tissus normaux elle est à 40 mmHg(29). L'hypoxie provoque une instabilité génétique qui profite au développement de la tumeur. On parle de mutagenèse induite par le TME. Le milieu hypoxique oblige les cellules cancéreuses à utiliser la fermentation, entraînant la production de lactate à partir du glucose, rendant le TME acide avec un pH entre 6.5 et 6.9(30). De plus, le milieu hypoxique est immunosuppresseur en attirant les TREG, en remodelant les macrophages vers un type M2, en diminuant l'efficacité des LT effecteurs et en activant le voie du PD-1(31). Les macrophages de type M2 sont activés par les cytokines anti-inflammatoires et sécrètent des interleukines et facteurs de croissances favorisant l'angiogenèse et la progression tumorale. Ils sont en opposition aux macrophages M1 activés par les cytokines inflammatoires et ayant des effets anticancéreux via la phagocytose des cellules tumorales et la sécrétion d'interleukines stimulant l'immunité adaptative.

Après avoir établi un TME inflammé, vascularisé et avec une instabilité génétique permanente, la tumeur entre dans une phase d'invasion des tissus environnant. L'augmentation du nombre de vaisseaux sanguins dans le TME favorise aussi l'invasion par extravasation des cellules immunitaires, amenant une phase d'équilibre entre le SI et la tumeur. Cet équilibre fragile peut être perturbé par les cellules immunitaires associées au TME, qui favorisent le cancer en sécrétant des cytokines immunosuppressives. Ces cellules modulent la réponse immunitaire en la détournant vers un profil Th2, caractérisé par une diminution de l'activité cytotoxique et une moindre capacité à éliminer les cellules tumorales, facilitant ainsi la progression du cancer.

L'échappement du SI par les cellules cancéreuses, couplée à leur prolifération, favorise leur migration et aboutit à la formation de métastases. La taille et le grade de la tumeur restent les facteurs les plus importants dans la formation de métastases, mais le TME a un rôle non négligeable, avec plusieurs mécanismes favorisant leur apparition. Les macrophages recrutés augmentent le potentiel migratoire, invasif et d'intravasation des cellules cancéreuses, favorisent l'angiogenèse qui facilite l'échappement des cellules et la formation de métastases. Les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) inhibent la réponse immunitaire en bloquant les LT CD4⁺ et CD8⁺ et en augmentant la quantité de lymphocytes T régulateurs (TREG)(32). Ils jouent aussi un rôle dans la préparation de la niche pré-métastatique via la sécrétion de cytokines spécifiques comme S100A8 et S100A9, pour qu'elle soit favorable à l'implantation de nouvelles cellules cancéreuses et facilite leur survie. Les cellules de la lignée myéloïde sécrètent des facteurs de transcription contribuant à la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules cancéreuses, comme le TGF- β , l'HGF ou l'EGF(33). Enfin, lors de la circulation dans les vaisseaux, les plaquettes recrutées par la tumeur vont protéger les cellules cancéreuses des forces de cisaillement et des NK, et sécréter des cytokines et des facteurs de croissance facilitant leur survie et leur implantation(34). De nombreux autres types cellulaires participent à la formation des métastases, et l'ensemble des mécanismes sous-jacents à ce processus complexe n'est pas encore entièrement élucidé. Malgré les avancées scientifiques, une compréhension complète des interactions cellulaires et moléculaires impliquées dans la dissémination métastatique reste un défi à relever(35).

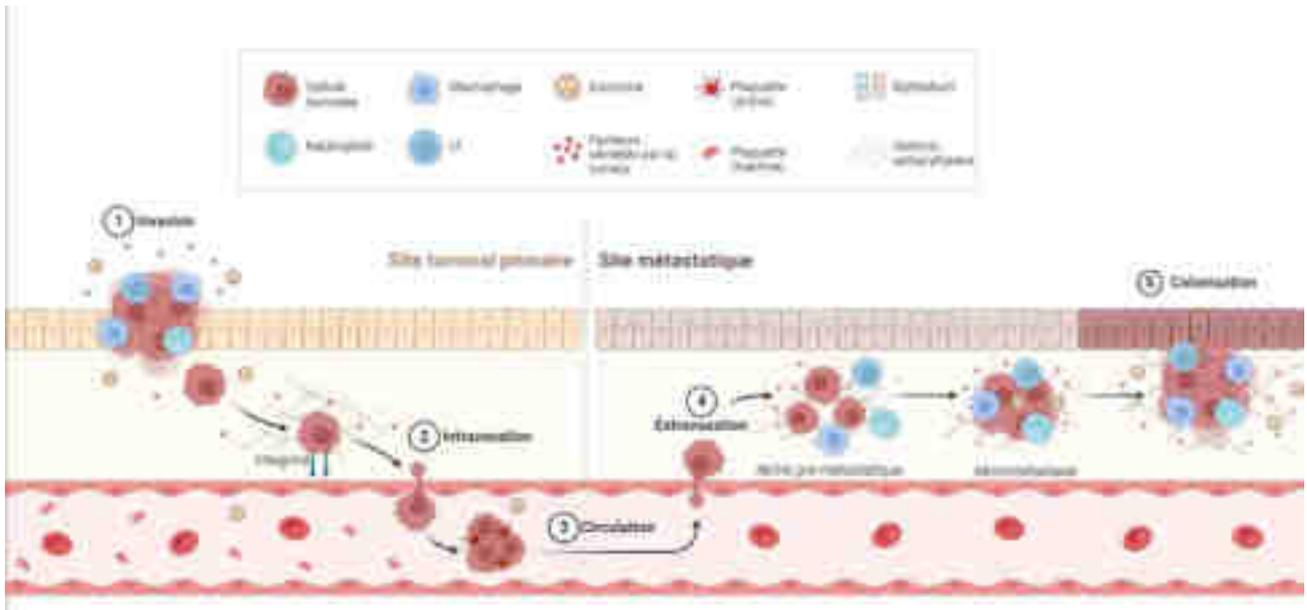


Figure 6. Formation des métastases à partir du site tumoral primaire. Figure réalisée sur Biorender.com

b) Les caractéristiques distinctives du cancer

Les "Hallmarks of Cancer" (caractéristiques distinctives du cancer) ont été initialement décrits par Douglas Hanahan et Robert Weinberg en 2000, identifiant six propriétés fondamentales des cellules cancéreuses. Ces propriétés ont été révisées et étendues au fil du temps pour inclure des capacités émergentes et des caractéristiques associées. Le TME joue un rôle central dans la modulation et le soutien de chacune de ces caractéristiques(36).

Les capacités décrites sont :

- L'autosuffisance des signaux de croissance
- L'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance
- La résistance à l'apoptose
- Un potentiel répliatif illimité
- L'induction de l'angiogénèse
- La formation de métastases.

L'instabilité du génome et l'inflammation ont un rôle très important dans l'acquisition de ces capacités, en générant une diversité génétique et favorisant les fonctions multiples des Hallmarks.

En 2011, 2 nouvelles capacités ont émergées(37) :

- Le dérèglement du métabolisme énergétique cellulaire
- La capacité à échapper au SI

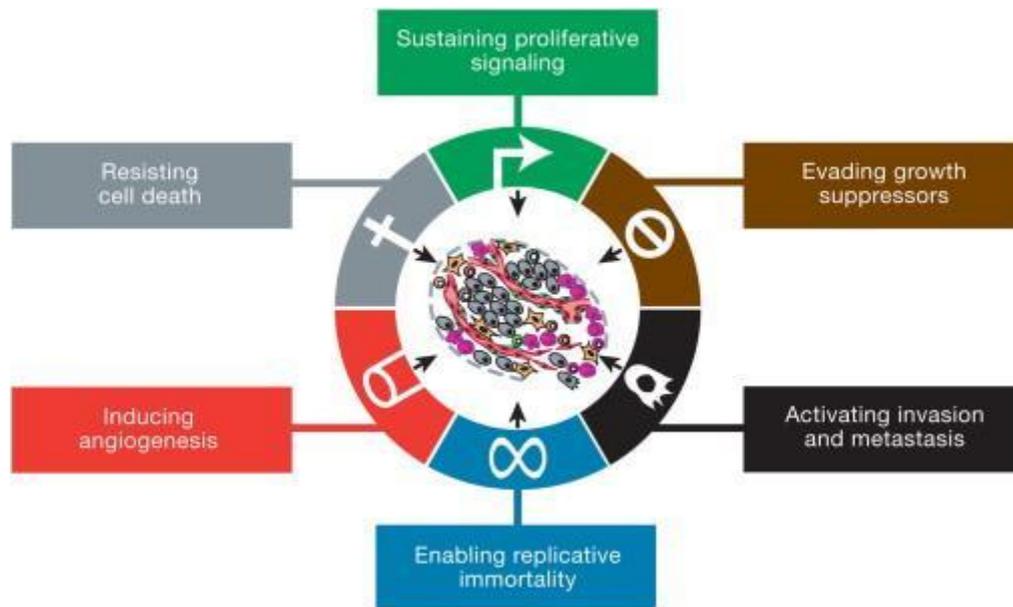


Figure 7. Les capacités distinctives du cancer. Tiré des "Hallmarks of cancer" de Hanahan et Weinberg dans *cell press*(37).

Les capacités distinctives n'étant pas assez précises pour expliquer la complexité grandissante des cancers, un nouveau concept a vu le jour, les "enabling characteristics" (caractéristiques facilitatrices). Par exemple, le milieu hypoxique fait partie de ces caractéristiques, en favorisant les hyperméthylations et le manque de nutriments, induisant une perte de contrôle de la traduction, ce qui renforce le phénotype cancéreux.

Certains phénomènes apparaissant dans le TME sont liés à ce concept de caractéristiques facilitatrices des cancers, comme les régulations épigénétiques. Les caractéristiques physiques du TME vont entraîner des modifications sur les cellules cancéreuses leur permettant d'acquérir les capacités distinctes des cancers. En plus d'induire une reprogrammation génétique, le TME, et en particulier les cellules qui le composent, sont modifiées pour assister les cellules cancéreuses. Cela s'applique notamment aux cellules stromales présentes dans le TME. Les cellules du TME ne sont pas modifiées génétiquement comme les cellules cancéreuses pour devenir des cellules associées aux tumeurs mais subissent plutôt une reprogrammation via des modifications épigénétiques dues aux facteurs solubles et physiques présents dans le TME. La combinaison de facteurs épigénétiques et de l'effet des cytokines sur la signalisation de ces cellules entraîne leur corruption.

Une autre de ces caractéristiques est la présence de cellules sénescents, qui apparaissent avec l'âge, et favorisant un phénotype sécrétoire associé à la sénescence. Ce phénotype induit des signaux aux cellules cancéreuses et cellules du TME, qui leur permettent d'obtenir les capacités distinctives du cancer décrites par Hanahan. Les cellules cancéreuses peuvent entrer en sénescence transitoire, leur permettant de résister à certains traitements, puis de reprendre leur activité proliférative. Elles entrent en "dormance". En dehors des cellules cancéreuses, les fibroblastes sénescents peuvent aussi promouvoir la formation

de tumeur via les capacités distinctives des cancers, créent un environnement favorable à la formation de métastases et attirent les cellules immunosuppressives du SI(38).

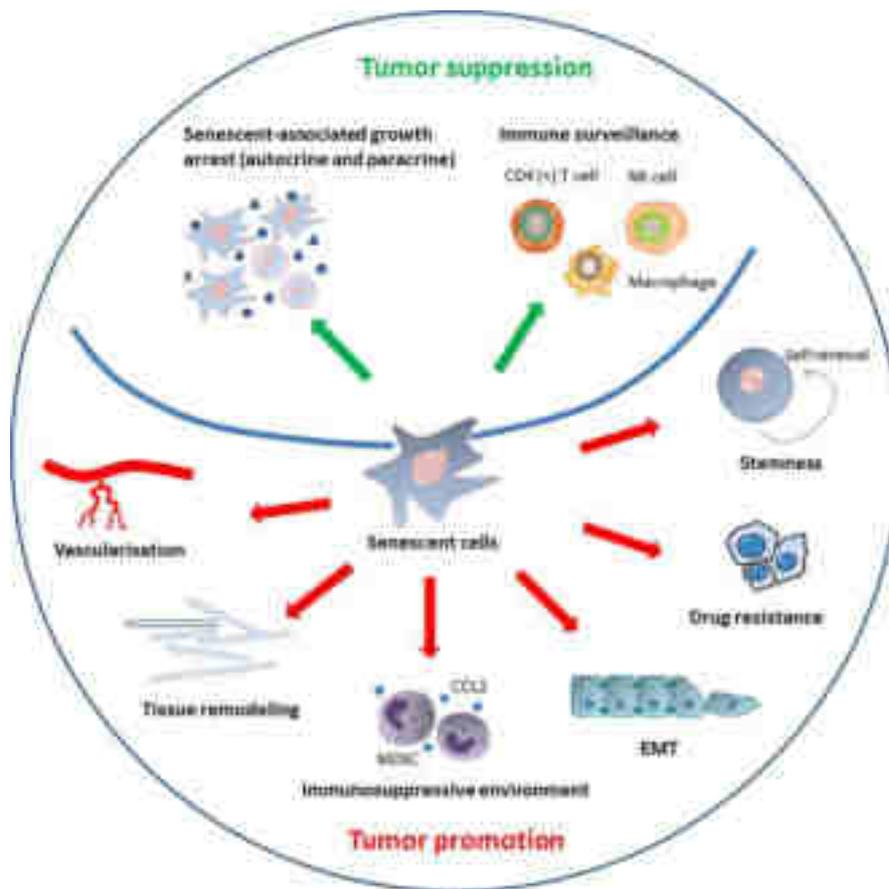


Figure 8. Effets des cellules sénescents dans la promotion tumorale. Tiré de l'article "The Paradoxical Role of Cellular Senescence in Cancer" de Jing Yang et al dans *frontiers*(39).

c) Les cellules composant le TME

Comme mentionné précédemment, les cellules cancéreuses ne peuvent pas se développer et croître indéfiniment sans le soutien du TME, et en particulier des cellules stromales. Un grand nombre de cellules non tumorales deviennent associées au cancer, les cellules cancéreuses les recrutent, les activent et les reprogramment à l'aide de divers signaux pour favoriser leur propre croissance et survie(40).

Après avoir détaillé les mécanismes d'apparition et de progression du cancer ainsi que l'environnement et les Hallmarks qui permettent à ces phénomènes de prendre place, nous allons nous focaliser sur les différents types cellulaires composant ce TME, avec un accent particulier sur les cellules du SI. En effet, ces cellules ont un rôle extrêmement important dans le développement d'un cancer, que ce soit positif ou négatif, mais aussi dans la réponse aux traitements anticancéreux.

Les lymphocytes effecteurs :

- Les LT CD8⁺ cytotoxiques sont les principaux lymphocytes effecteurs dans l'immunité antitumorale, aidés par les LT CD4⁺ helper stimulant la fonction des autres cellules

immunitaires. Ils sont, à l'inverse, des autres cellules associées aux tumeurs, très peu recrutées par les cellules cancéreuses. En effet, les autres cellules stromales ont tendance à diminuer leur accumulation dans le TME en libérant des cytokines anti-inflammatoires tels que l'IL-10 et TGF- β (24). Une baisse de l'infiltration des LT CD8⁺ en particulier est de mauvais pronostic(41). L'hypoxie dans le TME est un autre facteur bloquant l'infiltration et la prolifération des LT CD8⁺, qui peut être contrée par l'utilisation de traitements anti-angiogéniques(42). Enfin, les fibroblastes associés aux cancers (CAF) peuvent exclure les LT CD8⁺ du TME(43).

- **Les LT CD4⁺ ou Th1** ont comme rôle principal d'aider à l'activation et la prolifération des LT CD8 en LT cytotoxiques effecteurs, des cellules de la lignée myéloïdes et des NK, en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-15, TNF- α , IFN γ). Ces lymphocytes permettent l'expansion, la migration et la survie des LT CD8⁺ mémoire. Les LT CD4⁺ sont activés en partie par le profil cytokinique présent dans le TME, et peuvent donc être corrompus, notamment en polarisant leur différenciation vers un profil TREG grâce au TGF- β (44). Leur activation et migration sur le site de la tumeur se fait par chémoattraction (CXCL9, CXCL10) induite par les cellules cancéreuses et les cellules du TME(45).
- **Les cellules Natural Killer (NK)** sont caractérisées par leur capacité à détruire les cellules cancéreuses sans sensibilisation préalable, via les perforines et les granzymes. Elles sont cependant très vulnérables à l'immunosuppression induite par le TME. En effet, leur action résulte d'une balance entre des signaux activateurs et inhibiteurs retrouvés dans l'environnement ou sur les cellules que les NK ciblent. Dans le TME, l'IL-6, l'IL-10, IDO et le TGF- β sont les principales cytokines inhibant l'effet des NK. L'environnement caractéristique du TME (hypoxie, lactate, pH acide, baisse du glucose) et les dérivés métaboliques rejetés par les cellules tumorales (adénosine...) vont aussi inhiber l'activation des NK. Trouver des traitements pouvant rétablir l'action de ces cellules dans le TME est une piste de recherche très prometteuse pour la prise en charge du cancer(46).

Les lymphocytes T régulateurs :

- **Les TREG** sont une population de LT anti-inflammatoire caractérisés par l'expression du facteur de transcription FoxP3. Les LT CD4⁺ naïfs se différencient en TREG principalement via le TGF- β et l'IL-2. C'est une population extrêmement importante pour la recherche car les TREG permettent d'inhiber la réponse immunitaire antitumorale. Il existe deux groupes de TREG, ceux présents naturellement, et ceux induits pour ajuster la quantité des autres LT(47).

Leur fonction principale est de maintenir la tolérance immunitaire afin d'éviter l'auto-immunité et de contrôler la réaction inflammatoire. Cependant, certains TREG peuvent être induits par les signaux du TME, dont les antigènes tumoraux, et inhibent l'immunité antitumorale des LT

effecteurs, des NK et des cellules dendritiques. Pour cela, plusieurs mécanismes sont utilisés : la sécrétion de cytokines anti-inflammatoire (IL-10, TGF- β), la destruction des cellules effectrices via les granzymes et perforines, la perturbation du métabolisme des cellules effectrices (privation en IL-2, hydrolyse de l'ATP), l'expression de points de contrôle immunitaire inhibiteur (CTLA-4, LAG3...) et via les interactions TREG/MDSC favorisant un microenvironnement suppresseur(48). Une présence augmentée de TREG dans le TME est signe de mauvais pronostic dans beaucoup de cancers, à l'exception du cancer colorectal.

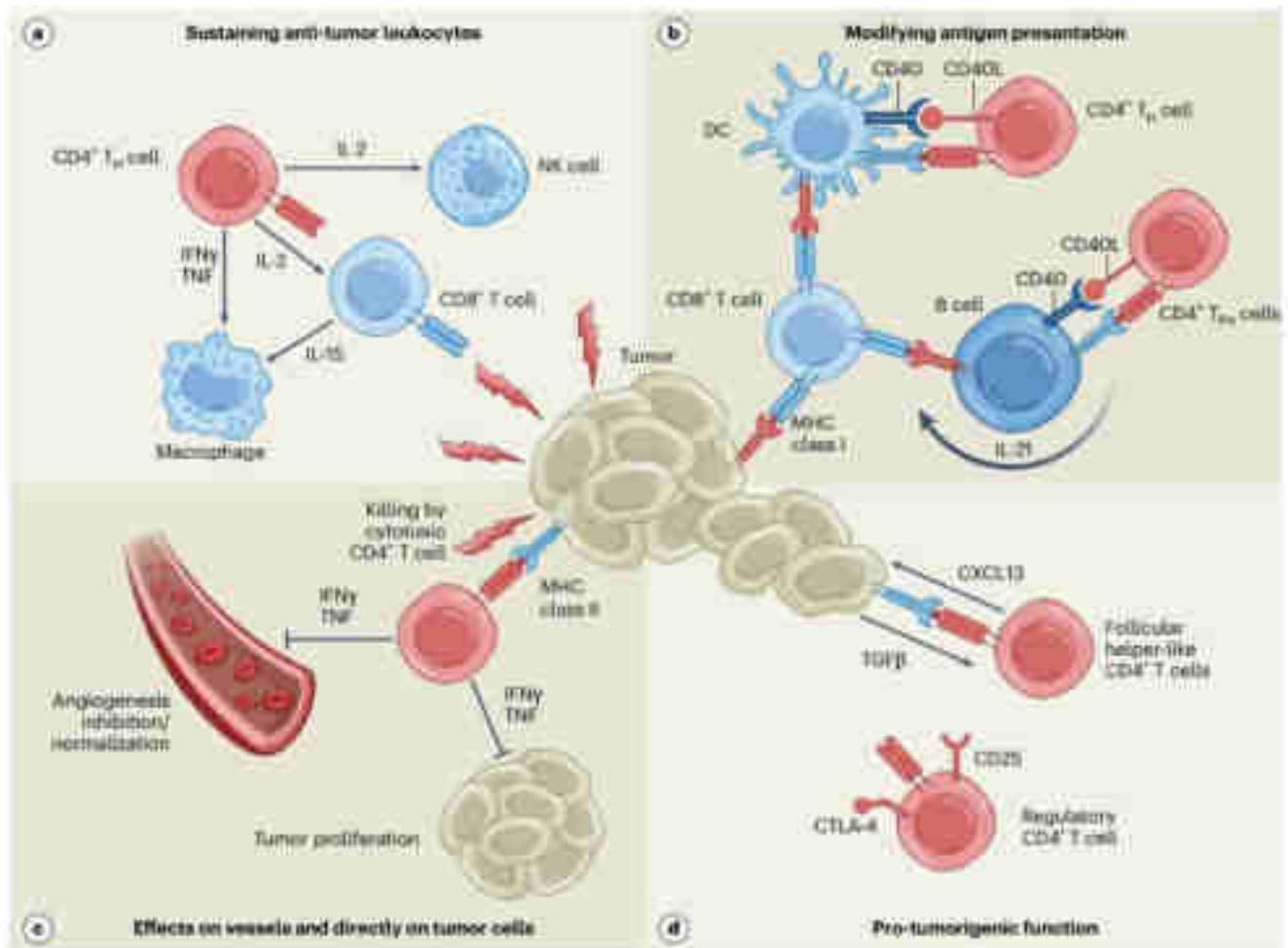


Figure 9. Rôle des lymphocytes dans le TME. Tiré de "CD4+ T cells in cancer" par Daniel E. Speiser, et al dans nature cancer(45).

- **Les Th17** sont un type de lymphocyte T helper sécrétant de l'IL-17 et de l'IL-22 ayant une double fonction positive et négative sur la réponse antitumorale. Ils proviennent de la différenciation des LT CD4+ naïfs via l'IL-6, le TGF- β et l'IL-1(49). Les Th17 infiltrant les tumeurs vont promouvoir la migration, l'angiogenèse, et peuvent se transformer en TREG afin d'exercer une action immunosuppressive. Ils ont aussi une action antitumorale en recrutant et stimulant l'action des LT effecteurs, des NK, et des cellules dendritiques(50).

En dehors des lymphocytes que nous venons de détailler, de nombreux autres types cellulaires peuvent être associés aux cancers et ont un rôle très important dans le développement et la progression tumorale.

- **Les macrophages associés aux tumeurs (MAT)** sont recrutés par les cellules tumorales en réponse à une activité cytotoxique. Le phénotype M2 est important et majoritaire pour les MAT car c'est lui qui va aider les cellules cancéreuses. Ils dissimulent les cellules cancéreuses au SI en sécrétant de l'IL-10, facilitent l'angiogenèse en sécrétant du VEGF, augmentent la croissance tumorale via l'EGF et remodelent la MEC. Ils sont une cible potentielle pour les thérapies anticancéreuses(51).
- **Les neutrophiles associés aux tumeurs (NAT)** sont des cellules recrutées rapidement sur le site d'inflammation de certaines tumeurs ayant des effets positifs ou négatifs sur les cellules cancéreuses. L'effet antitumoral des NAT est médié par une action cytotoxique directe et une activation de l'immunité adaptative. Ils vont en effet induire l'ADCC et activer les NK, les cellules dendritiques et les LT. Il a aussi été observé que les NAT ont des effets pro-tumoraux après avoir subi un remodelage fonctionnel et phénotypique par le TME. Ils supportent la prolifération et l'invasion des cellules tumorales en exprimant des molécules anti-apoptotiques, des cytokines anti-inflammatoires, du VEGF et via leur NET qui a des propriétés pro-métastatiques(52).
- **Les cellules MDSC** font partie d'une population immature de cellules myéloïdes ayant des effets immunosuppresseurs, très proche des NAT, mais n'apparaissent que chez des patients atteints de cancers, d'inflammation chronique ou autres grands stress. Les MDSC dérivent des cellules souches hématopoïétiques après une altération de la myélopoïèse induite par une pathologie. Ils inhibent la réponse immunitaire en exprimant des points de contrôle inhibiteurs, bloquant l'action des LT cytotoxiques, mais aussi des NK, des cellules dendritiques et des LB via la production de TGF- β . Ils induisent la prolifération des TREG et des MAT, qui, comme vu précédemment, ont des effets immunosuppresseurs. En dehors de leurs actions sur les cellules immunitaires, les MDSC contribuent à la progression du cancer en sécrétant du VEGF et en supportant la néo vascularisation(53).

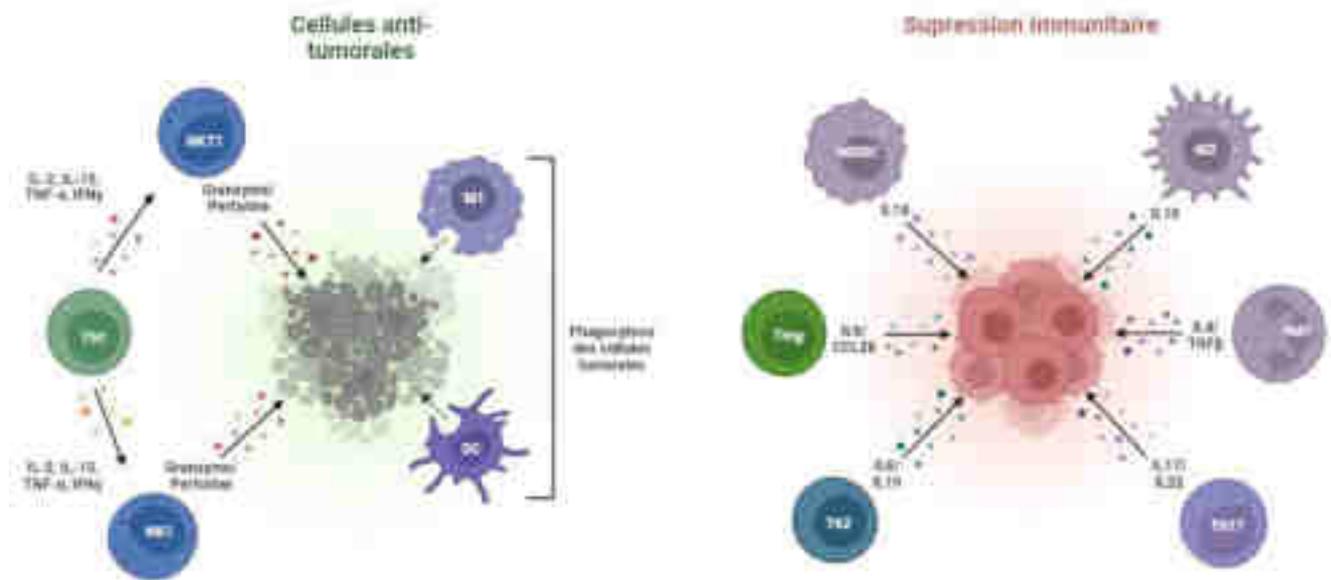


Figure 10. Résumé des cellules du TME impliquées dans le développement du cancer. Figure réalisée sur Biorender.com

- Enfin, les CAF sont un sous-type de fibroblastes ne présentant pas de modifications génétiques, mais ayant des marqueurs spécifiques à leur surface. Ils interagissent avec les cellules immunitaires et inhibent leur effet sur les cellules cancéreuses(54). Cela bloque aussi les effets des immunothérapies. La MEC est modifiée par les fibroblastes associés aux cancers, entraînant de nombreux effets favorables à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses(55).

Pour conclure, le TME occupe une place déterminante dans l'évolution du cancer. Son environnement caractéristique et sa diversité cellulaire interagissant constamment avec les cellules cancéreuses, contribuant à la promotion des "Hallmarks" et à la progression tumorale. Les différentes populations cellulaires, des fibroblastes aux cellules immunitaires en passant par les cellules endothéliales, influencent de manière directe ou indirecte le développement de la tumeur et la formation des métastases. La compréhension approfondie de ces interactions complexes est essentielle pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées, capables de modifier les interactions clés dans le TME.

C. La réponse immunitaire antitumorale :

Il existe un lien très étroit entre le cancer et le SI. Énormément d'études ont été réalisées sur la façon dont le SI défend notre organisme contre le cancer, notamment via les fonctions effectrices des LT CD8+ et des LT CD4+ (IFN, lyse cellulaire), mais aussi sur la façon dont le SI promeut l'apparition de cancer (inflammation chronique et auto-immunité favorisant certains cancers). Au milieu de cet équilibre précaire entre SI et développement tumoral, les cellules cancéreuses ont réussi à développer des mécanismes d'échappement au cancer en utilisant les cellules immunitaires à leur avantage, leur permettant de se développer, de proliférer et de métastaser.

Le lien entre le SI et le cancer est d'abord étudié par William Colley en 1891, où il étudie le cas d'un patient présentant une tumeur maligne inopérable au niveau du cou. Il décide de lui injecter un échantillon contenant des bactéries mortelles directement dans la masse tumorale. Le processus est répété pendant plusieurs mois jusqu'à réduction de la taille et disparition de la tumeur, sans rechute même après plusieurs années. Il est aujourd'hui considéré comme le père de l'immunothérapie en étant le premier à utiliser le SI de son patient pour combattre le cancer(56).

Le concept d'immunosurveillance émis par Ehrlich puis Burnett (57) et Thomas en 1959 pose les bases sur l'importance du SI dans la formation d'un cancer. Ils expliquent que les mutations répétées transforment les cellules normales en cellules cancéreuses, qui sont alors reconnues par le SI comme du non-soi pour les éliminer. Cette théorie est renforcée par l'incidence plus élevée des cancers chez les patients immunodéprimés. En 1990, Schreiber démontre que l'absence de SI entraîne l'apparition de cancer grâce à des expériences de KO sur des souris, les rendant immuno-incompétentes. Il propose alors la théorie des 3E. Il y a 3 grandes étapes dans l'interaction entre le SI et les cellules cancéreuses :

- L'élimination (au stade précoce, les cellules tumorales sont immunogènes et le SI se met en place pour les éliminer correctement)
- L'équilibre (le SI ne parvient plus à détruire toutes les cellules cancéreuses mais elles restent sous contrôle et ne prolifèrent pas)
- L'échappement (le SI ne parvient plus à éliminer les cellules cancéreuses et à les contrôler, elles prolifèrent librement)(58)

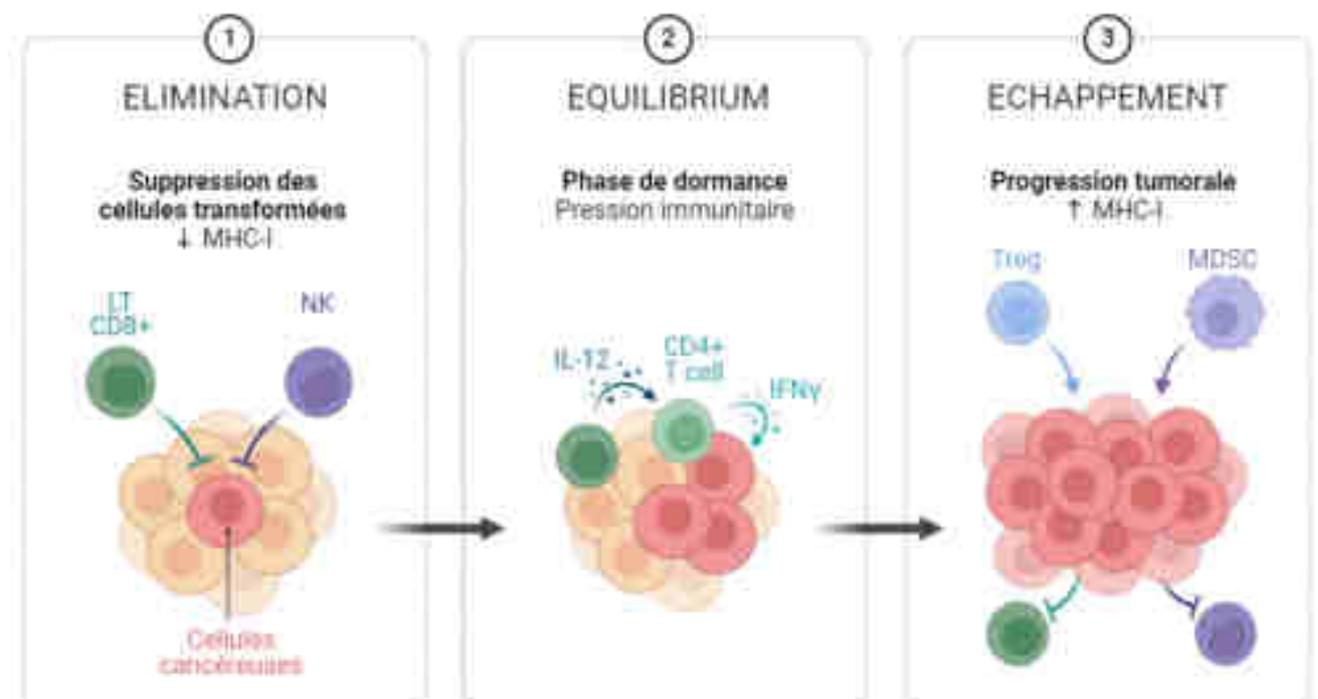


Figure 11. Théorie des 3E. Figure réalisée sur Biorender.com

La réponse immunitaire antitumorale est segmentée en différentes étapes, de la détection des antigènes tumoraux à la destruction des cellules cancéreuses par le SI. Ces étapes sont bien connues et détaillées dans de nombreuses études(59), et sont résumées dans la Figure 12.

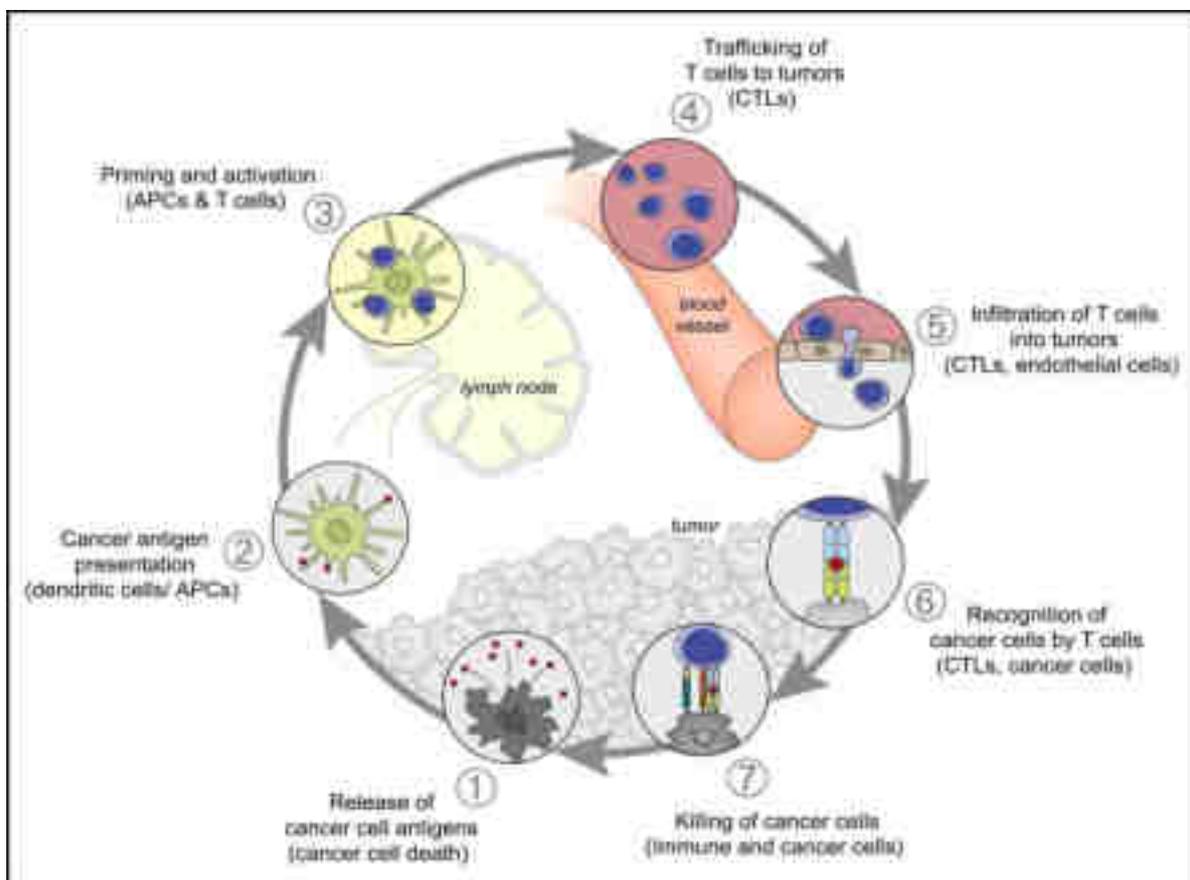


Figure 12. Les étapes clés de la réponse immunitaire anti tumorale. Tiré de "Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle" par Chen DS, Mellman I, publié dans Immunity(60)

Les cellules cancéreuses sont mutées et présentes des antigènes différents de ceux rencontrés dans l'organisme en temps normal. Ces antigènes vont être reconnus par les cellules du SI, en particulier les cellules dendritiques qui vont migrer à travers le système lymphatique, jusqu'aux ganglions. À ce site, les cellules dendritiques présentent les antigènes tumoraux aux LT pour initier la réponse immunitaire adaptative. Cette présentation antigénique est médiée par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) exprimé à la surface des cellules dendritiques, interagissant avec le récepteur des cellules T (TCR) à la surface des LT.

L'activation des LT naïfs en LT CD8+ se fait en plusieurs étapes et nécessite des signaux supplémentaires. Le premier signal correspond à l'interaction entre le CMH et le TCR, qui permet la prolifération mais pas la différenciation. Le second signal correspond aux molécules de costimulation qui vont permettre d'activer les LT (CD80/CD86 et CD28). Enfin, le troisième signal est induit par les cytokines (IL-2) produites par les LT CD4+ ou helper. Ces dernières sont aussi activées après

présentation de l'antigène par la cellule dendritique(60).

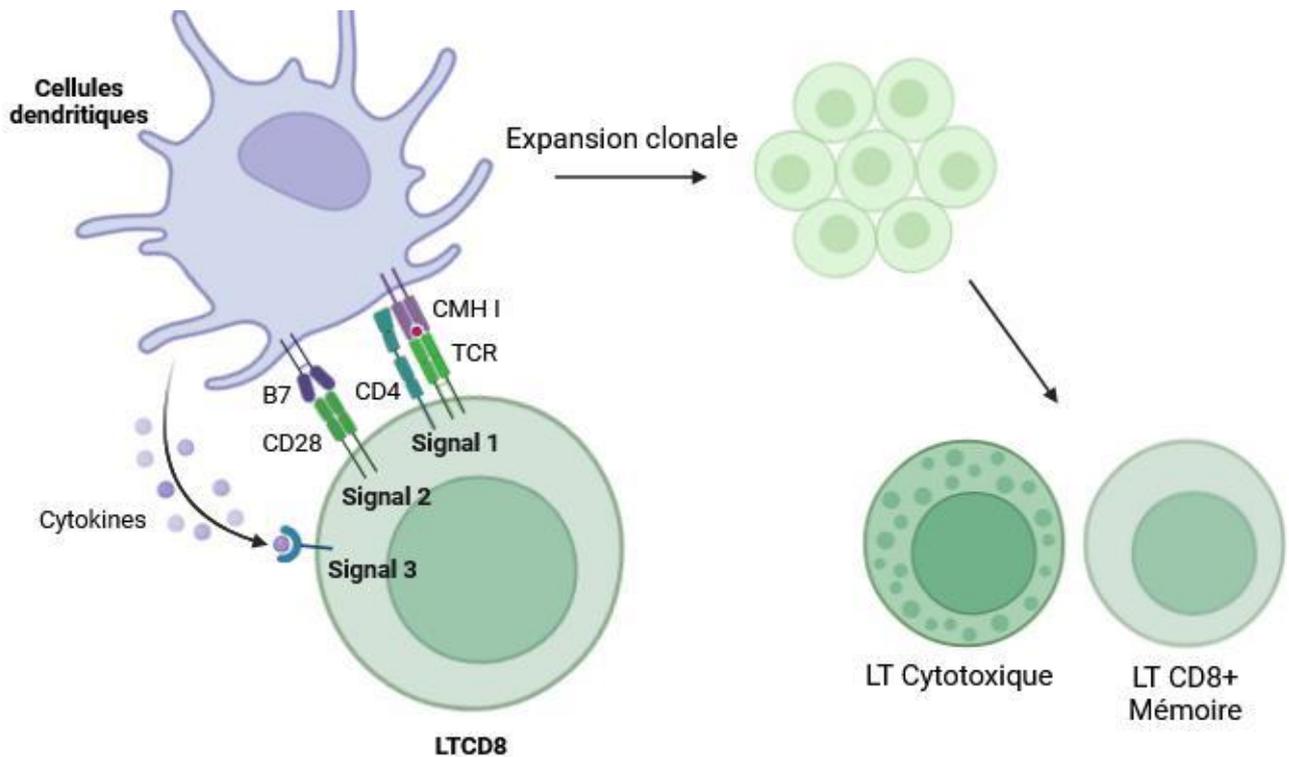


Figure 13. Activation et différenciation des LT CD8+ naïfs en LT en LT cytotoxiques. Figure réalisée sur Biorender.com

Les LT CD8+ ont alors proliféré et se sont différenciés. Ils migrent vers le site de la tumeur en suivant un gradient de cytokines et de sélectines. Ils ralentissent lors de l'étape de rolling grâce à des liaisons de faible affinité avec l'endothélium. Ensuite, les intégrines vont être activées, ce qui va permettre la fixation des LT à l'endothélium. Une liaison de forte affinité entre l'intégrine LFA-1 sur le LT et ICAM-1 sur l'endothélium. Enfin, le phénomène de diapédèse permet le passage des LT entre les cellules de l'endothélium pour rejoindre le site tumoral. Cette diapédèse est possible grâce à un gradient de chimiokines.

Sur le site tumoral, les LT reconnaissent les cellules présentant des antigènes spécifiques via le CMH I en interagissant avec leur TCR. Cette reconnaissance permet aux LT de distinguer les cellules infectées ou cancéreuses des cellules saines. L'interaction conduit à la formation d'une synapse immunologique, où les intégrines LFA-1 des LT se lient aux molécules ICAM présentes à la surface des cellules cibles. Cependant, cette phase cruciale peut être modulée par les récepteurs des CI, qui jouent un rôle clé dans la régulation de la réponse des LT. Les récepteurs d'inhibition, en particulier, induisent des signaux de co-inhibition, freinant ainsi l'activité cytotoxique des LT et permettant aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance immunitaire.

Les LT vont alors détruire les cellules cancéreuses par apoptose. Les LT produisent des perforines lysant la membrane cellulaire et permettant le passage des granzymes qui activent les voies de l'apoptose via les caspases. Un deuxième mode de destruction est réalisé par les récepteurs de mort Fas sur la cellule cible et le ligand FasL présent sur les LT. Cette interaction induit aussi l'apoptose par la voie des caspases. Enfin, d'autres facteurs produits par les LT peuvent induire l'apoptose, comme le TNF ou encore les $IFN\gamma$. L'apoptose va induire la libération d'antigènes tumoraux dans le milieu extracellulaire, activant plus de cellules dendritiques et de LT(61).

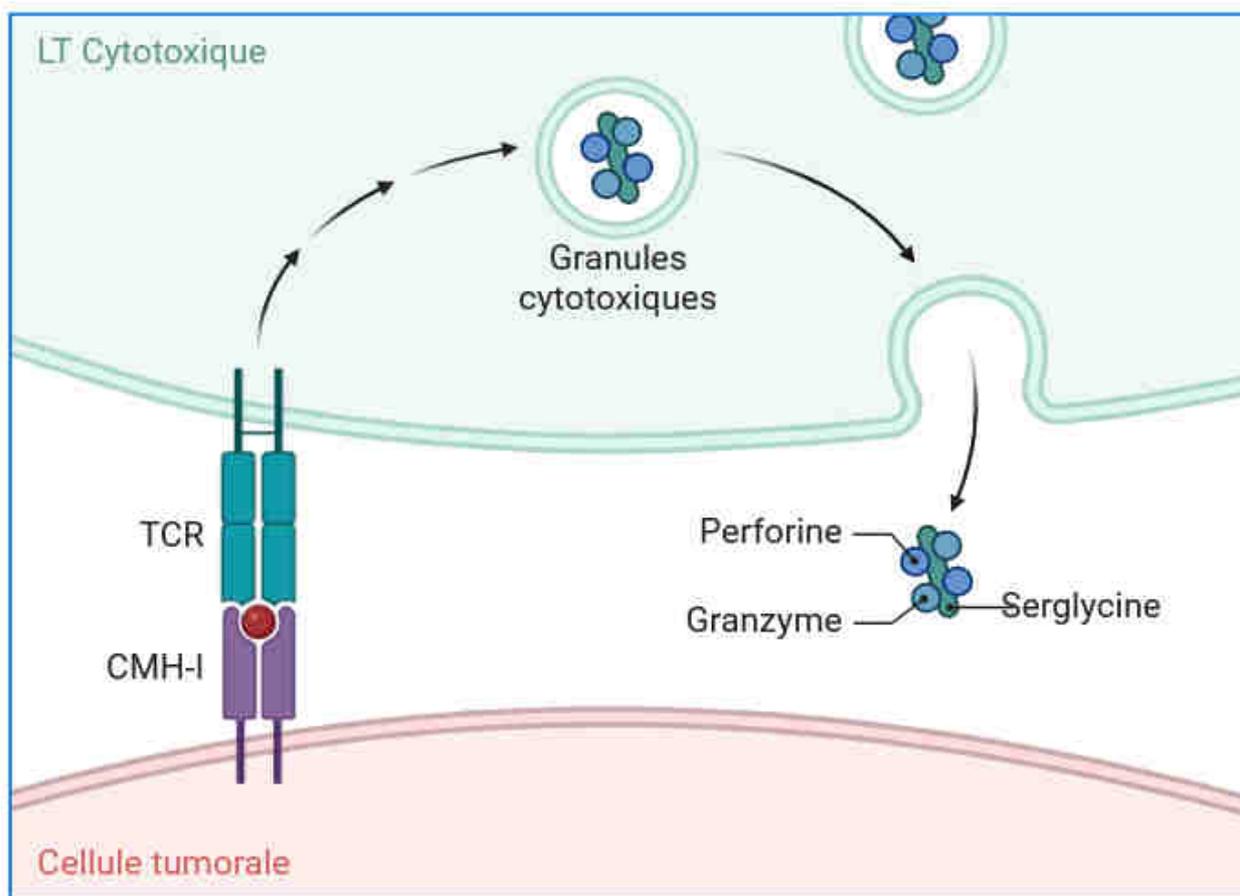


Figure 14. Action cytotoxique des LT CD8+ sur une cellule cancéreuse. Figure réalisée sur Biorender.com

Le SI a les capacités de détecter et éliminer les cellules cancéreuses relativement rapidement après leur apparition. Cependant, des cancers se développent malgré tout chez des patients immunocompétents. Les cellules cancéreuses ont évolué et cherchent à échapper au SI pour pouvoir continuer à se développer et à proliférer. Cet échappement s'opère sous plusieurs aspects :

- Au niveau des cellules effectrices (LT, NK) en empêchant leur activation, leurs fonctions effectrices ou en les détruisant
- Au niveau du TME en le rendant suppresseur, empêchent la migration des cellules effectrices et en recrutant des cellules immunitaires associées aux tumeurs

- Au niveau des cellules cancéreuses directement en diminuant les antigènes et les molécules du CMH présents à la surface, ce qui empêche leur destruction.

Plusieurs de ces mécanismes d'échappement ont été découverts et étudiés. On peut citer les plus importants :

- 1) **L'ignorance immune** : les cellules cancéreuses vont diminuer voire faire disparaître les antigènes qu'elles présentent à leur surface, ce qui va empêcher leur reconnaissance par les cellules dendritiques. De plus, elles réduisent l'expression des molécules du CMH I qui présentent en temps normal les antigènes. Cette sous-expression empêche la reconnaissance par les cellules dendritiques mais aussi par les LT effecteurs. Ce phénomène apparaît avec l'instabilité génétique des cellules cancéreuses, créant de nouveaux variants. La théorie des 3E permet de comprendre ce mécanisme et pourquoi le SI n'arrive plus à éliminer les cellules cancéreuses(62,63).

La résistance à l'apoptose : les cellules cancéreuses développent des mécanismes de résistance à l'apoptose en modifiant leur voie de signalisation (Fas, TRAIL).

- 2) **Le microenvironnement suppresseur** : le TME peut être suppresseur des LT et empêcher leur activation et leur infiltration. En effet, les cellules du TME et les cellules cancéreuses produisent des cytokines inhibitrices (IL-10, IDO), et les cellules cancéreuses sécrètent directement des molécules inhibitrices comme le VEGF, l'IL-6, le GM-CSF pour inhiber les cellules dendritiques. Le TME bloque la migration des LT vers le site de la tumeur en libérant de l'IL-1 β ou du GM-CSF, qui provoquent la prolifération de cellules immunitaires immunosuppressives. Enfin, le TGF- β libéré dans le TME polarise la différenciation des LT CD4 naïfs en TREG, entraînant une inhibition des LT effecteurs et des cellules dendritiques par leur action immunosuppressive(64). Les cellules immunitaires impliquées dans le TME suppresseur ont été détaillées plus tôt.

Les cytokines sont produites par les cellules cancéreuses ou les cellules du TME associées à la tumeur (cellules immunitaires ou cellules épithéliales). Les cytokines impliquées sont principalement le TGF- β , le TNF, le CSF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 et les IFN-1. Le VEGF joue aussi un rôle dans la différenciation des cellules dendritiques et inhibe ainsi la présentation des antigènes tumoraux aux LT. D'autres molécules peuvent entrer en jeu : gangliosides, RCAS1 (inhibe les cellules dendritiques et LT cytotoxiques), et des enzymes immunosuppressives (IDO, arginase). Le profil cytokinique et moléculaire de la tumeur provoque une déviation immune entraînant les cellules immunitaires vers un profil protecteur (TREG) et inactive les LT cytotoxiques. La balance penche aussi vers les Th2 qui ne sont pas utiles dans la réaction immunitaire anticancéreuse.

- 3) **La délétion des LT** : il y a une diminution des LT effecteurs via la sécrétion de cytokine inhibitrice par les cellules tumorales (IL-10, TGF- β), l'induction de l'apoptose des LT (récepteur Fas) et l'inactivation fonctionnelle en bloquant CD40/CD40L.
- 4) **Les points de contrôle inhibiteurs (PD-1/CTLA-4)** : les cellules cancéreuses expriment des points de contrôle immunitaires inhibiteurs comme qui inhibent l'action cytotoxique des LT. PD-L1 va aussi être exprimé par les cellules infiltrant le TME entraînant une double expression tissulaire.

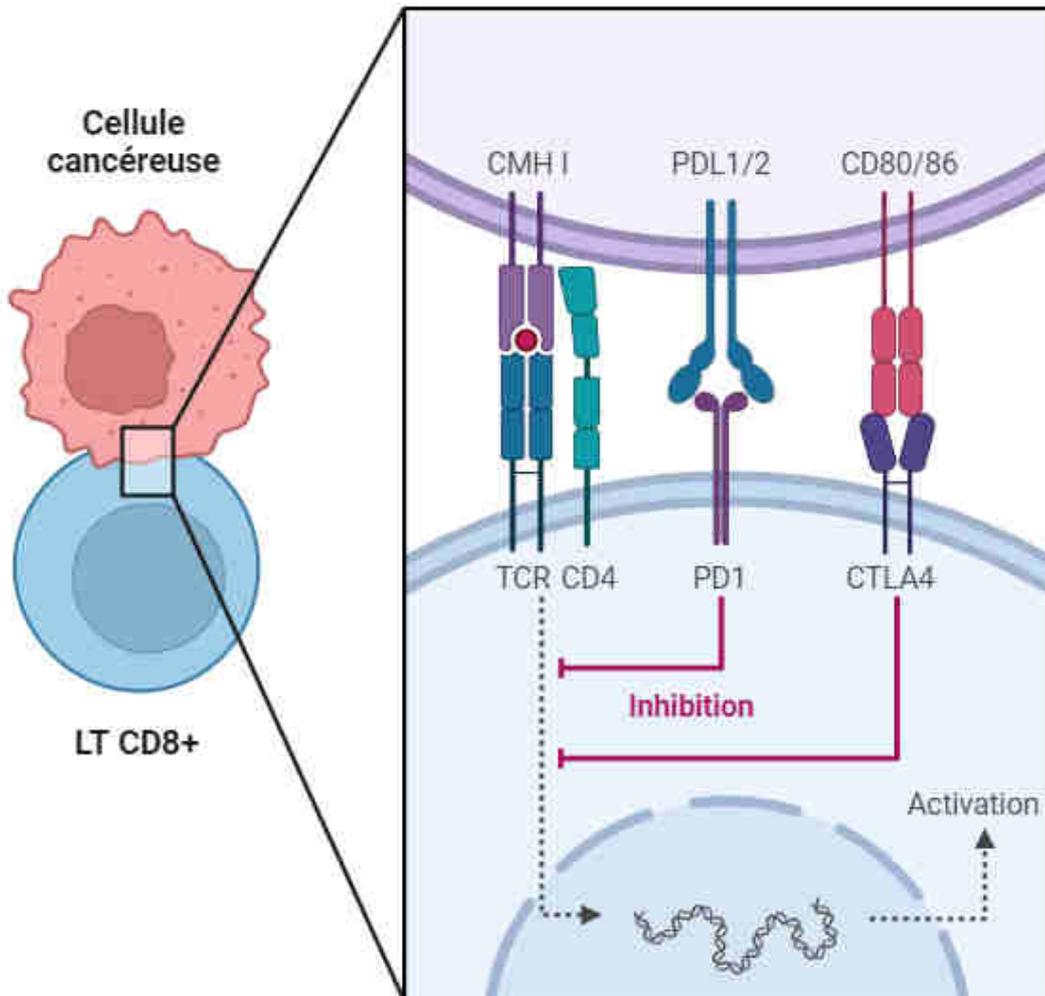


Figure 15. Inactivation des LT CD8+ par les cellules cancéreuses via les points de contrôle immunitaires inhibiteurs.
Figure réalisée sur Biorender.com

II. Immunothérapies et ICI

A. Historique et avènement des immunothérapies

En plus des études de William Coley sur l'utilisation du SI pour combattre le cancer, d'autres ancêtres de l'immunothérapies ont été utilisés au XXe siècle, comme la thérapie sérique. Cette approche consiste en l'injection d'un sérum immunisant provenant d'un animal vacciné ou d'humain, permettant de neutraliser un antigène par immunité passive. C'est un type d'immunité immédiate mais non durable, qui présentait à l'époque beaucoup d'EI de type allergique. Cette méthode a été remplacée après l'arrivée des chimiothérapies et des antibiotiques(65).

La greffe de moelle allogénique est considérée comme la première immunothérapie efficace contre le cancer, surtout utilisée dans le cadre des hémopathies malignes. La moelle osseuse d'un individu sain est récupérée puis injectée chez un patient cancéreux sur lequel est réalisée au préalable une aplasie médullaire. Les cellules souches de l'individu sain vont reconnaître les cellules cancéreuses comme du non-soi et les détruisent par réaction de la greffe contre la tumeur (GVT)(66). Ce type de thérapie est efficace, mais présente aussi des EI importants comme la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). La première fut réalisée par E. Donnall Thomas à New York en 1957. Cependant, le premier succès n'est arrivé que 6 ans plus tard, réalisée par Georges Mathé en 1963 à Villejuif, puis de plus en plus utilisée dans les années 70. Le succès thérapeutique de l'utilisation des cellules immunitaires dans le traitement du cancer, et particulièrement des LT, a amené leur utilisation dans les thérapies cellulaires, avec les LT infiltrant les tumeurs, les CAR-T et plus récemment l'utilisation de NK. Ces thérapies sont très efficaces et les dernières avancées ont même permis d'éliminer le plus grand obstacle, la GVH, avec la production de CAR-T allogéniques(67).

Les premières tentatives de réactivation de la réponse immunitaire sont réalisées par Coley avec l'utilisation d'extraits bactériens, mais n'ont pas montré de résultats concluants, avec trop de toxicité pour être viable(68). Il a été découvert dans les années 80 que certaines cytokines étaient responsables de l'activation des LT, notamment l'IFN- α et l'IL-2, et ont été utilisées dans le traitement de certains cancers. Cependant, encore une fois, la toxicité trop importante de ces traitements a forcé leur arrêt(69). Plus tard, des approches plus spécifiques sont apparues, en essayant de vacciner les patients à l'aide d'antigènes tumoraux mais les résultats ne sont pas encore à la hauteur.

En 1970, Milstein et Köhler sont les pionniers dans la production d'anticorps monoclonaux grâce à leur méthode des hybridomes, faisant ainsi exploser la recherche et les essais cliniques les utilisant(65). Durant la même période, les nouvelles connaissances dans la physiologie du SI ont permis la découverte des ICI, qui n'ont ainsi pas fait exception, avec la découverte et la caractérisation du rôle de CTLA-4,

par le Docteur James Allison, et de PD-1, par le professeur Tasuku Honjo, dans les années 90(70). En 2011, le premier ICI anti-CTLA-4, l'Ipilimumab est approuvé par la FDA dans le traitement du mélanome, suivi rapidement par le Nivolumab en 2014, un anti-PD-1 approuvé au Japon pour la même indication.

Ces 15 dernières années ont été marquées par la mise sur le marché d'innombrables nouveaux anticorps monoclonaux anti CTLA-4, PD-1 et PD-L1, avec le pembrolizumab, le nivolumab, le cemiplimab, le dostarlimab, l'atézolizumab, le durvalumab, l'avelumab et le tremelimumab. De plus, les indications de ces anticorps se sont diversifiées et sont utilisées en association des chimiothérapies classiques, permettant la rémission d'énormément de patients pour différents types de cancers. L'avènement des ICI est une réelle révolution dans la prise en charge des cancers. Les perspectives sont plus qu'encourageantes avec la récente découverte de nouveaux points de contrôle (LAG-3, TIM, TIGIT...) dont des ICI sont en cours d'essai clinique.

Le concept d'immunothérapie, bien que relativement ancien, n'a véritablement pris son essor et émergé comme une alternative majeure dans le traitement des cancers que ces 15 dernières années, notamment avec l'introduction des ICI. Ces avancées ont transformé l'immunothérapie en une approche révolutionnaire et incontournable en oncologie.

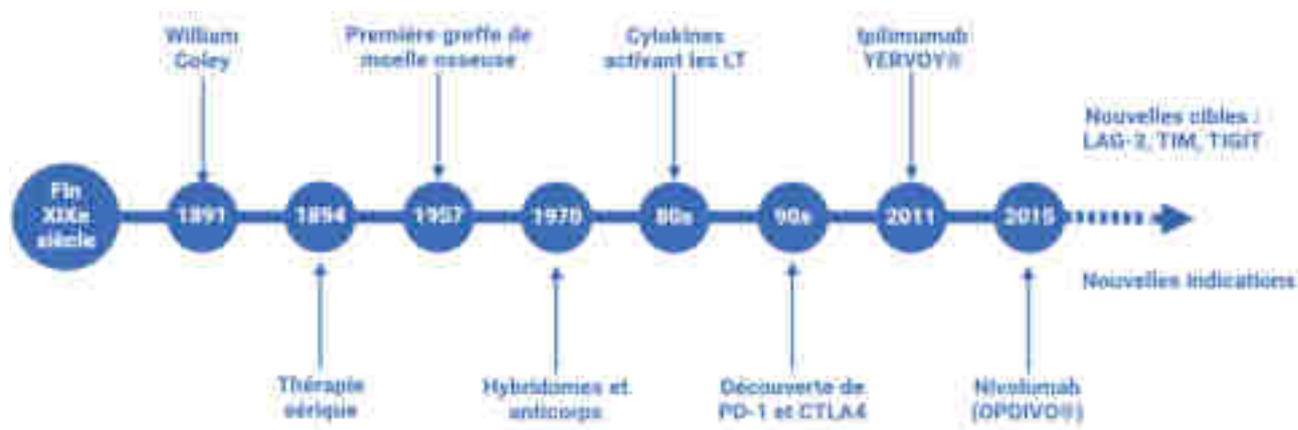


Figure 16. Frise chronologique des événements majeurs dans l'histoire de l'immunothérapie et des ICI. Figure réalisée sur Biorender.com

B. Les ICI dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux

Depuis 2011 et la commercialisation de l'ipilimumab, la prise en charge du cancer a totalement changé et évolué. Les anciennes chimiothérapies qui ciblent directement les cellules cancéreuses ont vu un concurrent de taille apparaître avec les ICI ciblant le SI, permettant de le réactiver et de se battre contre le cancer. Au départ, seuls quelques cancers, comme le mélanome, pouvaient être traités par les ICI. Cependant, avec le temps, l'utilisation des ICI s'est étendue à un large éventail de cancers aux

physiopathologies variées. Cette évolution a permis de généraliser ces traitements à de nombreuses autres formes de cancer, rendant l'immunothérapie accessible à un plus grand nombre de patients

Actuellement, 2 récepteurs co-stimulateurs sont couramment ciblés par les ICI. Il s'agit du récepteur CTLA-4 et du complexe récepteur-ligand PD-1/PD-L1. Les ICI sont généralement utilisés en association avec un autre anticancéreux pour varier les mécanismes d'action ou avec un autre ICI pour potentialiser leur effet et éviter la résistance des cellules cancéreuses.

CTLA-4 est un récepteur protéique présent sur la membrane cellulaire des LT, activé après contact avec les récepteurs CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2). Il est identifié en 1987 par Goldstein et sa fonction est découverte en 1995 par Tak Wah Mak et Sharpe après des expériences de KO sur des souris. C'est un point de contrôle immunitaire qui permet d'inhiber la réponse immunitaire. CTLA-4 est homologue du récepteur CD28 qui lui est co-stimulateur. Pour les TREG, CTLA-4 est exprimé constitutivement, alors que pour les LT cytotoxiques, il n'est exprimé que par activation. Cette activation est souvent réalisée par les cellules cancéreuses pour échapper au SI.

L'activation des LT est un mécanisme complexe qui nécessite 3 signaux pour fonctionner, comme décrit plus tôt. Le second signal correspond à la liaison entre B7-1/2 (CD80/CD86) sur la cellule dendritique avec CD28 sur les LT pour enclencher la prolifération, augmenter la survie des LT et leur permettre de se différencier avec la sécrétion d'IL-2.

Le CTLA-4 est un récepteur homologue de CD28 ayant une plus grande affinité pour B7-1/2, mais qui cependant ne déclenche pas de signal de co-stimulation. Le rapport des interactions entre CTLA-4/B7 et CD28/B7 détermine si un LT va être activé ou va entrer en anergie. Des études suggèrent aussi que l'interaction CTLA-4/B7 produit un signal inhibiteur. Les hypothèses sont un blocage direct de la synapse immunologique entre le TCR et le CMH I, une inhibition de la voie de signalisation de CD28 et une augmentation de la mobilité des LT, entraînant une diminution des interactions avec les cellules présentatrices d'antigène(71).

Chez les LT naïfs, le CTLA-4 est situé dans le milieu intracellulaire, et les signaux activateurs et de co-stimulation vu précédemment entraînent une up-régulation de CTLA-4 au niveau de la membrane(72). Le CTLA-4 bloque alors le cycle cellulaire des LT en inhibant la sécrétion d'IL-2(73). Le blocage de CTLA-4 agit sur la phase d'activation des LT. Cela va augmenter leur activation et leur prolifération pour avoir plus de cellules effectrices. Il y a aussi une plus grande diversité de LT circulants et des TCR. Le premier anti-CTLA-4 a été approuvé sur le marché en 2011 sous le nom de YERVOY® (ipilimumab).

Tableau 1. Résumé des indications des ICI ciblant CTLA-4.

	Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires	
	Anti-CTLA-4	
	Ipilimumab (YERVOY®)	Tremelimumab (IMJUDO®)
Mélanome	●	
Carcinome rénal	●	
Cancer bronchique non à petite cellules	●	●
Mésothéliome pleural	●	
Cancer colorectal	●	
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	●	
Carcinome hépatocellulaire		●

PD-1 est un récepteur exprimé à la surface des lymphocyte T cytotoxiques codé par le gène PDCD1, découvert en 1992 par Ishida et Honjo et dont le rôle est élucidé en 1999 par les mêmes personnes. Il agit par une signalisation co-inhibitrice du SI en supprimant l'effet des LT. Il fait parti de la famille des récepteurs co-stimulateurs B7/CD28, régulant l'activation des LT avec la liaison de ses ligands PD-L1 ou PD-L2. Les deux ligands n'entraînent pas toujours les mêmes effets sur les cellules, et PD-1 a plus d'affinité pour PD-L2 que pour PD-L1. PD-1 est exprimé dans d'autres types cellulaires que les cellules immunitaires, et fonctionne surtout dans les tissus périphériques pendant la phase effectrice. Le blocage de PD-1 permet de restaurer les fonctions effectrices des LT présents dans le TME. Les ligands PD-L1 et PD-L2 sont largement exprimés dans les cellules dendritiques, les leucocytes et d'autres cellules non hématopoïétiques. PD-L1 est exprimé par beaucoup de tumeurs différentes, et est associé à un mauvais pronostic(74).

PD-1 inhibe la prolifération des LT, la production d'IFN γ , de TNF- α et d'IL-2. Il inhibe aussi la phosphorylation des intermédiaires de signalisation du TCR, bloquant le signal d'activation des LT. PD-1 est aussi un marqueur de fatigue des LT surstimulé ou trop peu aidés par les LT CD4+. Ce mécanisme est souvent utilisé par les cellules cancéreuses pour échapper au SI. PD-L1 est exprimé par les

macrophages et en particulier les macrophages associés aux tumeurs. Il peut aussi être exprimé par les cellules cancéreuses et bloque ainsi le SI qui ne reconnaît plus la tumeur.

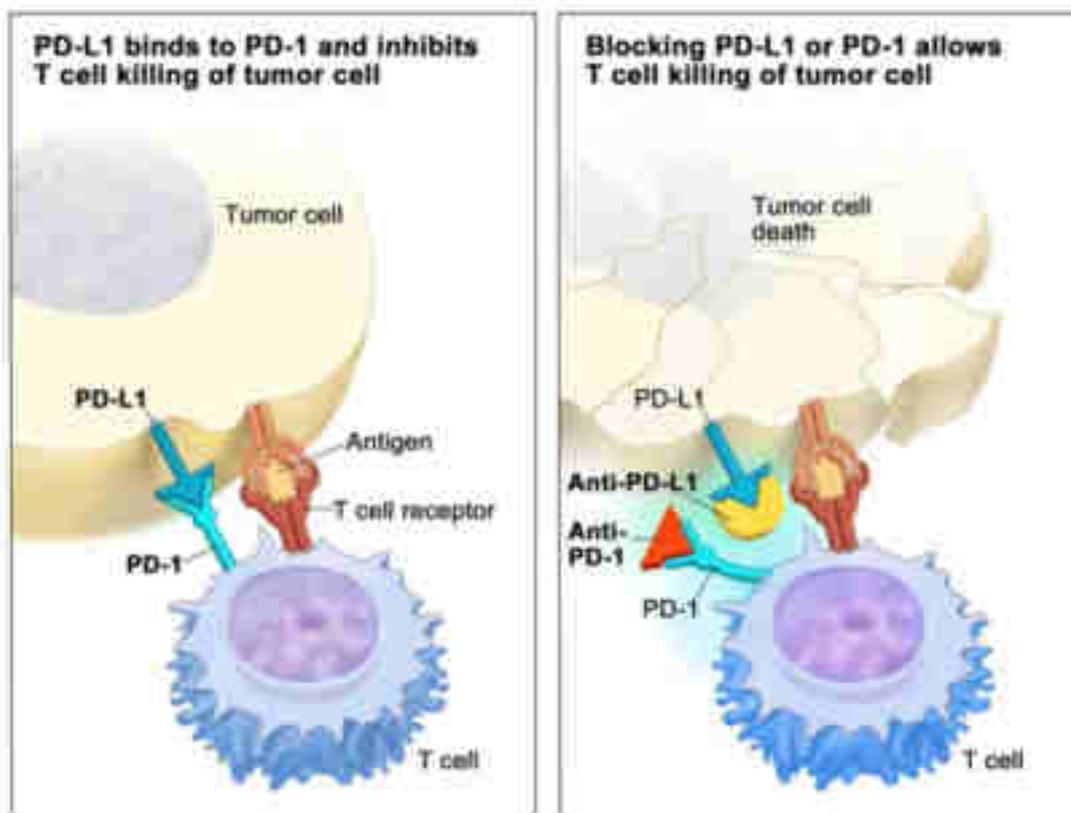


Figure 17. Mécanisme d'action des ICI anti-PD-1/PD-L1. Tiré de "Cancer Immunotherapy: Where Next?" par W. Bodmer et V. Golubovskaya dans le journal MDPI(75).

Tableau 2. Résumé des indications des ICI ciblant PD-1.

	Anti-PD-1			
	Nivolumab (OPDIVO®)	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Cemiplimab (LIBTAYO®)	Dostarlimab (JEMPERLI®)
Mélanome	●	●		
Carcinome rénal	●	●		
Cancer bronchique non à petite cellules	●	●	●	
Mésothéliome pleural	●			
Cancer colorectal	●			
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	●			
Carcinome hépatocellulaire	●			
Lymphome de Hodgkin	●	●		
Cancer épidermoïde de la tête et du cou	●	●		
Carcinome urothélial	●	●		
Adénocarcinome gastrique	●			
Cancer du sein triple négatif		●		
Cancer de l'endomètre		●		●
Cancer du col de l'utérus			●	

Carcinome des voies biliaires				
Carcinome épidermoïde cutané			●	
Carcinome basocellulaire			●	
Cancer de l'œsophage		●		

Tableau 3. Résumé des indications des ICI ciblant PD-L1.

	Anti-PD-L1		
	Atezolizumab (TECENTRIQ®)	Avelumab (BAVENCIO®)	Durvalumab (IMFINZI®)
Carcinome urothélial	●	●	
Cancer bronchique non à petites cellules	●		●
Cancer bronchique à petites cellules	●		●
Cancer du sein triple négatif	●		
Carcinome hépatocellulaire	●		●
Carcinome à cellules de Merkel		●	
Carcinome à cellules rénales		●	
Cancer des voies biliaires			●

C. Défis à relever : gestion des effets indésirables et mécanisme d'échappement aux ICI

a) Gestion des effets indésirables

L'avènement des ICI anti-PD-1, PD-L1 et CTLA-4 a été une révolution dans la prise en charge des cancers. Cependant, malgré un profil de tolérance différents des autres thérapies classiquement utilisées, avec moins de toxicité sur les cellules saines, des EI peuvent toujours survenir et entraîner un arrêt du traitement. Classiquement, les EI survenant sont légers ou modérés et vont dépendre des patients. Certains, plus à risque, peuvent déclarer des EI sévères. Les EI associés aux immunothérapies sont surtout liés à l'immunité

Le rétablissement de la réponse immunitaire induite par les ICI ne se limite pas seulement à la tumeur, et peut entraîner des phénomènes dysimmunitaires, notamment avec une perte de tolérance contre des auto-antigènes. On peut séparer ces EI dans deux catégories : la toxicité précoce, apparaissant dans les 3 mois après le premier traitement, et la toxicité tardive(76).

Les plus fréquents sont les troubles cutanéomuqueux, apparaissant chez plus de 40% des patients au cours de la première semaine, allant de symptômes modérés comme des rash, vitiligo et psoriasis, à des symptômes sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'hypersensibilité médicamenteuse(77).

On retrouve aussi fréquemment des troubles gastro-intestinaux avec les classiques diarrhées chez 30% des patients, pouvant aller jusqu'aux colites, apparaissant principalement avec les anti-CTLA-4(78). Du côté des anti-PD-1/PD-L1, on retrouve plus souvent des complications endocriniennes(79), de la thyroïde et pulmonaires avec dyspnée et toux pouvant aller jusqu'à des manifestations graves(80).

Enfin, beaucoup d'autres organes sont touchés, moins fréquemment, par la toxicité des ICI. On peut citer les complications hépatiques, rénales (néphrites) et d'autres plus rares(81). Ces effets secondaires sont beaucoup plus fréquents chez les personnes âgées, les femmes enceintes, les patients atteints d'une maladie auto-immune, les patients immunodéprimés ou étant atteint d'une maladie infectieuse chronique(82).

L'apparition d'EI n'est donc pas rare, et la gestion de ces derniers est une problématique extrêmement importante pour améliorer l'efficacité des ICI, l'observance des patients et la sécurité d'utilisation de ces traitements. La première chose à faire est de prévenir l'apparition de ces EI. Les oncologues doivent être à jour sur le spectre de toxicité des molécules qu'ils utilisent, du terrain et des risques que le patient présente déjà. Les antécédents familiaux et personnels doivent être pris en compte, tout comme le stade, le type de tumeur et les médicaments associés. Il faut bien expliquer au patient, à ses proches et au pharmacien/médecin familial les enjeux impliqués dans la prise de ce type de médicament(81).

Les EI doivent être documentés et identifiés rapidement à leur apparition, avec une détermination du grade de toxicité et de l'étiologie pour agir le plus rapidement possible. Un suivi du patient doit être réalisé pendant plusieurs mois après le début du traitement, car les EI peuvent survenir de façon retardée. Pour les gérer, 3 recommandations existent : l'ESMO, la SITC et l'ASCO. Dans le cas d'EI peu sévères, un suivi du patients et un traitement symptomatique suffisent dans la plupart des cas, sans arrêt du traitement par ICI. L'utilisation de corticostéroïde est utilisée en première intention dans le cadre d'EI immunologiques induits par les ICI. Des traitements immunosuppresseurs peuvent aussi être utilisés en cas d'échec de la corticothérapie. Dans le cas d'EI sévères ou modérés, le traitement par ICI peut être suspendu temporairement ou définitivement en fonction du choix de l'oncologue(76).

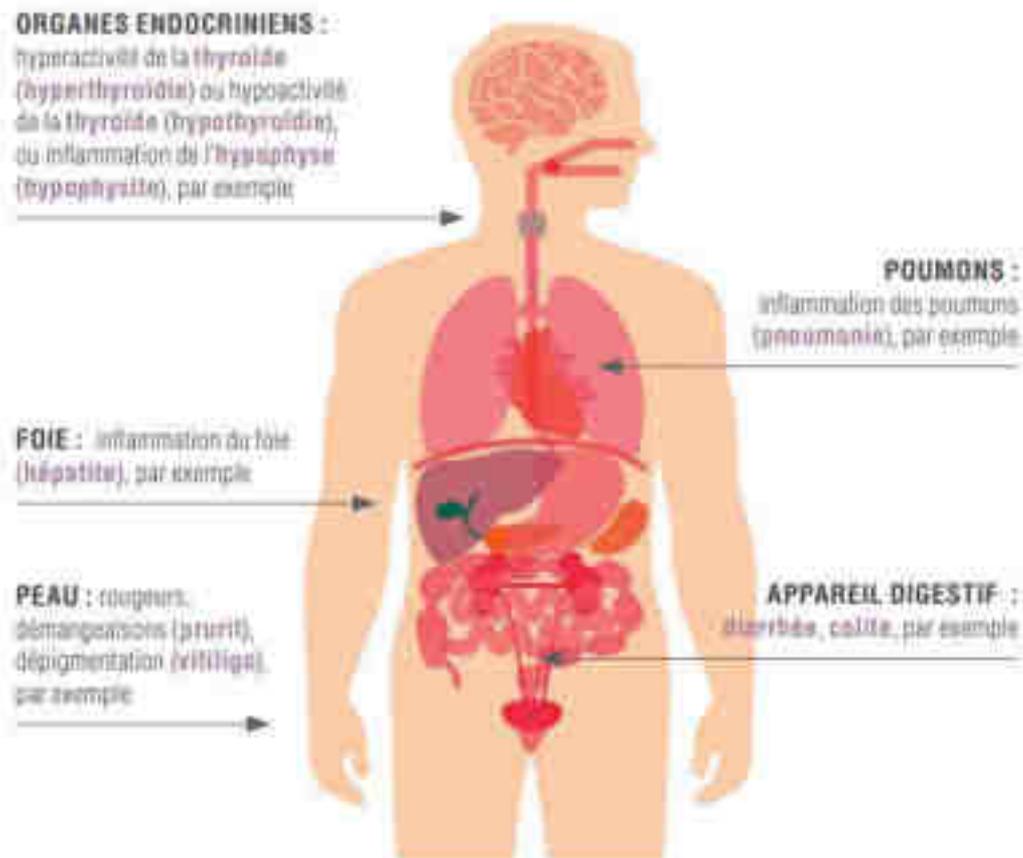


Figure 18. Résumé des EI induits par les ICI. Tiré du "Série Guides pour les patients ESMO". Rédigé par Kstorfin Medical Communications Ltd pour le compte de l'ESMO(83).

b) Mécanismes d'échappement aux ICI

Nous avons souligné l'importance des ICI dans l'arsenal thérapeutique actuel contre le cancer. Ces traitements sont utilisés pour divers types de cancers, seuls ou en combinaison avec d'autres thérapies, et ciblent plusieurs mécanismes moléculaires. Le mélanome par exemple est un des cancers dont la réponse aux ICI est la plus importante, car cancer immunogène. Les patients ont de très bonnes réponses pour les mélanomes localisés, et elle reste bonne lors de la présence de métastase, malgré un risque de rechute possible(84). L'efficacité des ICI est aussi avérée dans le traitement des cancers digestifs avec un statut microsatellite instable (MSI). En effet, les thérapies classiques à base de cytotoxiques et de radiothérapies ne sont pas efficaces dans cette forme de cancer digestif. Les ICI se sont révélés comme la thérapie révolutionnaire comme on peut le voir sur la Figure 19, avec une médiane de survie sans progression (PFS) de 16.5 mois avec pembrolizumab contre 8.2 mois avec la chimiothérapie(85).

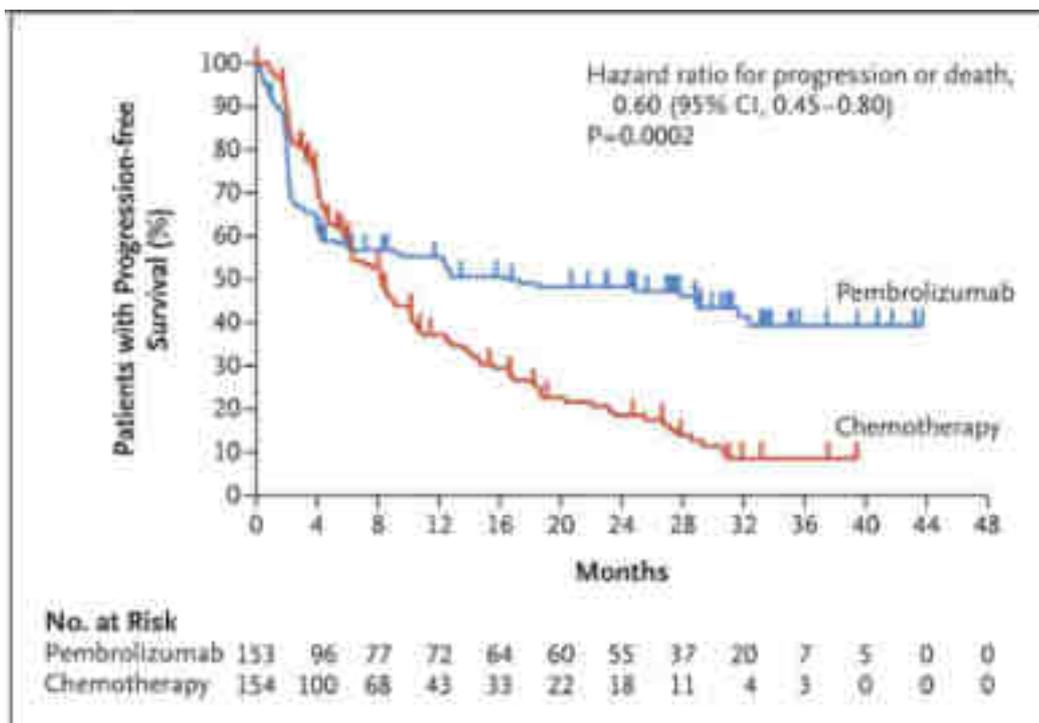


Figure 19. Survie sans progression des patients atteints d'un cancer colorectal de stade avancé avec microsatellite instable, traités par chimiothérapie classique ou par du pembrolizumab. Tiré de "Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer" T. André et al. dans le NEJM(85).

Cependant, malgré ces nombreux avantages, la réponse aux ICI varie considérablement entre les patients avec une proportion importante qui ne répond pas à ces traitements. Certains patients montrent une réponse initiale, mais développent ensuite une progression de la maladie, phénomène connu sous le nom de résistance secondaire ou acquise. D'autres, en revanche, ne réagissent pas du tout au traitement et sont considérés comme présentant une résistance primaire. Le taux de réponse des patients aux ICI varie aussi en fonction du cancer traité, avec certains étant très répondeurs (lymphome de hodgkin) et d'autres quasiment sans réponse (cancer colorectal), et la plupart sont entre 20 à 40% de réponses (86).

Ces mécanismes de résistance sont actuellement très étudiés pour les cibler et essayer de rétablir l'effet anticancéreux des ICI. Comme vu précédemment, ils sont séparés en 2 catégories.

La résistance primaire :

- **La faible expression de PD-L1** : PD-L1 est un ligand exprimé par les cellules cancéreuses et qui se fixe sur le récepteur PD-1 présent sur les LT pour les inhiber. Les ICI anti-PD-1/PD-L1 vont bloquer cette voie de signalisation et rétablir les fonctions effectrices des LT. Les cellules cancéreuses présentant une faible expression de PD-L1, et ainsi n'utilisant pas principalement cette voie de signalisation pour échapper au SI résisteront aux traitements par ICI.

L'absence d'expression de PD-L1 est un biomarqueur de résistance primaire aux ICI et est associé à une réponse plus faible. Cependant, cette valeur prédictive reste variable car d'autres

facteurs entre en jeu (hétérogénéité tumorale, technique d'évaluation de l'expression de PD-L1, expression de PD-L2 et forme soluble de PD-L1) (87).

- **La charge mutationnelle** : l'hétérogénéité tumorale et l'accumulation de mutation génétique dans les cellules cancéreuses entraîne l'apparition de nouveaux antigènes tumoraux reconnus par le SI, permettant une action sur ces cellules. Une faible charge mutationnelle est associée à une résistance primaire aux ICI, cependant ce critère n'est pas utilisé en clinique car trop aléatoire (88). Il existe aussi un phénotype tumoral fréquent appelé MSI, associé à des anomalies dans le système de réparation de l'ADN. Ces remaniements surviennent en particulier sur les microsatellites, entraînant l'apparition des cancers MSI. La recherche du statut MSI est réalisée en particulier dans le cancer colorectal où il est un marqueur de bon pronostic(89).
- **Les mutations somatiques spécifiques** : certaines mutations spécifiques sont associées à une résistance primaire aux ICI, en particulier celles ciblant les voies de signalisation du SI : mutation dans la présentation des antigènes par le CMH I, voies de signalisation JAK/STAT, IFN γ , PI3K..., mutation sur les gènes suppresseur de tumeur (STK11, KEAP1) entraînant une diminution du nombre de LT infiltrant. La voie de l'IFN γ est particulièrement importante pour initier et maintenir la réponse antitumorale en promouvant le développement des LT cytotoxique et en polarisant la réponse vers les Th1. Elle agit aussi via ses effets anti prolifératifs, pro apoptotiques et une up-régulation du CMH I sur les cellules cancéreuses. Une forte signature IFN γ est prédictive d'une bonne réponse aux ICI. Cette signalisation est aussi liée à la voie JAK/STAT et des mutations dans cette voie sont liées à une résistance aux ICI(90).
- **Les variations épigénétiques** : elles correspondent aux modifications de l'expression des gènes qui ne sont pas directement dues à des modifications de l'ADN, mais plutôt aux facteurs régulant l'ADN et aux protéines associées (promoteurs, histones, facteurs de transcription...). Des mutations dans le complexe de remodelage de la chromatine, SWI-SNF, peut sensibiliser les tumeurs aux ICI, et ainsi diminuer leur effet. Un traitement par un modulateur épigénétique peut alors restaurer l'effet des ICI. Les modifications épigénétiques peuvent aussi induire une diminution de l'expression des néo antigènes et du mécanisme de présentation par le CMH I, renforçant l'évasion immunitaire des cellules cancéreuses et donc l'absence d'effet des immunothérapies(91).

Et la résistance secondaire :

- **Immunosuppression induite par le TME** : le TME est enrichi par des molécules immunosuppressives telles que les TREG, les MDSC et les macrophages de type M2. Ces

molécules inhibent l'effet des LT et entraînent une résistance aux ICI. Les MDSC vont sécréter des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF-beta), vont diminuer l'infiltration des LT dans la tumeur, entraîner l'apoptose des LT et peuvent diminuer l'expression d'une chaîne du TCR. L'infiltration des tumeurs par les LT est un facteur très important dans la réponse au traitement par ICI. En effet, bloquer les mécanismes de résistance des cellules cancéreuses sans qu'aucun LT ne se trouve sur le site de la tumeur ne servira à rien. On parle de tumeur froide pour des tumeurs n'ayant pas ou très peu été infiltrées par cellules immunitaires. Les tumeurs chaudes sont quant à elles inflammées et beaucoup de cellules immunitaires sont présentes dans le TME. Des approches permettant de passer d'une tumeur froide à une tumeur chaude sont en cours de recherche et pourraient s'avérer très intéressantes pour rétablir la réponse aux ICI. Une barrière physique empêchant l'infiltration des LT dans le TME peut aussi se développer à partir des cellules stromales comme les CAF, ce qui réduit la surveillance immunitaire et les effets des ICI (92).

Le taux de LT infiltrant est utilisé dans le test immunoscore. C'est un test permettant de prédire l'évolution du cancer du côlon et la réponse à la chimiothérapie. Il permet de détecter les patients à haut risque de récurrence tumorale et donc de savoir s'il faut consolider la thérapie après chirurgie. Ce test est réalisé en mesurant le taux de LT totaux (CD3+) et le taux de LT cytotoxiques (CD8+). Il a été réalisé sur 2681 patients dans 13 pays différents. Les patients ont été répartis en 3 groupes en fonction de l'immunoscore (élevé, intermédiaire, faible). Les patients ayant un immunoscore élevé, et donc un taux de LT totaux et de LT CD8+ élevé présentent un taux de récurrence plus faible que dans les autres groupes. Il s'agit donc d'un test prédictif très performant qui permet de prendre en charge plus rapidement les patients à risque, d'améliorer ainsi leur survie et de diminuer les risques de récurrence. Il est actuellement encore en étude pour être utilisé dans d'autres cancers(93).

- **Up-régulation des points de contrôle inhibiteurs :** Il existe beaucoup plus que les 2 points de contrôle inhibiteurs des LT que nous avons vu précédemment. En effet, après traitement par immunothérapies, les cellules cancéreuses peuvent muter et up-réguler l'expression des autres points de contrôle inhibiteurs tels que TIM-3, TIGIT, LAG-3, B7H3. Les ICI agiront donc bien sur PD-1 et CTLA-4, mais l'inhibition des LT persistera toujours par le biais des autres points de contrôle.
- **Les structures lymphoïdes tertiaires (TLS) :** Les TLS sont des amas de cellules riches en LB, souvent à proximité des tumeurs. Dans le cancer du poumon, les patients sont classés en 2

catégories basées sur la présence de TLS à proximité de la tumeur. Les patients ayant des TLS ont de meilleurs pronostic et survie à long terme que ceux sans TLS. Il a été montré que la densité de LT, de cellules dendritiques, de LB, la présence de plasmocytes et le nombre de centres germinaux sont associés à un pronostic favorable dans le cancer du poumon (94). En effet, il a été montré que les LB sont augmentés dans les tumeurs avec une bonne réponse aux immunothérapies (95). Cela suggère qu'ils ont un impact positif sur la réponse au traitement. Les LB mémoires peuvent agir comme des cellules présentatrices d'antigènes pour les LT et donc permettre leur activation. Les LB sécrètent différentes cytokines (TNF, IL-6, IL-2, IFN γ) permettant de recruter et activer d'autres cellules immunitaires dont les LT. Une autre façon est que les LB transformés en plasmocytes peuvent produire des anticorps dirigés contre la tumeur, se liant sur les cellules cancéreuses et promouvant la réponse immunitaire. Comme on peut le voir dans le Figure 20, une présence élevée de TLS augmente la survie des patients traités par ICI et donc l'efficacité de ces traitements.

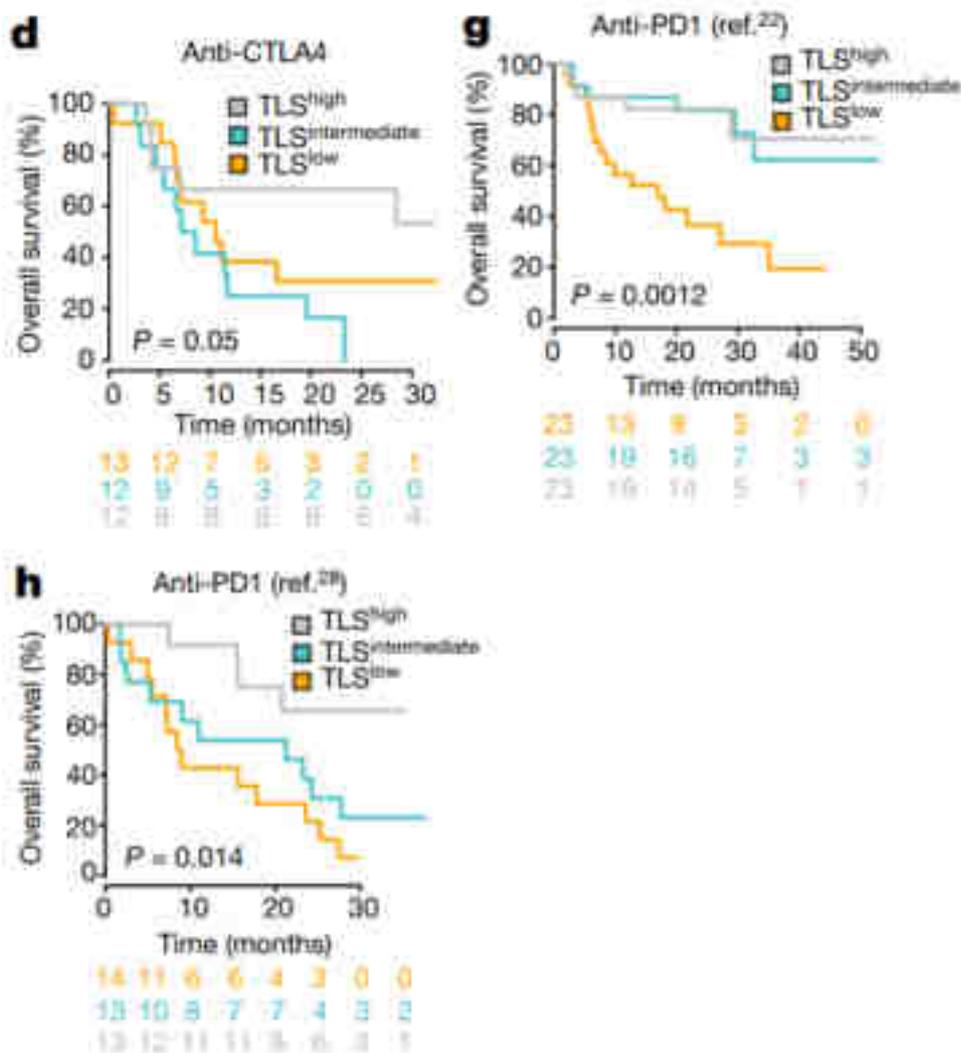


Figure 20. Survie globale des patients atteints de mélanome traités par ICI en fonction de la présence haute (gris), moyenne (bleu) ou faible (jaune) de TLS. Tiré de "Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma" par R. Cabrita, M. Lauss et al. dans Nature(96).

- **L'immunosénescence lymphocytaire périphérique** : avec l'âge, le SI devient de moins en moins performant, jusqu'à avoir des défaillances majeures vers 80/90 ans. Les LT sont également touchés, avec des modifications d'expression, la perte de CD28 qui en temps normal augmente la sécrétion d'IL-2, d'IL-3 et se lie au CD80 (diminue l'effet de CTLA-4 qui se lie aussi à CD80) pour activer les LB, l'expression de CD57 et KLRG1, une diminution de la prolifération et une augmentation de la proportion de cellules sénescentes. Il y a une plus faible diversité de récepteurs TCR chez les LT des personnes âgées, ce qui diminue la réponse immunitaire et les fonctions effectrices des LT. Ces LT produisent moins d'IFN γ qui est une voie de signalisation importante dans la réponse antitumorale. La réponse aux traitements ICI est toujours présente mais moins efficace. L'immunosénescence entraîne l'accumulation de cellules anti-inflammatoires produisant des cytokines telles que l'IL-10 et TGF-beta, dont en particulier des TREG(97).
- **Le microbiote** : Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la modulation de la réponse immunitaire et impacte directement l'efficacité des traitements par ICI, en activant notamment les LT. En effet, l'apparition d'une dysbiose, qui correspond à un déséquilibre dans la composition du microbiote, perturbe ce mécanisme clé. Le microbiote peut également influencer la signalisation immunitaire en favorisant un TME anti-inflammatoire, propice à la progression tumorale (98).

Des études précliniques ont démontré que la réponse aux ICI anti-CTLA-4 est dépendante de la présence de certaines bactéries, notamment les espèces du genre *Bacteroides*. Par exemple, des souris axéniques (sans microbiote) n'ont pas répondu à l'immunothérapie, mais cette réponse a été restaurée après l'introduction de *Bacteroides fragilis*(99). Des résultats similaires sont retrouvés pour des traitements anti-PD-1, mais avec d'autres microorganismes impliqués dans le mélanome et les tumeurs épithéliales. Par ailleurs, il a été observé que les patients ayant reçu des antibiotiques, qui perturbent la composition du microbiote, présentent une réponse diminuée aux ICI, ce qui souligne l'importance du microbiote dans l'efficacité de ces traitements(100).

Ces éléments mettent en évidence le rôle crucial du microbiote dans la réponse aux immunothérapies. Nous allons maintenant approfondir l'analyse des interactions complexes entre le microbiote intestinal et les ICI, en explorant les mécanismes sous-jacents et leurs implications cliniques.

III. Le microbiote intestinal et son importance pour la santé

A. Historique et généralités

a) Contexte et historique

A l'époque de Pasteur déjà, on se posait des questions sur les bactéries colonisant l'intestin. L'expansion de la microbiologie au cours du XIX^e siècle n'a cependant pas permis de cultiver et caractériser les micro-organismes présents dans le microbiote. En effet, ces derniers sont principalement anaérobies et les milieux de cultures et techniques utilisés à cette époque n'étaient pas suffisants.

En 1899, Henry Tissier fut le premier à isoler *Bifidobacterium* des selles d'un nourrisson et a administré les premiers probiotiques à des enfants et des adultes pour améliorer leur condition gastro-intestinale. Il a rapidement été suivi par d'autres chercheurs, comme Ilya Metchnikov ou Alfred Nissle, qui ont contribué à populariser la prise de bactéries pour améliorer la santé et qu'elles ne sont pas seulement pathogènes(101). La définition de probiotique s'est alors précisée avec Lilly et Stillwell, qui les définissent comme des molécules synthétisées par des micro-organismes qui stimulent le développement d'autres micro-organismes(102).

Il a fallu attendre le milieu du XX^e siècle pour qu'un microbiologiste, Robert Hungate, mette pour la première fois au point une méthode permettant de cultiver les micro-organismes provenant du rumen des bovins(103). Ses méthodes ont par la suite été largement utilisées dans la recherche sur le microbiote humain. Dans les années 60 et 70, les chercheurs ont posé les bases des fonctions du microbiote intestinal, en reconnaissant son importance pour la digestion et le métabolisme, mais aussi pour la synthèse des vitamines. Ces découvertes ont été confirmées après l'avènement de la PCR et du séquençage dans les années 90, qui ont permis d'identifier et de caractériser les différentes espèces présentes dans notre microbiote(104). C'est aussi à cette époque qu'est popularisée la notion de deuxième cerveau.

En 2007, une nouvelle grande étape permettant la compréhension du microbiote est lancée, le "Human Microbiome Project". Son but premier était de caractériser le microbiote humain, qu'il soit intestinal, buccal, nasal ou cutané. Il a aussi contribué à la compréhension du lien entre le microbiote humain, la physiologie normale et la prédisposition aux maladies. Ce projet cherche aussi à déterminer quels sont les facteurs de variations inter-individuelle, comme l'âge, le sexe, le mode de vie, et comment ils façonnent le microbiote. Les résultats obtenus ont ouvert la voie à la médecine personnalisée, un concept en plein expansion dans les dernières années(105).

Enfin, avec l'apparition des nouvelles générations de séquençage et de l'évolution de la métagénomique, une nouvelle dimension du microbiote est apparue, mettant en évidence les relations complexes hôte-microorganisme et leur effet sur la santé.

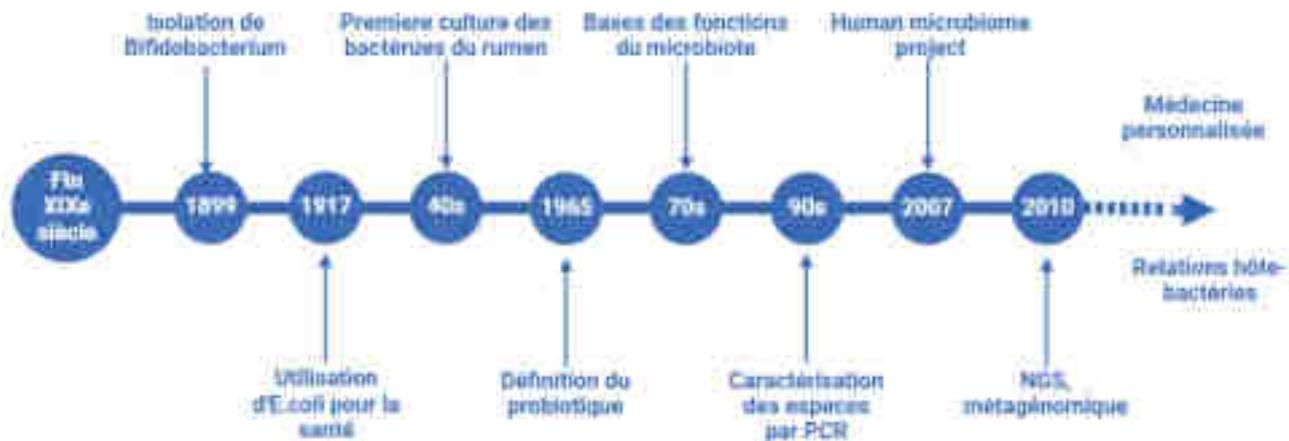


Figure 21. Frise chronologique des événements majeurs de la découverte et de la caractérisation du microbiote intestinal. Figure réalisée sur Biorender.com

a) Généralités sur le microbiote

Le microbiote intestinal est le plus peuplé du corps et contient environ 30% des microorganismes, suivi du microbiote buccal, cutané et des voies aériennes. On sait désormais qu'il est composé d'un ensemble varié de micro-organismes, dont des bactéries, des virus ou encore des levures. En moyenne dans le microbiote intestinal, on comptabilise 100 000 milliards de ces micro-organismes, ce qui est 10 fois plus important que nos cellules humaines. Il peut être peuplé de plus de 1000 espèces de bactéries, avec une flore dominante composée de *Bacteroidetes* et de *Bacillota* qui nous protègent contre les pathogènes. Il existe aussi une flore sous-dominante avec les *Lactobacillus* et les *E. coli*, et une flore de passage apportée par l'alimentation(106).

Il y a plus de micro-organismes dans notre corps que de cellules humaines !

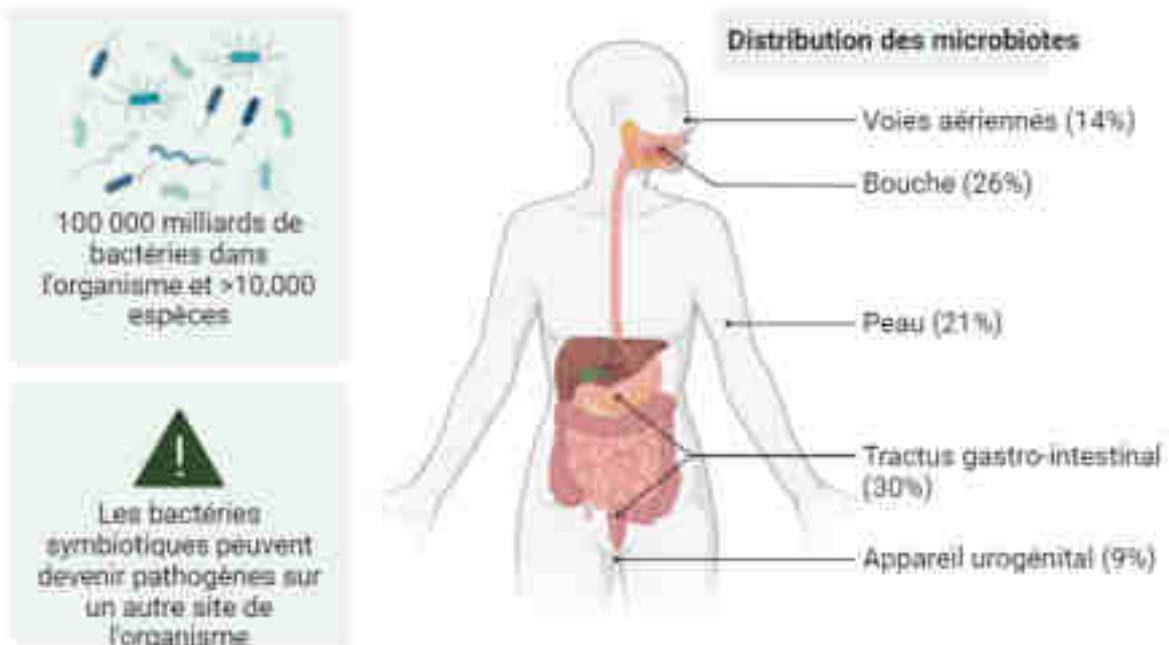


Figure 22. Les différents microbes de l'organisme. Figure réalisée sur Biorender.com

Le microbiote est considéré comme une empreinte digitale. En effet, il est différent entre chaque individu, avec en moyenne 160 espèces de bactéries, et reste relativement stable avec le temps. Il n'existe donc pas de microbiote parfait, mais un ensemble de caractéristiques qui vont tendre vers un profil sain. La variété et la richesse en micro-organismes permettent d'augmenter les différents effets symbiotiques avec l'hôte(107).

Les principaux effets du microbiote sur l'homéostasie sont liés à la digestion et à l'immunité. Il permet la dégradation par fermentation des fibres alimentaires non digestibles, la synthèse de vitamine K, B12 et la biotine qui sont importantes, la synthèse d'acides aminés essentiels comme la valine, la leucine et l'isoleucine, ou encore en agissant sur plusieurs voies métaboliques nécessaires dans l'absorption de certains minéraux et acides gras. En plus de ces effets moléculaires, le microbiote intestinal améliore la motilité intestinale pour accélérer la digestion.

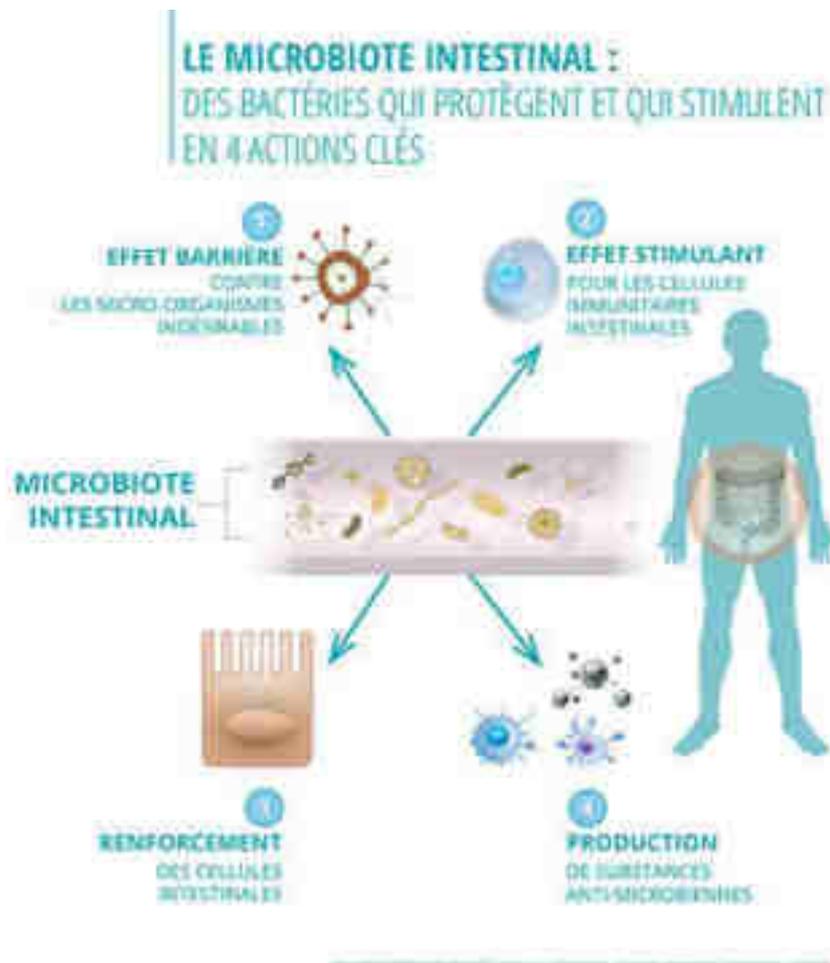


Figure 23. Effets bénéfiques du microbiote intestinal. Tiré de l'article "Microbiote et immunité" par L. Breton du Laboratoire Lescuyer(106).

b) Le rôle du microbiote dans la modulation du SI

Comme vu précédemment, la flore dominante agit comme une barrière contre les micro-organismes pathogènes en empêchant leur développement via des phénomènes de compétition, mais aussi en sécrétant des molécules bactéricides. Il permet au SI de différencier les bactéries commensales bénéfiques pour l'organisme, des bactéries pathogènes qu'il doit éliminer(12). L'équilibre de notre flore intestinale est fragile et peut être rompu très facilement, entraînant l'apparition de dysbiose. Ce trouble peut avoir des conséquences sur la santé humaine, mais aussi sur notre SI. En effet, des expériences sur des souris axéniques ou des animaux élevés en cage stérile montrent des problèmes dans la formation des organes lymphoïdes, de la rate, des plaques de Peyer, et une diminution du nombre de LT et d'IgA(108).

La composition du microbiote intestinal influe aussi sur le développement des cellules immunitaires. Des études ont montré un lien entre l'apparition d'arthrite rhumatoïde et *Prevotella*, entre la balance Th1/Th2 et *Bacteroides fragilis*, ou encore entre le développement et l'induction des TREG et les souches de *Clostridium*. Les micro-organismes du microbiote intestinal sont aussi capables de synthétiser des acides gras à chaîne courte (SCFA), ayant des effets anti-inflammatoires via les

récepteurs FFAR et augmentent la production d'anticorps. Le butyrate et le propionate sont impliqués dans le développement des TREG en régulant l'expression de certains gènes. D'autres métabolites produits par les micro-organismes peuvent avoir des effets immunomodulateurs comme les polyamines ou les indoles(108).

Dans un microbiote sain et en équilibre, les bactéries habituelles exercent un effet protecteur sur les intestins en formant la barrière naturelle. Elles favorisent également l'augmentation des cellules TREG, des cellules Th17 et Th1, stimulent la production et participent au développement des tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT). Le microbiote stimule aussi la production d'IL-1 β , d'IL-6, d'IL-10, d'IL-23, d'IL-12 et le développement de bien d'autres cellules immunitaires retrouvées en Figure 24.

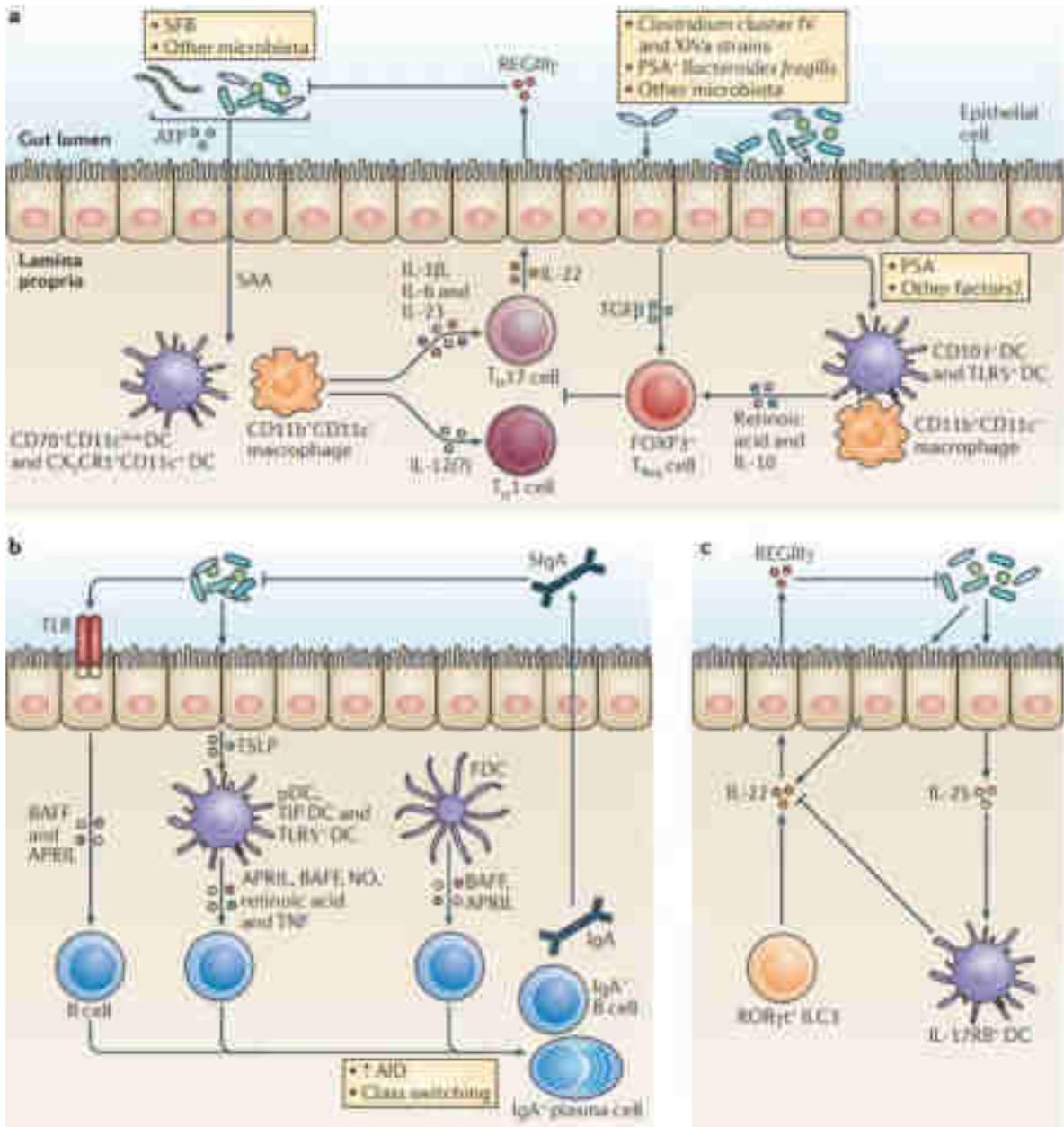


Figure 24. Rôle du microbiote intestinal dans le développement des cellules immunitaires et la production de cytokines. Tiré de "Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease" par N. Kamada, SU. Seo, et al. dans nature reviews immunology(109).

Lors d'une dysbiose, l'homéostasie du microbiote est brisée et de nouvelles souches bactériennes peuvent proliférer, notamment des organismes pathogènes. Cela entraîne une forte augmentation du nombre de Th17 et de Th1 tout en diminuant les cellules immunitaires et cytokines anti-inflammatoire, résultant en une inflammation chronique.

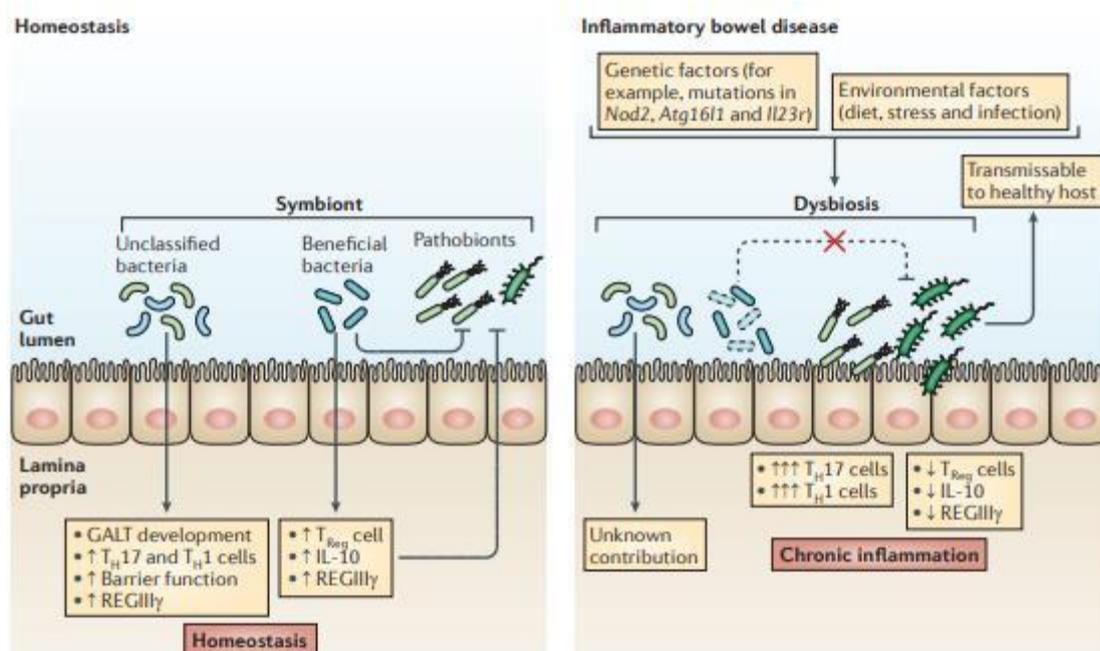


Figure 25. Les différents effets du microbiote intestinal sur le SI en situation d'homéostasie et de dysbiose. Tiré de "Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease" par N. Kamada, S.U. Seo, et al. dans *nature reviews immunology*(109).

B. Impact sur la santé humaine

La dernière décennie a mis en évidence l'énorme impact qu'a le microbiote intestinal sur la santé humaine. En effet, il est étroitement lié à de nombreuses maladies, notamment les dérèglements métaboliques comme l'obésité, le diabète ou encore les maladies cardiaques et hépatiques. Il est important de rappeler que le microbiote intestinal est très différent entre les individus, et qu'il n'est donc pas possible de définir un microbiote sain de référence. On peut cependant noter qu'un microbiote riche et diversifié avec des espèces différentes de micro-organismes est un signe de microbiote sain(110).

En 2006, le microbiote d'une souris obèse a été transféré dans une souris saine et a entraîné une prise de poids rapide de cette dernière(111). Des études ont montré une différence entre le microbiote des individus sains et celui des individus obèses, notamment avec une augmentation des micro-organismes produisant des SCFA comme *Eubacterium ventriosum* et *Roseburia intestinalis*. A l'inverse, une augmentation des producteurs de butyrate et d'archées méthanogènes est associée à un phénotype maigre. Une étude d'association métagénomique entre des patients maigres et des patients obèses montre une différence dans la concentration en glutamate due à une diminution en *Bacteroides thetaiotaomicron*. Des souris supplémentées par cette bactéries ont un phénotype protecteur contre

l'adiposité(112). Cela montre l'importance du microbiote intestinal et il est maintenant ciblé dans de nombreuses études pour essayer de traiter l'obésité.

Un lien entre le microbiote intestinal et la régulation du glucose a été établi après que des études montrent une augmentation du risque de diabète de type 2 chez des patients ayant reçu une colectomie(113). De plus, l'hyperglycémie entraîne via les canaux GLUT2 une perturbation de la barrière intestinale et du microbiote, augmentant les risques d'infection entériques(114). Les patients atteints de diabètes de type 2 souffrent en parallèle de nombreux dysfonctionnements métaboliques et physiologiques, les obligeant à prendre de nombreux médicaments. La polymédication modifie la composition du microbiote intestinal. Il est donc difficile de réellement prouver qu'un microbiote modifié chez un patient diabétique est dû à sa maladie ou à l'effet secondaire d'un médicament. Pour trouver le lien entre le diabète et le microbiote intestinal, des chercheurs ont étudié le microbiome de patients sains et de patients atteints de prédiabète, un état où le glucose est à un taux où le risque de diabète est élevé. Ils ont observé une diminution des bactéries produisant du butyrate et une augmentation des bactéries pro-inflammatoires(115). Cependant, ces modifications ne sont pas spécifiques au diabète et sont retrouvées dans de nombreuses maladies. De plus, le transfert du microbiote de souris diabétiques vers des souris sans microbiote s'est révélé être un échec pour reproduire la maladie.

A l'instar du diabète de type 2, d'autres atteintes comme les maladies cardiaques et hépatiques nécessitent une polymédication, entraînant des modifications du microbiote. Des analyses métagénomiques comparant les patients sains aux patients malades montrent des modifications du microbiote pouvant être en partie responsable de l'apparition de la maladie(116,117).

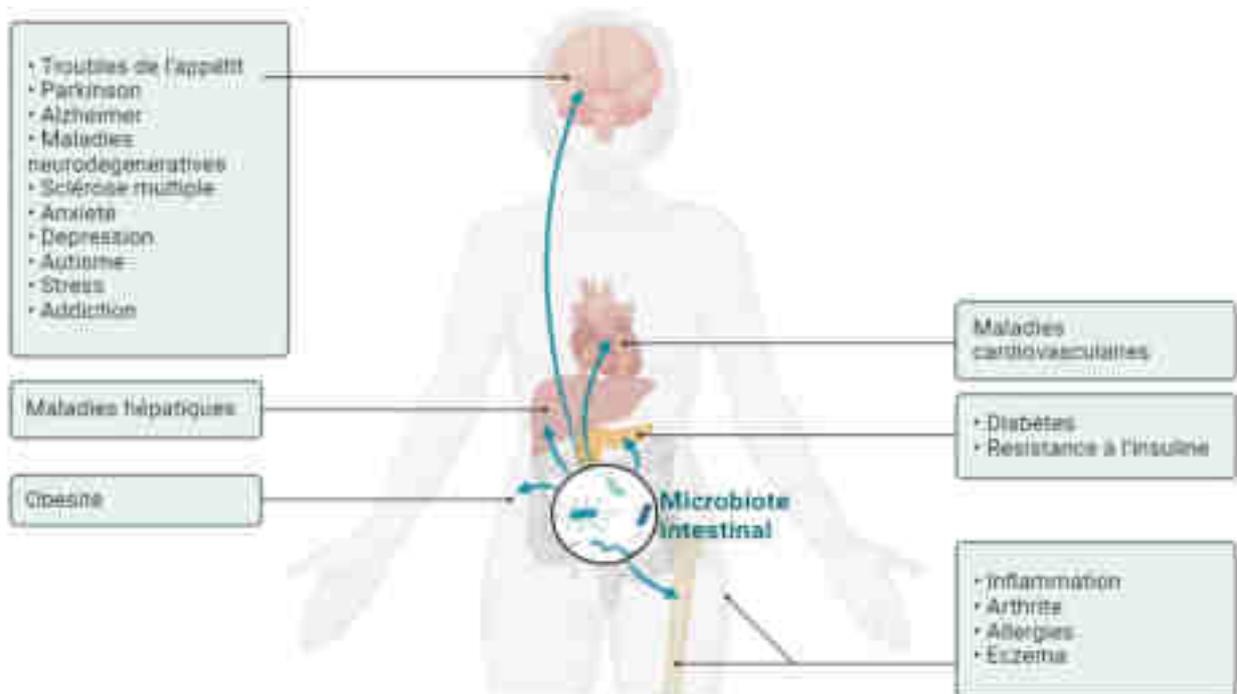


Figure 26. Implication du microbiote intestinal dans la santé humaine. Figure réalisée sur Biorender.com

C. Bénéfice d'une supplémentation bactérienne

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, le microbiote intestinal est impliqué dans de nombreuses affections humaines. Il est énormément étudié et même s'ils restent rares, certains traitements le ciblant sont déjà sur le marché français.

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est un traitement de plus en plus utilisé en France pour une indication en particulier, l'infection multi-récurrente à *Clostridium difficile*, avec une efficacité supérieure à 90%. Le microbiote sain d'un individu provenant de ses selles est introduit dans l'intestin du patient. Le traitement est relativement facile à réaliser, cependant, la sélection des donneurs compatibles et le choix des selles se révèlent compliqués. En effet, les selles doivent être sans risque pour le patient receveur. Les donneurs sont donc testés via des examens sérologiques, une recherche de pathogènes dans les selles (bactéries, parasites), réduisant drastiquement le nombre de donneurs acceptés(118). La grande réussite de la TMF dans son indication a poussé de nombreux chercheurs à trouver d'autres bénéfices de ce traitement, notamment avec des études sur la maladie de Crohn, les maladies métaboliques et pour l'amélioration des traitements anticancéreux.

Des études ont montré que la composition du microbiote intestinal peut avoir des effets sur le SI, mais aussi sur la réponse aux traitements par immunothérapies. En particulier les souches *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Holdemania filiformis* sont retrouvées chez les patients répondeurs aux immunothérapies dans le mélanome. Une TMF provenant de ces patients répondeurs a été réalisée chez des souris et améliore l'efficacité des immunothérapies(119). Des études cliniques sont en cours pour vérifier si cet effet est transposable chez l'humain(120). Malheureusement, l'utilisation au long court de la TMF pour des pathologies fréquentes n'est pas réellement envisageable à cause des nombreuses limites de cette méthode. Les recherches se focalisent sur une méthode plus sûre et reproductible qu'est l'utilisation des probiotiques

Les probiotiques sont des microorganismes encore vivants qui sont utilisés par voie orale pour apporter des bénéfices à l'hôte et compléter le microbiote intestinal, extrêmement important pour notre santé. Ils sont composés en majorité de bactéries et de levures que l'on peut retrouver dans de nombreux aliments comme les yaourts, le fromage ou encore la choucroute(121). La supplémentation en probiotique a un effet bénéfique dans de nombreuses pathologies humaines et a des effets variés en fonction des souches de microorganismes utilisées. La colonisation du microbiote intestinal va modifier sa composition et son environnement.

Les probiotiques sont prescrits en grande majorité pour le traitement et la prévention des troubles gastro-intestinaux, en particulier les diarrhées. Les souches de *Lactobacillus rhamnosus* et *Saccharomyces boulardii* sont les plus utilisées et ont même reçu le statut de souches "très recommandées" dans de nombreux pays. D'autres souches de *Lactobacillus spp* et de *Bifidobacterium spp* sont également

utilisées pour la prévention et le traitement des diarrhées, qu'elles soient d'origine infectieuses ou médicamenteuses(122).

Les probiotiques sont aussi utilisés dans le cas d'anomalies lipidiques et d'hypercholestérolémie, pour la prévention des maladies cardiovasculaires. De nombreux essais cliniques montrent en effet que les patients supplémentés en probiotiques, notamment les souches *L. acidophilus*, *B. lactis* et *L. plantarum*, présentent des concentrations plus basses de cholestérol total et de LDL cholestérol par rapport aux sujets contrôles. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet des bactéries sur le cholestérol. Elles sont capables de les incorporer à la membrane cellulaire, de les utiliser directement pour leur métabolisme ou encore d'entraîner la co-précipitation du cholestérol avec les acides biliaires(123). Cependant, ces effets ne sont pas retrouvés avec tous les dosages, les méthodes d'administration et les souches de microorganismes.

Ces micro-organismes vivants ont aussi été identifiés comme potentiellement bénéfiques pour la gestion de la concentration en glucose et du diabète et de nombreuses études montrent une diminution du glucose, de l'hbA1c et de l'insuline. Les probiotiques rétablissent un microbiote intestinal sain, entraînant la production de SCFA et la diminution du glucose via les gliclazides. Les probiotiques ont donc un effet potentiel dans la prévention du diabète et dans la réduction des facteurs de risques du diabète. Ils ne sont encore qu'en phase d'essais cliniques, mais les résultats se montrent prometteurs(124).

Les thérapies par supplémentation bactérienne sont désormais bien implantées dans le domaine de la santé, mais les indications restent encore limitées. L'intérêt croissant pour le microbiote intestinal suscite un nombre considérable d'études visant à élargir ces thérapies et les recherches promettent de développer de nouvelles applications thérapeutiques pour approfondir notre compréhension du rôle crucial du microbiote dans la santé humaine.

D. Focus sur le cancer et les ICI

Le microbiote tumoral constitue un élément essentiel du TME, avec la présence de micro-organismes spécifiques pouvant influencer sur la propagation du cancer et la réponse aux thérapies. On peut retrouver une accumulation de bactéries dans les tumeurs solides, qui forment des microbiotes distincts. Ces divergences sont liées aux types de tumeurs et au microenvironnement, et sont responsables de différents phénotypes et symptômes(125). Des études ont montré que la composition du microbiote tumoral est spécifique de chaque cancer, et qu'il y a bien un lien entre le métabolisme du microbiote et les caractéristiques cliniques du cancer. En effet, une transplantation fécale de microbiote provenant de souris saines dans des souris cancéreuses module le phénotype immunitaire et la survie(126). Les cancers

comprenant le microbiote le plus important sont ceux provenant de la muqueuse, comme le cancer du poumon, les cancers gastro-intestinaux et les cancers de la peau.

3 mécanismes principaux ont été découverts pour expliquer l'effet de ce microbiote sur la tumeur :

- L'augmentation de la mutagenèse : Les microorganismes peuvent sécréter des composants capables d'endommager l'ADN, comme c'est le cas de la colibactine produite par *E. coli* et d'autres Entérobactéries(127). Cela va entraîner un phénotype sécrétoire des cellules sénescents causant des effets bénéfiques via l'immunité antitumorale, mais aussi des effets pro-tumoraux via l'immunosuppression et la production de métalloprotéases.
- La régulation des oncogènes : Une activation de la signalisation oncogénique, particulièrement la voie Wnt/ β -caténine, par les microorganismes est aussi possible. Elle entraîne la transcription d'oncogènes favorisant l'apparition et la progression de la tumeur. C'est le cas pour *Bacteroides fragilis*(128) et *Fusobacterium nucleatum*(129).
- La modulation positive ou négative du SI : la modulation du SI par le microbiote est un phénomène que nous avons vu plus tôt, qui est bénéfique dans le cas d'un individu sain. Cependant, l'apparition de dysbiose peut provoquer la création d'un microenvironnement pro-inflammatoire chronique favorable à l'initiation d'un cancer. En plus de cet effet, le microbiote local inhibe la réponse antitumorale. Le microbiote intestinal est capable de moduler la formation de tumeurs et la réponse immunitaire en interagissant avec le SI, particulièrement pour les tumeurs gastro-intestinales. Les bactéries sécrètent des facteurs immunomodulateurs, entraînant la production de cytokines, qui vont moduler l'abondance et les caractéristiques des cellules immunitaires. Le microbiote intratumoral présente parfois un enrichissement en *Campylobacter*, une espèce sécrétant de l'IL-18 qui va moduler le SI vers une réponse pro-inflammatoire, ce qui contribue à la progression tumorale(15).

En dehors du microbiote tumoral, le microbiote intestinal a aussi un rôle important dans la formation de certains cancers. Dans le cas du cancer gastrique, l'exemple le plus connu est l'implication de *Helicobacter pylori* qui libère des facteurs de virulences comme CagA et VacA causant de l'autophagie et un stress oxydatif(130). Cette bactérie n'est pas la seule à avoir été découverte comme induisant un cancer gastrique. D'autres études montrent une augmentation de l'abondance en *Citrobacter*, *Lactobacillus*, *Clostridium* et *Rhodococcus*(131).

On pense que la formation des cancers du côlon est influencée par le microbiote intestinal. Il a été montré qu'il existe des microbiotes ayant la capacité de protéger ou de promouvoir ces tumeurs(132). Les bactéries produisent certaines toxines pouvant entraîner des dommages sur l'ADN ou perturber les mécanismes de réparation de l'ADN au niveau de l'épithélium colique, entraînant une forte mutagenèse. De plus, les bactéries peuvent se lier à l'épithélium colique, induisant une prolifération des cellules.

Fusobacterium nucleatum a été largement étudié dans le cadre du cancer du côlon, et un enrichissement de cette bactérie est associée à une diminution de la survie et une augmentation de l'inflammation par l'activation de la voie des β -caténine(129). Cette bactérie se lie aux motifs spécifiques présents sur les cellules cancéreuses via des adhésines, entraînant son effet immunosuppresseur et activant les oncogènes. D'autres souches bactériennes se sont révélées être impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses, comme *Bacteroides fragilis* et *E. coli*(133).

Le microbiote intestinal est capable de communiquer avec les organes proches, de promouvoir la formation des tumeurs dans ces organes et de moduler la réponse immunitaire. Ce phénomène a été mis en évidence sur des souris ayant leur microbiote commensal marqué par fluorescence. Toujours chez les souris, la présence du microbiote dans les tumeurs pancréatiques a augmenté la croissance tumorale et la résistance aux immunothérapies. L'injection d'antibiotiques a permis de contrer ces effets(134). Cependant, cette communication du microbiote n'est pas seulement néfaste. Une étude a montré qu'un enrichissement en *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas*, *Streptomyces*, et *Bacillus clausii* est associé à une meilleure survie et une réponse par les LT cytotoxiques plus efficaces. La TMF provenant de sujets en rémission (long ou court terme) chez des sujets atteints de cancer pancréatique module la composition du microbiote intratumoral, la progression tumorale et la réponse aux thérapies. Une augmentation des IFN et d'IL-2, marqueur de réponse par les LT CD8+, est retrouvée chez les souris transplantées à partir de survivant long terme. Au contraire, les souris ayant reçu une transplantation par des survivants court terme présentent une augmentation de l'immunosuppression, de l'infiltration des TREG et une prolifération tumorale plus rapide(135).

Le microbiote intestinal a un effet systémique sur les autres types de cancer qui ne sont pas localisés proches du tractus gastro-intestinal. En effet, il est capable de réguler la concentration en œstrogènes circulant, affectant le risque de développer des cancers hormonaux (cancer du sein, des ovaires, de l'endomètre)(136). D'autres métabolites produits par le microbiote et pouvant entrer dans la circulation sont impliqués dans la progression tumorale, comme certains acides biliaires, les SCFA, la triméthylamine n-oxide, etc. Comme vu auparavant, le microbiote intestinal est appelé le deuxième cerveau, et il est capable de communiquer avec le système nerveux central via l'axe intestin-cerveau. Cette communication est médiée par les hormones produites par les bactéries, mais aussi en activant des signaux immunitaires comme l'inflammasome. Ces mécanismes de signalisation commencent seulement à être compris et beaucoup demeurent inconnus.

IV. Lien entre le microbiote intestinal et le traitement du cancer par les ICI

A. Etude pilote 1 : Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial(137)

a) Présentation de l'étude

La première étude pilote est un essai de phase 1, randomisé, ouvert et monocentrique, mené chez des patients atteints de cancer colorectal avancé ou métastatique. Le probiotique étudié est le CBM588, dont la bactérie active est *Clostridium butyricum*. Chaque sachet de 40 mg de CBM588 contient environ 2×10^3 UFC. L'hypothèse de départ est que l'administration de CBM588, une souche bactérienne productrice de butyrate, augmentera l'abondance des *Bifidobacterium spp* et améliorera la réponse aux immunothérapies(137).

Les critères principaux d'inclusions des 30 patients sont :

- Adulte de toute ethnie, âgé de plus de 18 ans
- Atteint d'un cancer colorectal avancé ou métastatique confirmé histologiquement avec une composante à cellules claires, papillaire ou sarcomatoïde
- Sans thérapie systémique antérieure
- Avec les organes et la moelle osseuse fonctionnels

Les critères principaux d'exclusions sont :

- Des adultes ayant eu un traitement antérieur avec du cabozantinib ou des probiotiques (yaourts, nourritures enrichies en bactéries, etc.)
- Atteint de complications nécessitant le traitement par stéroïdes systémiques
- Avec un état pathologique trop risqué pour la participation à l'étude

Les patients ont été randomisés dans 2 groupes en mode 2/1 en recevant une combinaison de cabozantinib et nivolumab avec ou sans CBM588. Dans chaque groupe, les patients ont reçu 40 mg par jour de cabozantinib par voie orale et 480 mg de nivolumab 1 fois par mois par voie IV. Dans le groupe test, les patients ont aussi reçu 80 mg par jour de CBM588 par voie orale. Chaque gramme de CBM588 fabriqué contient 40 mg de principe actif et 2×10^8 UFC de *C. butyricum*.

L'alimentation est strictement suivie pour éviter tout apport de bactéries ou de probiotiques extérieurs, notamment présents dans les yaourts. Le traitement a été continué jusqu'à la fin du protocole, l'apparition d'EI graves, la progression de la maladie ou l'abandon de l'étude par le patient. Une évaluation de sécurité est réalisée toutes les 4 semaines et 1 mois après la dernière dose.

Les résultats d'analyse des selles et d'échantillons de sang périphérique sont récupérés en semaine 13 après début du traitement. On compare les résultats entre les deux groupes et les données entre le début de l'étude et la semaine 13.

Le critère principal d'évaluation est le changement dans la richesse en *Bifidobacterium spp* entre le début de l'étude et la semaine 13. Les critères secondaires d'évaluation sont la comparaison de l'index de Shannon (mesure la diversité microbienne) et l'efficacité clinique du traitement en mesurant l'ORR et la PFS entre les deux groupes.

b) Résultats

Après 13 semaines de traitement, les résultats sont analysés et comparés entre eux. Le suivi médian est de 14,2 et 16,1 mois dans le groupe avec probiotique et le groupe contrôle, respectivement.

Il n'y a pas eu de différence significative dans l'abondance en *Bifidobacterium spp* entre les 2 groupes entre le début de l'étude et la semaine 13 de traitement. En analysant la diversité α et β bactérienne des selles, ils n'ont pas trouvé non plus de différence significative à la semaine 13 entre les deux groupes. L'analyse de la composition des microbiotes a montré un enrichissement en *Ruminococcaceae* chez les patients avec CBM588 après 13 semaines de traitement. Il n'y a pas eu de différence significative dans les EI subit dans les deux groupes d'étude.

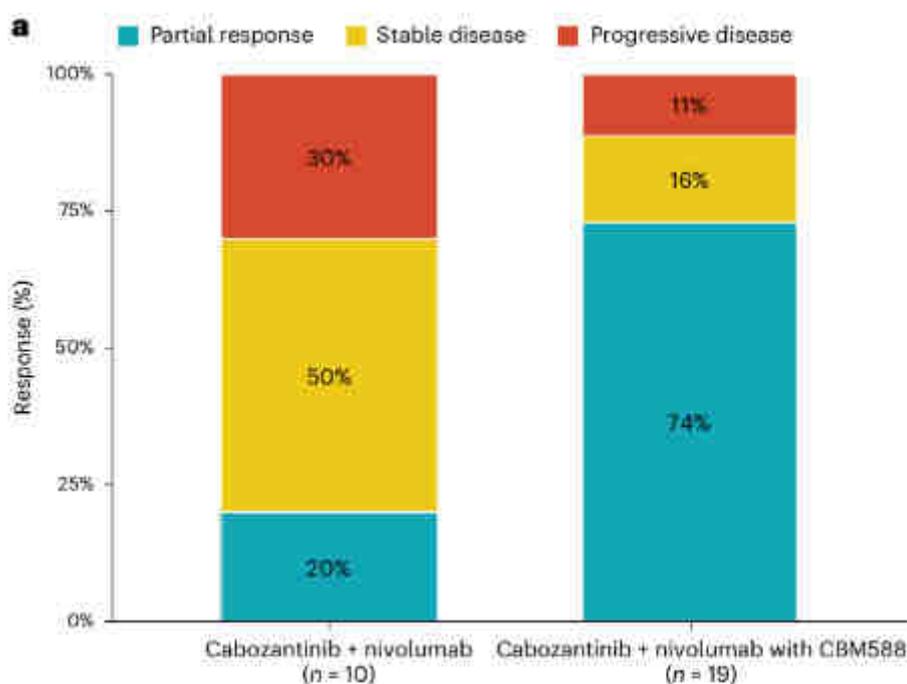


Figure 27. Taux de réponse objective (ORR) entre le groupe sans CBM588 (à gauche) et le groupe avec CBM588 (à droite)(137).

On voit que l'ORR pour la réponse partielle est significativement plus élevé dans le groupe probiotique (74%) que dans le groupe contrôle (20%). Il y a significativement moins de patients avec une maladie stable ou qui progresse dans le groupe avec CBM588.

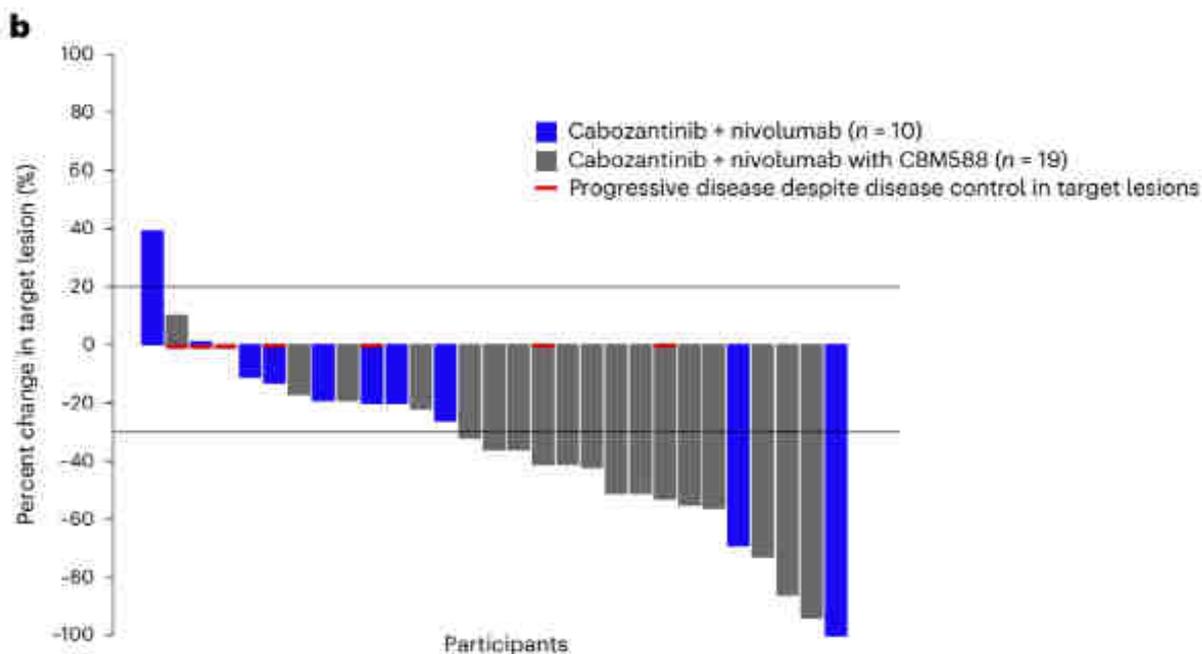


Figure 28. Changement de la taille de la lésion cible entre le groupe sans CBM588 (en bleu) et le groupe avec CBM588 (en gris)(137).

Il y a une diminution de la taille de la lésion dans les deux groupes d'étude : 80% dans le groupe contrôle et 89% dans le groupe avec CBM588. On voit que la lésion a diminué significativement plus en moyenne dans le groupe avec CBM588, avec une diminution de 42%, que dans le groupe contrôle où l'on observe une diminution de 20%.

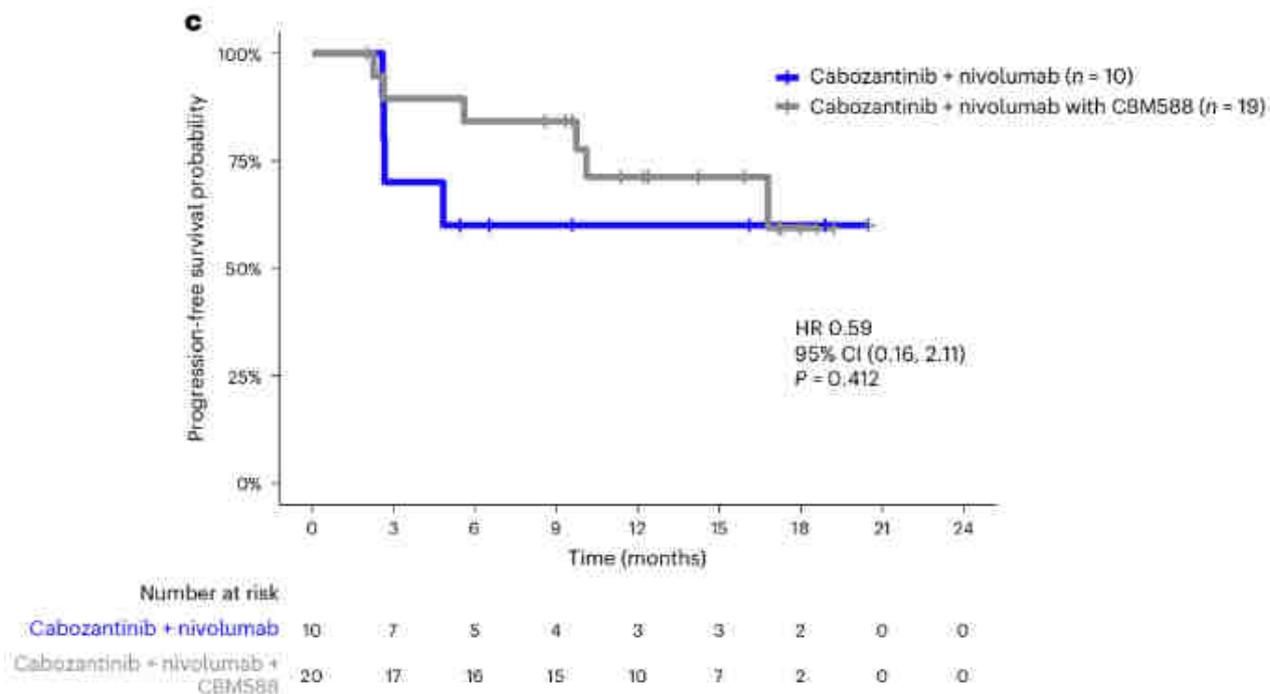


Figure 29. Survie sans progression (PFS) entre le groupe sans CBM588 (en bleu) et le groupe avec CBM588 (en gris) (137).

Les valeurs médianes de la survie globale (OS) et de la PFS n'ont été atteintes dans aucun des groupes au moment de l'arrêt des données. Toutefois, la proportion de patients n'ayant pas progressé à 6 mois était de 84% dans le groupe avec CBM588 contre 60 % dans le groupe sans CBM588.

L'analyse du microbiote a aussi montré une différence entre les voies métaboliques utilisées par les microorganismes entre le début de l'étude et la semaine 13. 7 sont différents pour le groupe contrôle et 9 sont différents pour le groupe probiotique.

Une comparaison des cytokines entre les patients répondeurs et non répondeurs est réalisée et montre une différence significative en IL-12, IL-13, eotaxin, IFN γ et GM-CSF. Il n'y a pas de différence significative pour les LT CD4, CD8 et TREG.

c) Discussion de l'étude

Cette étude met en lumière le potentiel d'un produit bactérien vivant pour compléter l'efficacité clinique du Cabozantinib et du Nivolumab dans le traitement du cancer colorectal. Bien que l'enrichissement en *Bifidobacterium* n'ait pas été observé, l'augmentation d'une autre population, les *Ruminococcaceae*, est le premier facteur associé à un pronostic favorable et à une bonne réponse aux ICI. Cet enrichissement spécifique suggère l'existence de mécanismes additionnels encore non élucidés, qui pourraient contribuer à renforcer l'efficacité clinique.

Le CBM588 a été testé avec des inhibiteurs de points de contrôle dans plusieurs autres études, notamment dans le cancer du poumon, et montre aussi une amélioration de l'efficacité clinique chez les

patients supplémentés. L'augmentation de l'ORR et de la PFS concordent et sont même meilleures que dans les études précédentes(138).

L'augmentation de l'utilisation de deux voies métaboliques associées à la biosynthèse de la vitamine K2 suggère son implication dans l'amélioration de l'efficacité clinique. La vitamine K2, connue pour son action synergique avec la vitamine D dans le maintien de la santé osseuse, a aussi un rôle immunomodulateur et antitumoral. Ces pistes restent hypothétiques, et le rôle précis de la vitamine K2 ainsi que du CBM588 doivent encore être élucidés.

Ces résultats prometteurs soulignent la nécessité d'études supplémentaires, avec des cohortes de patients plus larges, pour mieux cerner les effets de cette association thérapeutique. Pour répondre à cet enjeu, le National Cancer Institute prévoit un essai clinique de phase 3 afin d'évaluer l'impact de l'ajout du CBM588 aux ICI.

Bien que les résultats de cette étude soient encourageants et montrent un potentiel pour la supplémentation en CBM588 afin de renforcer l'efficacité des ICI, ils doivent être considérés avec prudence en raison de plusieurs limitations importantes. D'abord, la taille réduite de l'échantillon diminue la fiabilité statistique des résultats, soulignant la nécessité d'études à plus grande échelle. De plus, les groupes de patients présentaient également une grande hétérogénéité de caractéristiques initiales, notamment des différences de régime alimentaire, pouvant influencer les résultats. Enfin, aucune analyse du statut immunitaire ni de l'infiltration lymphocytaire n'a été effectuée, alors que ces éléments sont connus pour jouer un rôle crucial dans la réponse aux ICI. Ces limites soulignent l'importance de mener des études complémentaires, idéalement de plus grande envergure et mieux contrôlées, afin de mieux évaluer l'efficacité de cette approche thérapeutique.

B. Etude pilote 2 : Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial(139)

a) Présentation de l'étude

Cette étude est un essai monocentrique ouvert réalisée chez des patients présentant un carcinome rénal à cellules claires. Elle est réalisée par le même groupe de chercheurs que l'étude précédente et utilise le même probiotique, le CBM588. L'hypothèse de base reste la même : l'utilisation de CBM588 va permettre la production de butyrate et augmenter l'abondance en *Bifidobacterium spp.* qui améliore la réponse aux immunothérapies(139).

Les critères principaux d'inclusions des 30 patients sont :

- Âgé de plus de 18 ans
- Atteint d'un cancer du rein métastatique confirmé sans thérapie systémique au préalable

- Dont la maladie est de risque faible ou intermédiaire basé sur les critères de la classification pronostique de Heng (IMDC)
- Pas de traitement antérieur avec des ICI

Les principaux critères d'exclusions sont :

- Patients atteints de métastases cérébrales
- Patients atteints d'une maladie auto-immune connue ou suspectée, requérant un traitement par corticostéroïde systémique ou par immunosuppresseurs
- Patients utilisant des probiotiques, des yaourts ou des aliments enrichis en bactéries

20 patients sont dans le groupe avec probiotique et 10 dans le groupe contrôle, sans probiotique. Le groupe contrôle reçoit du nivolumab à raison de 3 mg par kg en IV toutes les 3 semaines et de l'ipilimumab à raison de 1 mg par kg en IV toutes les 3 semaines pendant 12 semaines, puis du nivolumab en monothérapie à raison de 480 mg en IV tous les mois. Le groupe avec probiotique suit le même protocole, mais on y ajoute 80 mg 2 fois par jour de CBM588 par voie orale.

L'alimentation est strictement suivie pour éviter tout apport de bactéries ou de probiotiques extérieurs. Des évaluations de sécurité sont effectuées à intervalles de 3 semaines pendant 12 semaines, suivies d'une évaluation mensuelle pour détecter tout EI mettant en cause la continuité du traitement et de l'étude.

L'analyse des résultats se fait après 12 semaines de traitement, en les comparant aux données obtenues au début de l'étude. La recherche des microorganismes est réalisée sur les selles des patients et l'analyse des cellules du SI ainsi que des cytokines est effectuée sur des échantillons de sang périphérique.

L'objectif primaire de l'étude est de vérifier un changement dans la richesse de *Bifidobacterium spp* entre le début de l'étude et la semaine 12. Les objectifs secondaires sont une mesure de la diversité du microbiote entre le début de l'étude et la semaine 12, la comparaison des compositions en cytokines, en cellules immunitaires et microorganismes entre les deux groupes et finalement la mesure de la PFS et de l'OS.

b) Résultats

Les résultats sont analysés à partir des échantillons collectés après 12 semaines de traitement. Ils sont ensuite comparés aux données recueillies chez les patients avant le début de l'étude, ainsi qu'entre les différents groupes. Le suivi médian à la fin de l'étude est de 12.2 mois, avec encore 12 patients sous traitement et 24 encore en vie. Un sous-groupe d'étude a été établi : les patients répondeurs présents dans le groupe avec CBM588.

Il n'y a pas eu de différence significative dans la richesse de *Bifidobacterium spp* entre le début de l'étude et la semaine 12 et entre les deux groupes.

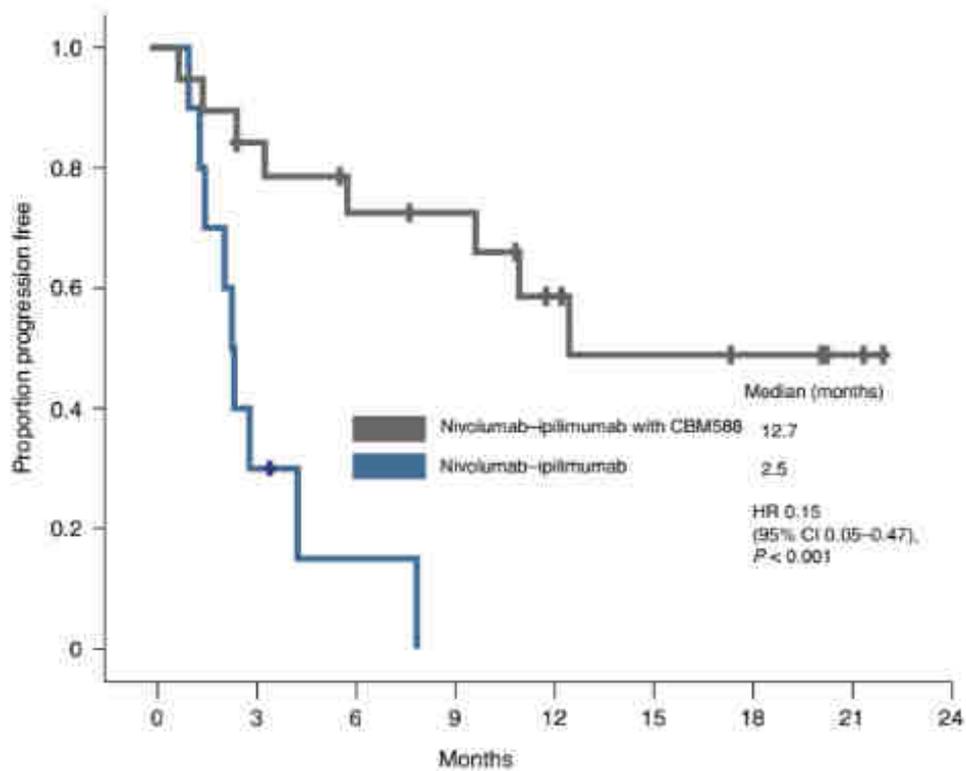


Figure 30. Survie sans progression en fonction du temps dans le groupe avec CBM588 (en gris) et sans CBM588 (en bleu) (139).

On remarque que la PFS médiane est significativement plus élevée dans le groupe avec CBM588 (12.7 mois) que dans le groupe sans CBM588 (2.5 mois).

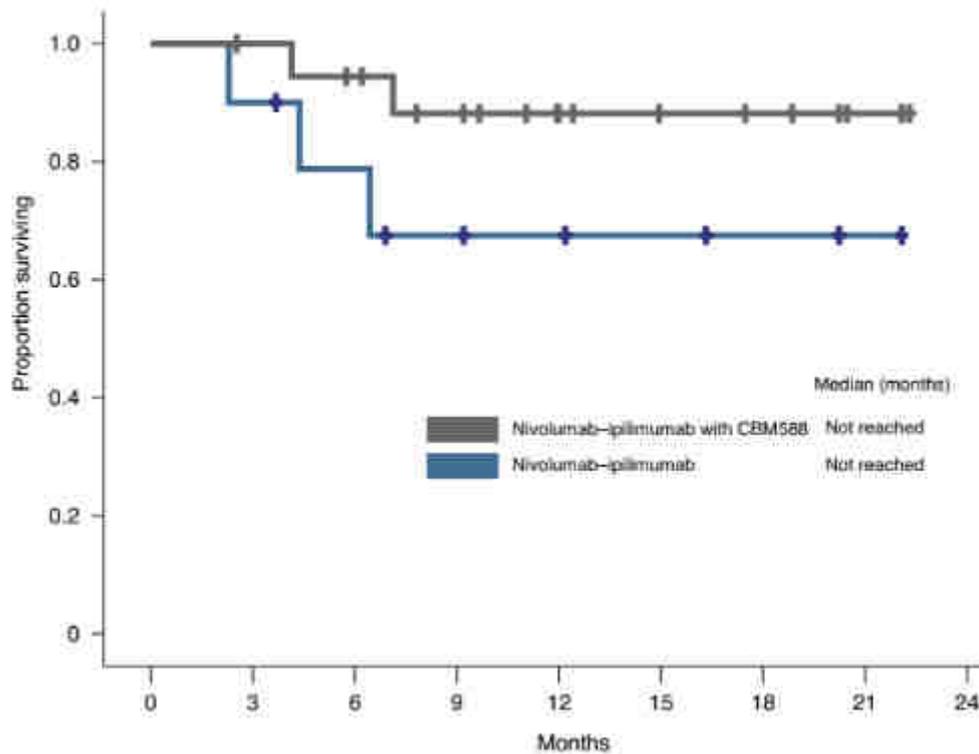


Figure 31. Survie globale en fonction du temps dans le groupe avec CBM588 (en gris) et sans CBM588 (en bleu)(139).

On remarque une différence dans l'OS entre le groupe avec CBM588 (95%) et le groupe sans CBM588 (65%). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans les deux bras, étant donné que 83 % de la population étudiée était en vie au moment de la clôture des données.

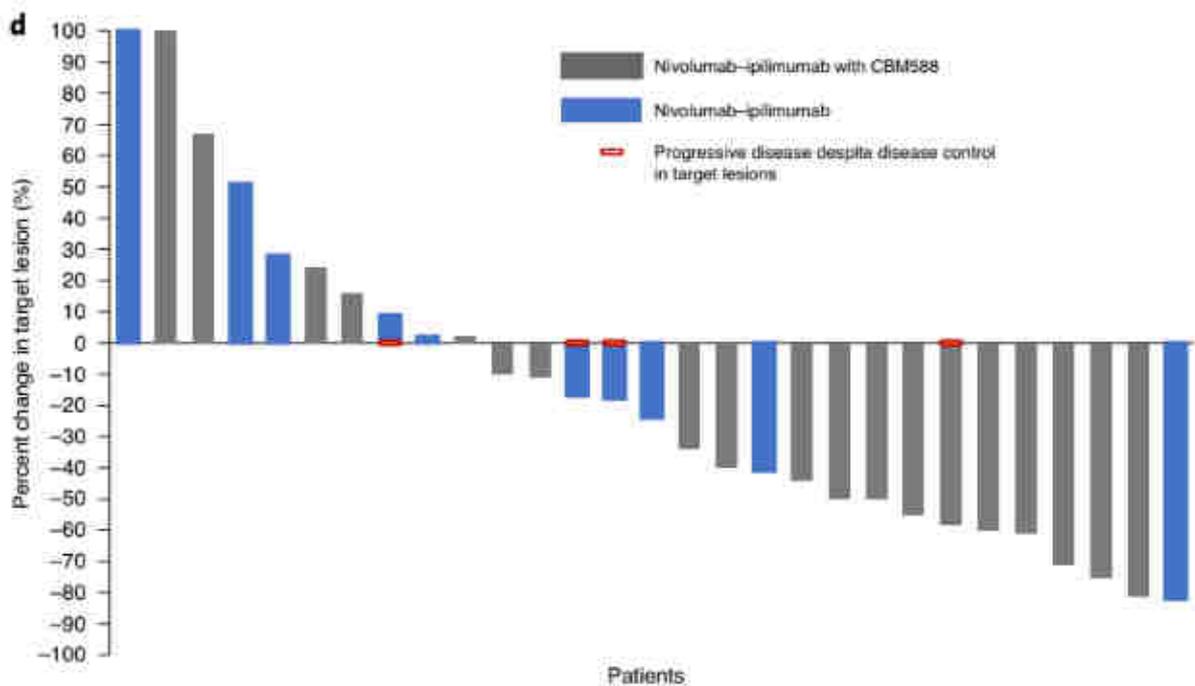


Figure 32. Pourcentage de changement de la taille des lésions et progression dans le groupe avec CBM588 (en gris) et sans CBM588 (en bleu)(139).

On remarque une diminution de la taille de la lésion cible chez 74% des patients avec CBM588 contre 50% des patients sans CBM588.

Une réponse objective (partielle) est observée chez 58% des patients du groupe avec CBM588 contre 20% des patients du groupe sans CBM588. Lors de la clôture des données, aucun patient n'était en réponse complète, mais on observe que 79% des patients avec CBM588 présentent une maladie contrôlée contre seulement 40% dans le groupe sans CBM588. 50% des patients de chaque groupe ont subi des EI de grade 3 ou 4 dus au traitement. Il n'y a pas eu de patient décédé à cause des EI de la thérapie.

L'analyse des voies métaboliques utilisées par les micro-organismes révèle qu'entre le début de l'étude et la 12e semaine de traitement, 3 voies ont été up-régulées et 49 voies ont été down-régulées dans le groupe avec CBM588. Pour le groupe sans CBM588, 37 voies ont été up-régulées et 3 voies ont été down-régulées.

Enfin, l'analyse des cytokines et des cellules immunitaires nous montre que seule CXCL9 a augmentée dans les deux groupes après 12 semaines de traitement. On remarque cependant que le taux d'IL-1 β , de G-CSF, d'IL-10, d'IL-12, de GM-CSF, de CCL4, de CCL2, d'IL-1RA, de TNF- α , d'IL-2, de CXCL10, d'IL-2R et d'IL-8 ont été augmenté seulement dans le groupe avec CBM588 entre le début du traitement et la 12e semaine. On remarque aussi une augmentation significative des TREG chez les patients sans CBM588 par rapport aux patients avec CBM588.

c) Discussion de l'étude

Les résultats de cette étude révèlent que la supplémentation en CBM588 peut améliorer les effets des ICI, notamment par l'allongement significatif de la PFS observée chez les patients supplémentés. Bien que l'étude ne montre pas de différence significative dans la quantité de *Bifidobacterium spp* pour l'ensemble des participants, un sous-groupe de patients ayant bien répondu au traitement présente une augmentation de ces bactéries, ce qui suggère une possible association entre leur présence et l'obtention d'une réponse thérapeutique favorable.

Une hypothèse proposée par les chercheurs pour expliquer cet effet est l'activation de la voie métabolique de synthèse du rhamnose, qui est régulée à la hausse chez les patients supplémentés en CBM588. Le rhamnose est connu pour avoir des effets similaires à ceux du propionate, possédant des propriétés anticancéreuses. Par ailleurs, les effets immunomodulateurs du CBM588 sont appuyés par une étude montrant que certains éléments du microbiote peuvent favoriser l'augmentation de cytokines telles que CCL2, CCL4, CXCL9, et CXCL10, qui jouent un rôle crucial dans le recrutement de cellules dendritiques et de LT CD4⁺ et CD8⁺. Ces cellules sont essentielles dans la réponse antitumorale et pourraient donc être impliquées dans la potentialisation des effets des ICI(140).

Les résultats de cette étude offrent des perspectives prometteuses, mais il est crucial de considérer plusieurs limites qui résonnent avec celles déjà identifiées dans l'étude précédente. Encore une fois, la taille de l'échantillon de patients reste relativement petite et l'absence de mesures concernant l'infiltration lymphocytaire et l'évaluation du statut du SI avant le début de l'étude laisse de côté des éléments importants qui pourraient influencer la réponse aux ICI.

Par ailleurs, une proportion significative de patients dans le groupe sans probiotique présentait des métastases osseuses, ce qui pourrait avoir compromis l'efficacité du traitement. La restriction diététique imposée à ce groupe, limitant la consommation d'aliments contenant des bactéries, pourrait également avoir impacté négativement la réponse au traitement. Cette hypothèse est renforcée par l'observation que le seul patient de ce groupe ayant consommé un yaourt contenant des *Bifidobacterium* a montré une excellente réponse au traitement, avec une réduction de la taille de la tumeur de 82 %. Ces observations soulignent la nécessité d'inclure ces facteurs dans les études à venir afin d'évaluer de manière plus précise l'impact du CBM588 sur l'efficacité des traitements.

C. Etude pilote 3 : Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer(141)

a) Présentation de l'étude

Il s'agit ici d'une étude rétrospective comparant l'efficacité d'une souche de *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (CBT) dans l'amélioration de la réponse au ICI chez des patients atteints de cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC). Le CBT est initialement prescrit chez ces patients dans le cadre d'EI mineurs (diarrhées, constipation, dysbiose, entérocolite)(141). 118 patients ont été traités par ICI en monothérapie ou en combinaison :

- Nivolumab (3 mg/kg ou 240 mg toutes les 2 semaines)
- Pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines)
- Atezolizumab (1 200 mg toutes les 3 semaines)

79 patients ont seulement reçu le traitement classique par ICI, et 39 patients ont reçu en plus le traitement probiotique CBT avec 3 sous-groupes d'étude :

- 9 patients ont reçu le CBT dans les 6 mois avant le début du traitement par ICI à raison de 60 mg/jour
- 12 patients ont reçu le CBT au démarrage du traitement par ICI à raison de 90 mg/jour
- 18 patients ont reçu le CBT avant et pendant le traitement par ICI à raison de 120 mg/jour

Les traitements ont été administrés jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou retrait du consentement.

La survie sans progression et la survie globale sont les deux critères principaux mesurés et comparés entre le groupe de patient sans CBT et le groupe de patient avec CBT. De plus, 46 patients ont reçu des antibiotiques dans les 60 jours précédant le début du traitement par ICI, 22 dans le groupe avec CBT et 24 dans le groupe sans CBT. Étant donné que les antibiotiques sont connus pour perturber l'équilibre du microbiote tumoral, ils peuvent potentiellement influencer la réponse au traitement ainsi que l'effet du probiotique.

b) Résultats

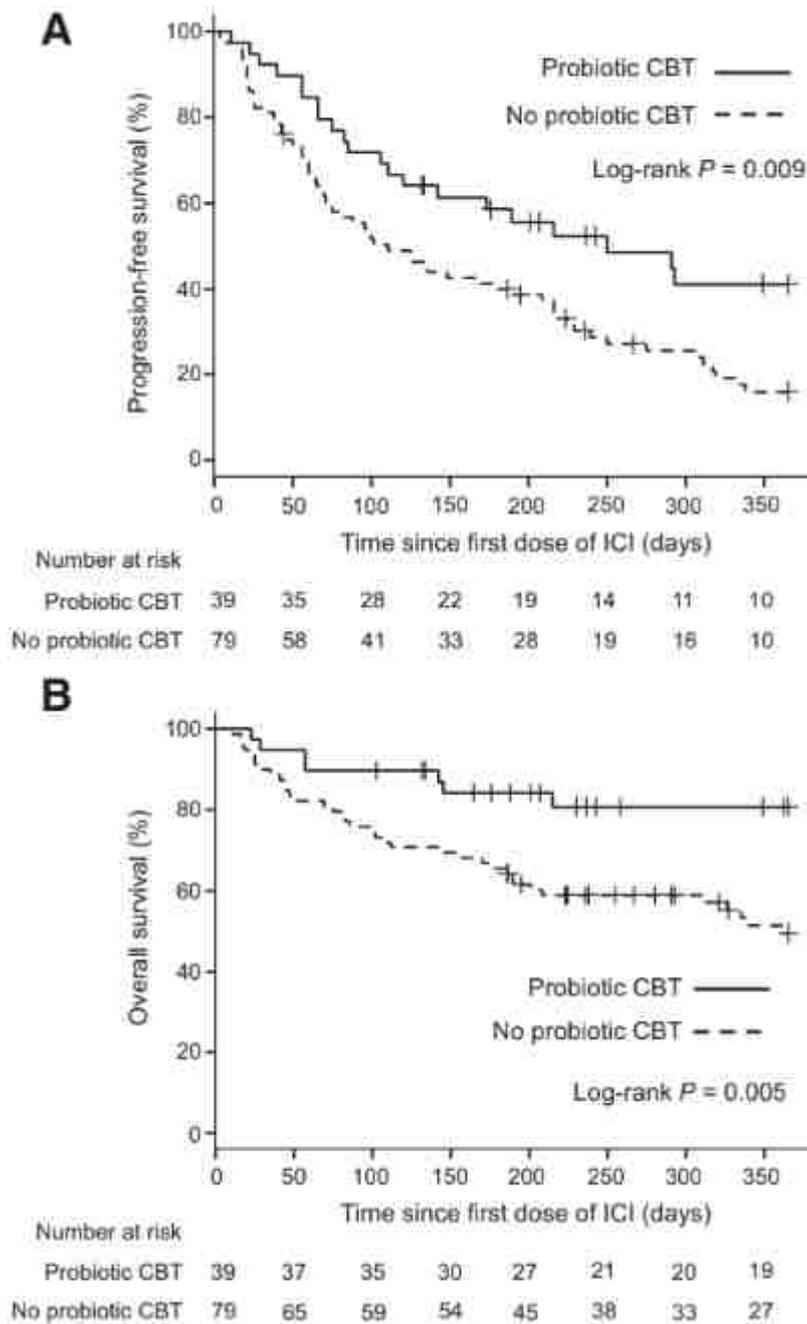


Figure 33. Comparaison des paramètres cliniques entre les patients du groupe avec CBT (ligne continue) et ceux du groupe sans CBT (ligne pointillée). A. Survie sans progression (PFS). B. Survie globale (OS)(141).

Les résultats après une année de traitement par ICI ont montré une PFS et une OS significativement améliorée dans le groupe avec CBT que celles dans le groupe contrôle. On observe une médiane de PFS atteinte en 250 jours dans le groupe traité par CBT, contre 101 jours dans le groupe sans CBT. De plus, la médiane d'OS n'a pas encore été atteinte dans le groupe avec CBT, tandis qu'elle est de 361 jours dans le groupe sans CBT.

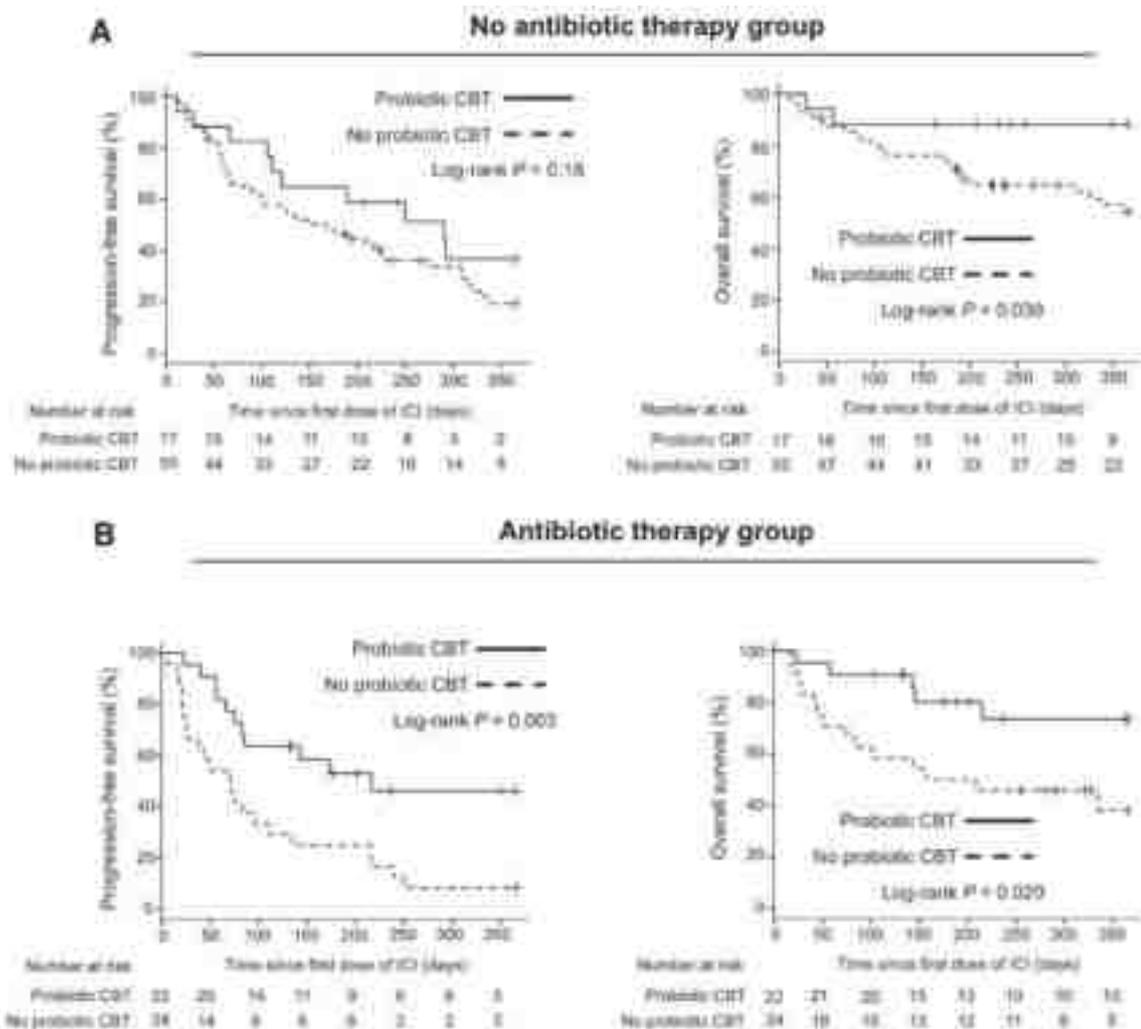


Figure 34. Comparaison des courbes de survie (PFS et OS) dans le groupe avec CBT (ligne continue) et sans CBT (ligne pointillée). A. Chez les patients n'ayant pas reçu de thérapie antibiotique. B. Chez les patients ayant reçu une thérapie antibiotique dans les 60 jours précédant le début du traitement par ICI(141).

Les chercheurs ont également comparé la PFS et l'OS des patients présents dans le même groupe. En effet, certains patients avaient reçu des antibiotiques dans les 60 jours précédant le début de l'étude, ce qui rend pertinent d'examiner l'impact de ces antibiotiques sur le microbiote et la réponse aux ICI. On observe que globalement, les patients traités par antibiotiques n'ont pas été associés de manière significative à un mauvais résultat clinique avec le traitement par ICI.

Les patients du groupe CBT ayant reçu ou non le traitement par antibiotique sont alors comparés. On remarque que pour les patients n'ayant pas été traités par antibiotique, seule l'OS est augmentée de manière significative par rapport au groupe sans CBT. Dans le cas des patients traités par antibiotique au préalable, l'OS et la PFS sont augmentés de manière significative par rapport au groupe sans CBT.

c) Discussion de l'étude

Les résultats de cette troisième étude renforcent l'idée que la supplémentation par le probiotique CBT entraîne une amélioration clinique, notamment au niveau de la PFS et de l'OS chez des patients atteints de CBNPC.

Fait intéressant, l'administration d'antibiotiques en parallèle avec le CBT avant l'initiation du traitement par ICI semble entraîner une amélioration clinique plus marquée que chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques. À la différence d'autres recherches qui indiquent que l'utilisation d'antibiotiques pourrait compromettre l'efficacité clinique des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires(142), cette étude avance que la présence du CBT pourrait atténuer cet impact négatif. Une hypothèse émerge alors, suggérant que l'utilisation d'antibiotiques pourrait provoquer une dysbiose par déplétion du microbiote intestinal. Cette dysbiose pourrait ensuite être compensée par une recolonisation par la souche de *Clostridium* et d'autres bactéries bénéfiques qu'elle favorise. Cela pourrait ainsi renforcer la réponse aux immunothérapies, soulignant l'importance d'une approche synergique entre traitement antibiotique et supplémentation bactérienne.

Encore une fois, plusieurs limites sont importantes à retenir. Il s'agit d'une étude rétrospective qui repose sur des données déjà collectées, ce qui peut introduire des biais dans les résultats. De plus, l'absence de critères objectifs pour évaluer l'efficacité de la thérapie probiotique souligne la nécessité de mener des études prospectives pour valider ces résultats. L'échantillon est composé uniquement de patients japonais, ce qui peut limiter la généralisation des résultats à d'autres populations ethniques. Par ailleurs, l'hétérogénéité des patients en ce qui concerne les traitements antérieurs et les comorbidités peut influencer la réponse au traitement et fausser les conclusions.

Enfin, il manque une caractérisation précise des mécanismes par lesquels le CBT pourrait améliorer l'efficacité clinique des ICI. Cela souligne l'importance de réaliser des études supplémentaires pour explorer ces mécanismes en profondeur et mieux comprendre l'interaction entre le microbiote, la thérapie probiotique et l'immunothérapie.

V. Discussion

Bien que le cancer soit étudié depuis des siècles et que les avancées médicales aient permis le développement d'un vaste arsenal thérapeutique, beaucoup reste à accomplir. Cette maladie continue de défier les approches conventionnelles, et la variabilité des réponses aux traitements rend la lutte encore plus difficile. Face à ces défis, la recherche oncologique s'est intensifiée, conduisant à l'émergence d'approches innovantes, notamment l'immunothérapie, qui a marqué un tournant décisif. Ces dernières sont employées lorsque le SI échoue à contrôler le développement et la progression tumorale. Ces molécules bloquent des mécanismes que les cellules tumorales utilisent pour se cacher des défenses

immunitaires, réactivant ainsi la réponse immunitaire contre les tumeurs. Cela a ouvert la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques, redonnant espoir à de nombreux patients, même dans des cancers autrefois considérés comme incurables.

Malgré des thérapies ayant attesté d'une efficacité croissante et utilisées pour traiter un nombre de cancers de plus en plus important, une part significative de patients y reste réfractaire, sans option thérapeutique efficace. Ce phénomène représente un enjeu de recherche crucial et complexe, notamment en ce qui concerne le rôle potentiel du microbiote intestinal dans la modulation du SI et la réponse aux ICI. Comme nous avons pu le voir, de nombreuses stratégies visant le microbiote sont en cours de recherche pour améliorer l'effet des immunothérapies, notamment avec la transplantation fécale, les probiotiques et l'administration de métabolites microbiens.

Les résultats disponibles prouvent que la supplémentation par le probiotique est intéressante pour améliorer l'efficacité des ICI. Les données révèlent une amélioration de la PFS, de l'OS et de l'ORR. De plus, ces résultats sont concluants pour deux cancers différents (le carcinome rénal métastatique et le cancer du poumon), et pour plusieurs ICI différents (Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Atezolizumab), en monothérapie ou en association. En outre, plusieurs facteurs associés au microbiote influencent la réponse aux ICI : certaines voies métaboliques, l'apport en vitamines et la présence de certaines souches bactériennes comme *Bifidobacterium* et *Ruminococcaceae*. Ces bactéries font actuellement l'objet de recherches intensives pour déterminer les moyens les plus efficaces de les moduler et de cibler leur impact dans le cadre des traitements par ICI.

L'hypothèse la plus intéressante est celle remettant en cause l'utilisation des antibiotiques en synergie avec la supplémentation bactérienne pour améliorer les résultats cliniques et l'efficacité des ICI. En induisant une dysbiose initiale, les antibiotiques perturbent temporairement la flore intestinale. La supplémentation bactérienne est alors facilitée et la recolonisation de l'intestin se fait avec des bactéries bénéfiques.

Enfin, les ICI sont souvent associés à des EI importants qui peuvent limiter leur utilisation et affecter la qualité de vie des patients. Dans ces études, la supplémentation bactérienne n'a pas entraîné d'augmentation des EI. Ce constat est encourageant, car il suggère que l'association des probiotiques avec les ICI pourrait représenter une stratégie sûre pour renforcer l'efficacité clinique sans aggraver les risques pour les patients.

Malgré des résultats prometteurs, ces études montrent encore des limites qui doivent être prises en compte. Les 3 études que nous avons analysées utilisent la même souche bactérienne comme probiotique, *Clostridium butyricum*. Il n'y a par ailleurs pas de caractérisation des mécanismes par lesquels cette souche aurait pu améliorer l'efficacité clinique des ICI. Étant donné l'énorme diversité

du microbiote intestinal, il est essentiel d'étudier d'autres souches pour améliorer l'efficacité des ICI. Bien que les immunothérapies soient actuellement appliquées dans le traitement de plus de vingt types de cancers, les données présentées dans ces études se limitent à deux types de cancers spécifiques. Un autre essai de phase II présenté à l'*ESMO* suggère que la TMF d'un patient répondeur peut améliorer la réponse aux immunothérapies dans le cancer rénal(143). Cela reste insuffisant et il est nécessaire de mener des études supplémentaires sur un éventail plus large de cancers pour mieux comprendre l'efficacité de ces traitements dans des contextes variés. Malheureusement, ces études sont pour la plupart encore en cours et aucun résultat n'a été publié.

De plus, les échantillons utilisés dans chaque étude sont limités, que ce soit par la taille ou par l'origine ethnique des patients. Ils présentent une grande hétérogénéité au niveau des caractéristiques de la tumeur, des comorbidités et de leur régime alimentaire. Le groupe contrôle n'inclut pas de placebo pour le probiotique, ce qui limite l'interprétation des effets observés. Bien que ces échantillons offrent des résultats préliminaires, une population plus large sera nécessaire pour récupérer des résultats plus représentatifs de la réalité. Enfin, une caractérisation détaillée du SI des patients et de l'infiltration lymphocytaire n'a pas été effectuée avant l'étude, bien que ces données soient cruciales pour confirmer que l'amélioration observée est bien due au probiotique et non à une caractéristique immunologique propre aux patients.

En parallèle de ces études, et au regard de leurs résultats préliminaires, de nombreux essais cliniques sont en cours avec d'autres souches bactériennes pour confirmer l'efficacité et le rôle du microbiote intestinal dans la réponse aux ICI. Les résultats n'ont cependant pas encore été publiés.

Oncobax® est un projet et une série de traitements biothérapeutiques vivants développés par Ever Immune utilisés comme adjuvants dans certains cancers. Oncobax® AK est un traitement basé sur une souche d'*Akkermansia muciniphila*, une bactérie commensale immunogène. Ce traitement vise à améliorer la réponse des patients atteints de cancer du poumon et du rein aux ICI. En rétablissant les niveaux de cette bactérie, Oncobax® AK pourrait renforcer l'efficacité des immunothérapies chez les patients qui présentent une résistance initiale à ces traitements(144). Le traitement est actuellement en phase I, pour évaluer son efficacité et sa tolérance, et le premier patient a été inclus en janvier 2023. A ce jour, aucun résultat n'a encore été publié.

De nombreuses entreprises et centres anticancéreux explorent aussi le potentiel du microbiote pour renforcer les effets des immunothérapies. Bien que cette recherche soit encore à un stade précoce et que les résultats concluants soient attendus, elle suscite un fort intérêt. Seres Therapeutics est une entreprise biotech spécialisée dans l'utilisation et la modulation du microbiome pour traiter différentes maladies. Elle a déjà obtenu l'autorisation de la FDA pour son produit VOWST, une préparation de spores de microbiote fécal vivant, destinée à prévenir les récurrences d'infections à *Clostridium difficile*(145). Ils

travaillent actuellement avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center pour le développement d'une thérapie ciblant le microbiome pour améliorer l'efficacité des immunothérapies(146). A l'instar de Seres Therapeutics, Metagen Therapeutics est une biotech japonaise spécialisée dans les traitements utilisant le microbiome, et en particulier via la FMT. L'entreprise étudie, en collaboration avec l'Université Juntendo et le Centre National du Cancer au Japon, son efficacité pour améliorer la réponse aux traitements par ICI chez les patients atteints de cancers gastriques et œsophagiens(147). Metagen développe aussi des plateformes d'analyse du microbiome permettant la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques(148). D'autres entreprises se sont intéressées au sujet, comme NuBiyota et son MET-4, un consortium oral de différentes souches bactériennes conçu pour moduler le microbiote intestinal et ainsi renforcer la réponse aux ICI(149). Une étude clinique est en cours pour évaluer la sécurité et la tolérance du MET-4 administré en association avec des ICI et les résultats sont prometteurs(150).

Des études sur des modèles de souris ont déjà été réalisées et présentent des résultats prometteurs sur l'utilisation du microbiote intestinal et de la supplémentation bactérienne dans l'amélioration de l'efficacité des ICI. Il a été démontré que le microbiote intestinal stimule la réponse antitumorale en influençant les cellules CD8+, CD4+ et les MDSC. Chez les souris traitées avec des antibiotiques ou dépourvues de microbiote, l'efficacité des immunothérapies est réduite. Certaines souches bactériennes du microbiote, notamment les *Bifidobacterium* et les *Bacteroides*, jouent un rôle crucial dans l'efficacité des ICI, ce qui est un point central des études que nous avons examinées. Une administration orale de *Bifidobacterium* a permis d'augmenter l'accumulation de CD8+ et la maturation des cellules dendritiques sur le site de la tumeur, restaurant l'effet anti-PD-1 des ICI(151). Dans le cas de CTLA-4, une supplémentation par *Bacteroides fragilis* chez des souris sans microbiote ou traitées par des antibiotiques augmente l'efficacité des thérapies ciblant ce point de contrôle immunitaire(99).

Des chercheurs ont aussi remarqué que la composition du microbiote intestinal est un facteur prédictif de la réponse aux ICI, appuyé par la TMF provenant de souris répondeuses dans des souris qui ne l'étaient pas. Cette transplantation permet d'améliorer la réponse aux ICI. Une autre étude montre que l'efficacité des immunothérapies a pu être restaurée après une TMF provenant d'un patient répondeur(152). Un microbiote enrichi en certaines souches bactérienne comme *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae*, *Collinsella aerofaciens*, *Akkermansia muciniphila* et *Enterococcus faecium* est retrouvé chez les patients répondeurs aux ICI, et peuvent être des souches intéressantes pour moduler l'efficacité de ces thérapies(153).

Le statut immunonutritionnel d'une personne correspond à la capacité de son organisme à soutenir la réponse immunitaire en fonction des ressources et nutriments disponibles. L'alimentation et les nutriments jouent un rôle crucial dans la modulation de la réponse du SI et dans l'efficacité des cellules immunitaires. Ils peuvent influencer le développement, la multiplication, ainsi que les fonctions

effectrices des cellules du SI, en particulier les LT et LB. Certains nutriments, tels que les oméga-3, les vitamines C et E, ainsi que divers phytochimiques, ont déjà démontré leur capacité à agir sur la réponse immunitaire et sont couramment utilisés comme compléments alimentaires dans ce but. Une personne ayant un bon statut immunonutritionnel est une personne recevant ces nutriments en quantité suffisante pour avoir un SI fonctionnant de manière optimale. L'immunonutrition correspond donc à l'utilisation ciblée de nutriments pour moduler la réponse immunitaire vers celle qui nous intéresse(154). Elle commence à être utilisée en préopératoire pour la chirurgie du côlon et permet de réduire les risques de complications. Bien que certaines recommandations positives soient déjà disponibles, elles soulignent aussi qu'il est prématuré d'intégrer cette approche en routine sans davantage de données et d'études sur le sujet(155). Cette pratique est étroitement liée au microbiote intestinal en peut influencer la composition bactérienne de l'intestin, qui, comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, à un rôle crucial dans l'efficacité des immunothérapies. Des perspectives émergent quant à la combinaison de l'immunonutrition avec la supplémentation bactérienne, et plusieurs études sont déjà en cours pour l'explorer(156).

Bien que le microbiote présente un potentiel intéressant pour améliorer la réponse aux ICI, il est essentiel de nuancer ses effets, car il comporte également des aspects négatifs. Sa composition varie considérablement d'un individu à l'autre et peut, dans le cas de dysbiose et de colonisation par des bactéries pathogènes, contribuer au développement de cancers. Par exemple, une étude américaine publiée dans *JAMA Oncology* a démontré une association entre la composition du microbiote oral et le risque de cancer de la tête et du cou, suggérant que cette composition pourrait même servir de biomarqueur(157).

La variabilité naturelle et le caractère vivant des micro-organismes du microbiote nécessitent une manipulation prudente, car il est difficile d'en maintenir un contrôle total. Ces aspects soulignent l'importance de recherches approfondies pour exploiter pleinement les bénéfices du microbiote tout en limitant les risques associés.

VI. Conclusion

Ce travail a mis en évidence la relation complexe entre le développement d'un cancer et le SI. En explorant les interactions entre le TME, le microbiote et les traitements par immunothérapies, nous avons pu montrer le potentiel de la supplémentation bactérienne pour restaurer l'efficacité des ICI dans le traitement de certains cancers. Bien que le rôle du microbiote dans la santé humaine soit bien établi, son utilisation thérapeutique reste largement sous-exploitée, notamment dans le domaine du cancer. Ce domaine de recherche en est encore à ses débuts, et les études analysées sont essentiellement préliminaires.

Cependant, les résultats existants montrent déjà une amélioration significative des paramètres cliniques et de la survie des patients. Ils s'accompagnent d'hypothèses prometteuses sur les mécanismes par lesquels la supplémentation bactérienne pourrait influencer le SI et optimiser les effets des ICI. De nombreuses autres études s'attèlent déjà à approfondir ces résultats et à identifier les stratégies optimales pour utiliser le microbiote afin d'améliorer la réponse aux ICI, notamment à travers des approches synergiques utilisant les antibiotiques ou l'immunonutrition.

Les perspectives de recherche sont donc vastes et offrent un potentiel thérapeutique considérable, mais de nombreux défis restent à relever afin de comprendre et maîtriser les interactions entre microbiote, immunité et cancer. Poursuivre les études cliniques est essentiel pour intégrer le microbiote dans le traitement du cancer, tout en prenant en compte la grande variabilité interindividuelle et les risques associés à la manipulation de micro-organismes.

Bibliographie :

1. Roche | Traitement cancer - Les différents traitements du cancer [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/traitements-cancer>
2. Les progrès de la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.synergielyoncancer.fr/les-enjeux/les-progres-de-la-recherche-ou-en-est#:~:text=Les%20chiffres%20refl%C3%A9tant%20les%20progr%C3%A8s,cancer%20reste%20toutefois%20un%20d%C3%A9fi.>
3. Les cellules CAR-T : une thérapie high-tech au déploiement précautionneux | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <http://www.fondation-arc.org/les-cellules-car-t-une-therapie-high-tech-au-deploiement-precautionneux>
4. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html
5. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
6. communication-from-the-commission-to-the-european-parliament-and-the-council [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://primarysources.brillonline.com/browse/human-rights-documents-online/communication-from-the-commission-to-the-european-parliament-and-the-council;hrdhrd46790058>
7. Response to European Consultation on the Beating Cancer Roadmap [Internet]. Alliance for Cancer Prevention. 2020 [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://allianceforcancerprevention.org.uk/2020/03/07/response-to-european-consultation-on-the-beating-cancer-roadmap/>
8. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 sept 2002;99(19):12293-7.
9. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol*. juill 2002;3(7):611-8.
10. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol*. 24 janv 2021;16:223-49.
11. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 13 avr 2015;27(4):450-61.
12. Inserm [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
13. Microbiote intestinal : dysbiose et perspectives thérapeutiques | Campus Sanofi [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://pro.campus.sanofi.fr/microbiote/articles/microbiote-intestinal-dysbiose-et-perspectives-therapeutiques>
14. Laurans L, Mouttoulingam N, Chajadine M, Lavelle A, Diedisheim M, Bacquer E, et al. An

obesogenic diet increases atherosclerosis through promoting microbiota dysbiosis-induced gut lymphocyte trafficking into the periphery. *Cell Rep* [Internet]. 28 nov 2023 [cité 16 avr 2024];42(11). Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(23\)01362-1](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(23)01362-1)

15. Matson V, Chervin CS, Gajewski TF. Cancer and the Microbiome-Influence of the Commensal Microbiota on Cancer, Immune Responses, and Immunotherapy. *Gastroenterology*. janv 2021;160(2):600-13.
16. Définition cancer [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
17. Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer? [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
18. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer? [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
19. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 4 août 2024]. Présentation des cancers - Cancer. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/cancer/présentation-des-cancers/présentation-des-cancers>
20. Treps L, Gavard J. L'angiogenèse tumorale - Quand l'arbre de vie tourne mal. *médecine/sciences*. 1 nov 2015;31(11):989-95.
21. Fridman WH, Sautès-Fridman C. Le microenvironnement tumoral - Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *médecine/sciences*. 1 avr 2014;30(4):359-65.
22. Dvorak HF. Tumors: Wounds That Do Not Heal. *N Engl J Med*. 25 déc 1986;315(26):1650-9.
23. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. août 1989;8(2):98-101.
24. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):74-80.
25. Halachmi E, Witz IP. Differential tumorigenicity of 3T3 cells transformed in vitro with polyoma virus and in vivo selection for high tumorigenicity. *Cancer Res*. 1 mai 1989;49(9):2383-9.
26. Shureiqi I. Aspirin for Colorectal Cancer Prevention: Age Matters. *Cancer Prev Res Phila Pa*. 1 sept 2022;15(9):565-7.
27. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci*. 9 avr 2020;21(7):2605.
28. Azzi S, Gavard J. Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue. *médecine/sciences*. 1 avr 2014;30(4):408-14.
29. Weber CE, Kuo PC. The tumor microenvironment. *Surg Oncol*. 1 sept 2012;21(3):172-7.
30. Lee SH, Griffiths JR. How and Why Are Cancers Acidic? Carbonic Anhydrase IX and the Homeostatic Control of Tumour Extracellular pH. *Cancers*. juin 2020;12(6):1616.
31. Fu Z, Mowday AM, Smaill JB, Hermans IF, Patterson AV. Tumour Hypoxia-Mediated

Immunosuppression: Mechanisms and Therapeutic Approaches to Improve Cancer Immunotherapy. *Cells*. 24 avr 2021;10(5):1006.

32. Marigo I, Dolcetti L, Serafini P, Zanovello P, Bronte V. Tumor-induced tolerance and immune suppression by myeloid derived suppressor cells. *Immunol Rev*. avr 2008;222:162-79.
33. Hubert S, Abastado JP. Les étapes précoces du processus métastatique. *médecine/sciences*. 1 avr 2014;30(4):378-84.
34. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol* *Hematol Oncol*. 11 oct 2018;11(1):125.
35. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. avr 2009;9(4):239-52.
36. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
37. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
38. Hallmarks of Cancer: New Dimensions - PubMed [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
39. Yang J, Liu M, Hong D, Zeng M, Zhang X. The Paradoxical Role of Cellular Senescence in Cancer. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 12 août 2021 [cité 2 sept 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.722205/full>
40. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. 20 mars 2012;21(3):309-22.
41. Jiang P, Gu S, Pan D, Fu J, Sahu A, Hu X, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. *Nat Med*. oct 2018;24(10):1550-8.
42. Park J, Hsueh PC, Li Z, Ho PC. Microenvironment-driven metabolic adaptations guiding CD8+ T cell anti-tumor immunity. *Immunity*. 10 janv 2023;56(1):32-42.
43. Feig C, Jones JO, Kraman M, Wells RJB, Deonarine A, Chan DS, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 déc 2013;110(50):20212-7.
44. Accogli T, Bruchard M, Végran F. Modulation of CD4 T Cell Response According to Tumor Cytokine Microenvironment. *Cancers*. 20 janv 2021;13(3):373.
45. Speiser DE, Chijioke O, Schaeuble K, Münz C. CD4+ T cells in cancer. *Nat Cancer*. mars 2023;4(3):317-29.
46. Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, Zenarruzabeitia O, Borrego F. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 24 sept 2019;10:2278.
47. Plitas G, Rudensky AY. Regulatory T Cells in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*. 4 mars 2020;4(Volume 4, 2020):459-77.
48. Li C, Jiang P, Wei S, Xu X, Wang J. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Mol Cancer*. 17 juill

2020;19:116.

49. Ye J, Su X, Hsueh EC, Zhang Y, Koenig JM, Hoft DF, et al. Human tumor-infiltrating Th17 cells have the capacity to differentiate into IFN- γ ⁺ and FOXP3⁺ T cells with potent suppressive function. *Eur J Immunol.* avr 2011;41(4):936-51.
50. Pan Y, Yang W, Tang B, Wang X, Zhang Q, Li W, et al. The protective and pathogenic role of Th17 cell plasticity and function in the tumor microenvironment. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cité 5 août 2024];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10339829/>
51. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:583084.
52. Que H, Fu Q, Lan T, Tian X, Wei X. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapies. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* 1 sept 2022;1877(5):188762.
53. Gabrilovich DI. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res.* janv 2017;5(1):3-8.
54. Biffi G, Tuveson DA. Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiol Rev.* 1 janv 2021;101(1):147-76.
55. Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers. *J Cell Biochem.* mars 2019;120(3):2782-90.
56. Novartis Suisse [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Comment résoudre l'énigme de l'immunothérapie. Disponible sur: <https://www.novartis.com/ch-fr/stories/decouverte/comment-resoudre-l-enigme-de-l-immunotherapie>
57. Burnet M. Cancer—A Biological Approach. *Br Med J.* 13 avr 1957;1(5023):841-7.
58. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
59. Zamarron BF, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci.* 2011;7(5):651-8.
60. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 25 juill 2013;39(1):1-10.
61. Oh DY, Fong L. Cytotoxic CD4⁺ T cells in cancer: Expanding the immune effector toolbox. *Immunity.* 14 déc 2021;54(12):2701-11.
62. Linette GP, Becker-Hapak M, Skidmore ZL, Baroja ML, Xu C, Hundal J, et al. Immunological ignorance is an enabling feature of the oligo-clonal T cell response to melanoma neoantigens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 nov 2019;116(47):23662-70.
63. Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2021;12:636568.
64. Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.* juill 2019;110(7):2080-9.
65. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bull Cancer (Paris).* 1 nov 2016;103:S122-6.

66. Etapes de la transplantation de cellules souches à Genève aux HUG - HUG [Internet]. [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/hematologie/etapes-transplantation-cellules-souches>
67. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 16 oct 2014;371(16):1507-17.
68. McCarthy EF. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-8.
69. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 juin 2014;192(12):5451-8.
70. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*. 1 août 1995;182(2):459-65.
71. Lee KM, Chuang E, Griffin M, Khattry R, Hong DK, Zhang W, et al. Molecular Basis of T Cell Inactivation by CTLA-4. *Science*. 18 déc 1998;282(5397):2263-6.
72. Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, Peach R, Bennett KL, Mittler RS. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity*. juin 1996;4(6):535-43.
73. Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med*. 1 juin 1996;183(6):2533-40.
74. Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1248:33-59.
75. Bodmer W, Golubovskaya V. Cancer Immunotherapy: Where Next? *Cancers*. janv 2023;15(8):2358.
76. Kostine M, Marabelle A, Schaeffer T, Kfoury M. Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):949-56.
77. Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C, Riffaud L, Lamant L, Chira C, et al. [Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors]. *Ann Dermatol Venereol*. mai 2018;145(5):313-30.
78. Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. *J Crohns Colitis*. 1 oct 2017;11(10):1238-46.
79. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review - Joshi - 2016 - *Clinical Endocrinology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.13063>
80. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 2017;35(7):709-17.
81. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 1 avr 2016;27(4):559-74.
82. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With HIV Infection and Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2024].

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730549/>

83. FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
84. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie - Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):937-45.
85. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2 déc 2020;383(23):2207-18.
86. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 23 mars 2018;359(6382):1350-5.
87. Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2021;18(6):345-62.
88. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):69-74.
89. Collura A, Lefevre JH, Svrcek M, Tougeron D, Zaanani A, Duval A. Instabilité des microsatellites et cancer - De l'instabilité du génome à la médecine personnalisée. *médecine/sciences*. 1 juin 2019;35(6-7):535-43.
90. Ni L, Lu J. Interferon gamma in cancer immunotherapy. *Cancer Med*. 23 juill 2018;7(9):4509-16.
91. Marwitz S, Scheufele S, Perner S, Reck M, Ammerpohl O, Goldmann T. Epigenetic modifications of the immune-checkpoint genes CTLA4 and PDCD1 in non-small cell lung cancer results in increased expression. *Clin Epigenetics*. 11 mai 2017;9:51.
92. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, Zhao Y, Anang NAAS, Andrews MC, et al. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell*. 7 sept 2017;170(6):1120-1133.e17.
93. Inserm [Internet]. [cité 20 mai 2024]. L'Immunoscore prédit l'évolution du cancer du côlon et sa réponse à la chimiothérapie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/immunoscore-predit-evolution-cancer-colon-et-sa-reponse-chimiotherapie/>
94. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, Heudes D, Wislez M, Poulot V, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2008;26(27):4410-7.
95. Germain C, Gnjatic S, Tamzalit F, Knockaert S, Remark R, Goc J, et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2014;189(7):832-44.
96. Cabrita R, Lauss M, Sanna A, Donia M, Skaarup Larsen M, Mitra S, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature*. janv 2020;577(7791):561-5.
97. Ferrara R, Naigeon M, Auclin E, Duchemann B, Cassard L, Medhi JJ, et al. P1.04-31 Immunosenescence Correlates with Poor Outcome from PD-(L)1 Blockade but Not Chemotherapy

in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 1 oct 2019;14(10):S452.

98. Ivanov II, Tuganbaev T, Skelly AN, Honda K. T Cell Responses to the Microbiota. *Annu Rev Immunol.* 26 avr 2022;40:559-87.
99. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 27 nov 2015;350(6264):1079-84.
100. Tinsley N, Zhou C, Tan G, Rack S, Lorigan P, Blackhall F, et al. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. *The Oncologist.* janv 2020;25(1):55-63.
101. Farré-Maduell E, Casals-Pascual C. The origins of gut microbiome research in Europe: From Escherich to Nissle. *Hum Microbiome J.* 1 déc 2019;14:100065.
102. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms | Science [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.147.3659.747>
103. Le microbiote, de découvertes en découvertes | INRAE [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/dossiers/microbiote-intestinal-notre-nouvel-allie-sante/microbiote-decouvertes-decouvertes>
104. Microbiotes et métagénomique | médecine/sciences [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/11/medsci20163211p937/medsci20163211p937.html
105. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature.* oct 2007;449(7164):804-10.
106. Microbiote intestinal : un acteur clé de votre santé [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lecuyer.com/blog/nos-conseils-sante/microbiote-et-immunite>
107. Composition du microbiote intestinal [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/blog/campus-biologie-preventive-composition-microbiote-intestinal/>
108. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int.* avr 2018;102(4):415-25.
109. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* mai 2013;13(5):321-35.
110. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* janv 2021;19(1):55-71.
111. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 21 déc 2006;444(7122):1027-31.
112. Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, Zhang D, Gu Y, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med.* juill 2017;23(7):859-68.
113. Jensen AB, Sørensen TI, Pedersen O, Jess T, Brunak S, Allin KH. Increase in clinically recorded type 2 diabetes after colectomy. *eLife.* 30 oct 2018;7:e37420.

114. Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, Zheng D, Soffer E, Blacher E, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*. 23 mars 2018;359(6382):1376-83.
115. Zhong H, Ren H, Lu Y, Fang C, Hou G, Yang Z, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naïve type 2 diabetics. *EBioMedicine*. sept 2019;47:373-83.
116. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 10 oct 2017;8(1):845.
117. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients - PubMed [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936492/>
118. VIDAL [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Transplantation fécale : un traitement pas comme les autres. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30393-transplantation-fecale-un-traitement-pas-comme-les-autres.html>
119. 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*. 5 janv 2018;359(6371):97-103.
120. Mullard A. Oncologists tap the microbiome in bid to improve immunotherapy outcomes. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2018;17(3):153-5.
121. Inserm [Internet]. [cité 7 sept 2024]. ReFlOrir ou faire flOrir : C'est quoi les probiotiques et les prébiotiques ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/reflorir-ou-faire-florir-c-est-quoi-probiotiques-et-prebiotiques/>
122. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1:S37-45.
123. Cho YA, Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations. *Medicine (Baltimore)*. 30 oct 2015;94(43):e1714.
124. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr*. avr 2016;115(7):1167-77.
125. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 29 mai 2020;368(6494):973-80.
126. McAllister F, Khan MAW, Helmink B, Wargo JA. The Tumor Microbiome in Pancreatic Cancer: Bacteria and Beyond. *Cancer Cell*. 9 déc 2019;36(6):577-9.
127. Inserm [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Cancer colorectal : une toxine bactérienne impliquée dans la chimiorésistance · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/cancer-colorectal-une-toxine-bacterienne-impliquee-dans-la-chimioresistance/>
128. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a Rogue among Symbiotes. *Clin Microbiol Rev*. avr 2009;22(2):349-69.
129. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell*

Host Microbe. 14 août 2013;14(2):195-206.

130. Díaz P, Valderrama MV, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 9 sept 2024];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786524/>
131. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. févr 2018;67(2):226-36.
132. Sears CL, Garrett WS. Microbes, Microbiota and Colon Cancer. *Cell Host Microbe*. 12 mars 2014;15(3):317-28.
133. Wilson MR, Jiang Y, Villalta PW, Stornetta A, Boudreau PD, Carrá A, et al. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. *Science*. 15 févr 2019;363(6428):eaar7785.
134. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*. avr 2018;8(4):403-16.
135. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell*. 8 août 2019;178(4):795-806.e12.
136. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. sept 2017;103:45-53.
137. Ebrahimi H, Dizman N, Meza L, Malhotra J, Li X, Dorff T, et al. Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*. 28 juin 2024;1-10.
138. Tomita Y, Sakata S, Imamura K, Iyama S, Jodai T, Saruwatari K, et al. Association of Clostridium butyricum Therapy Using the Live Bacterial Product CBM588 with the Survival of Patients with Lung Cancer Receiving Chemoimmunotherapy Combinations. *Cancers*. 21 déc 2023;16(1):47.
139. Dizman N, Meza L, Bergerot P, Alcantara M, Dorff T, Lyou Y, et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*. avr 2022;28(4):704-12.
140. Grasso CS, Tsoi J, Onyshchenko M, Abril-Rodriguez G, Ross-Macdonald P, Wind-Rotolo M, et al. Conserved Interferon- γ Signaling Drives Clinical Response to Immune Checkpoint Blockade Therapy in Melanoma. *Cancer Cell*. 12 oct 2020;38(4):500-515.e3.
141. Tomita Y, Ikeda T, Sakata S, Saruwatari K, Sato R, Iyama S, et al. Association of Probiotic Clostridium butyricum Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. oct 2020;8(10):1236-42.
142. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 1 déc 2019;5(12):1774-8.
143. APMnews - Une transplantation de microbiote fécal améliore les résultats de l'immunothérapie dans le cancer du rein [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=136899&objet=414594&usid=136899>
144. EverImmune launches phase I clinical trial for its oncobiotic drug candidate in lung and kidney

- cancer [Internet]. 2023 [cité 24 oct 2024]. Disponible sur: <https://microbiomepost.com/everimmune-launches-phase-i-clinical-trial-for-its-oncobiologic-drug-candidate-in-lung-and-kidney-cancer/>
145. Seres Therapeutics [Internet]. [cité 24 oct 2024]. Establishing a Better Microbiome for Better Health. Disponible sur: <https://www.serestherapeutics.com/>
 146. Seres Therapeutics Announces Broad Agreement with Memorial Sloan Kettering Cancer Center to Develop Microbiome Therapeutics for Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Immunology Treatment | Seres Therapeutics [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: <https://ir.serestherapeutics.com/news-releases/news-release-details/seres-therapeutics-announces-broad-agreement-memorial-sloan>
 147. National Cancer Center Japan [Internet]. [cité 24 oct 2024]. Start of Fecal Microbiota Transplantation Clinical Study for Esophageal and Gastric Cancer Patients. Disponible sur: http://www.ncc.go.jp/en/information/press_release/20240809/index.html
 148. **【Press Release】** Metagen Therapeutics Completes Series A Financing Raising a Total of 1.7 Billion Yen [Internet]. メタジェンセラピューティクス株式会社. 2023 [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: https://www.metagentx.com/en/news/230615_series17/
 149. Nubiyota [Internet]. [cité 24 oct 2024]. Nubiyota Pipeline – Better Ecosystem. Better Health. Disponible sur: <https://nubiyota.com/pipeline/>
 150. Spreafico A, Heirali AA, Araujo DV, Tan TJ, Oliva M, Schneeberger PHH, et al. First-in-class Microbial Ecosystem Therapeutic 4 (MET4) in combination with immune checkpoint inhibitors in patients with advanced solid tumors (MET4-IO trial). *Ann Oncol.* 1 juin 2023;34(6):520-30.
 151. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 27 nov 2015;350(6264):1084-9.
 152. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science.* 5 févr 2021;371(6529):602-9.
 153. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 5 janv 2018;359(6371):91-7.
 154. Comprendre l'immunonutrition ? - Lorica [Internet]. 2023 [cité 24 oct 2024]. Disponible sur: <https://lorica.fr/immunonutrition/>
 155. Sánchez-Guillén L, Arroyo A. Immunonutrition in patients with colon cancer. *Immunotherapy.* janv 2020;12(1):5-8.
 156. Martinelli S, Lamminpää I, Dübüş EN, Sarıkaya D, Nicolai E. Synergistic Strategies for Gastrointestinal Cancer Care: Unveiling the Benefits of Immunonutrition and Microbiota Modulation. *Nutrients.* 17 oct 2023;15(20):4408.
 157. APMnews - Le microbiote oral associé au risque de cancer de la tête et du cou [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=136899&objet=415027>



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

POTENTIALISATION DE L'EFFET DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES PAR SUPPLÉMENTATIONS BACTÉRIENNES : ETAT DES CONNAISSANCES

Résumé :

Les traitements anticancéreux classiques, bien que très utilisés et efficaces, sont responsables d'importants effets secondaires et de problèmes de résistance. Les immunothérapies, et en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), ont révolutionné le traitement du cancer en exploitant les défenses immunitaires du patient pour cibler les cellules tumorales. Cependant, malgré les résultats encourageants, certains patients sont mauvais répondeurs, en raison des capacités des cellules cancéreuses à échapper à la surveillance du système immunitaire et aux effets des ICI. Une approche prometteuse pour renforcer l'efficacité des ICI réside dans la modulation du microbiote intestinal par la supplémentation en bactéries spécifiques. Plusieurs études suggèrent qu'une combinaison des ICI avec certaines souches bactériennes pourrait améliorer leur efficacité. Ces résultats sont prometteurs, et des recherches supplémentaires sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et optimiser les protocoles de supplémentation bactérienne en vue d'améliorer la réponse aux ICI.

Abstract :

Conventional cancer treatments, although widely used and effective, are associated with significant side effects and issues of resistance. Immunotherapies, especially immune checkpoint inhibitors (ICI), have revolutionized cancer treatment by harnessing the patient's immune defenses to target tumor cells. However, despite encouraging results, many patients do not respond to these therapies due to the ability of cancer cells to evade immune surveillance and the effects of ICI. A promising approach to enhance the effectiveness of ICI is through modulation of the gut microbiota via specific bacterial supplementation. Several studies suggest that combining ICI with certain bacterial strains could improve their efficacy. These findings are promising, and further research is underway to better understand the underlying mechanisms and optimize bacterial supplementation protocols to improve responses to ICI.