

Réunion annuelle de 2022 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)

De nouvelles données cliniques confirment le rôle du microbiome intestinal dans la réponse à l'immunothérapie

Chicago – Un corpus croissant de données probantes issues d'une série d'études récentes, dont une étude clinique de petite envergure, mais convaincante présentée lors de la réunion annuelle de 2022 de l'ASCO, porte à croire que la santé du microbiome intestinal joue un rôle essentiel dans le déclenchement de la réponse à un traitement par un inhibiteur de points de contrôle (ICI). Cette étude de phase I visait avant tout à évaluer l'innocuité d'une greffe fécale chez des patients atteints d'un mélanome de stade 4 avant qu'ils entreprennent un traitement par un ICI dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). C'est un fait reconnu que la greffe fécale améliore la diversité du microbiote, une des grandes caractéristiques d'un microbiome intestinal sain. Les signes d'efficacité comptaient parmi les paramètres d'évaluation secondaires.

L'interaction entre le microbiome intestinal et l'efficacité d'une immunothérapie axée sur le PD-1 fait actuellement l'objet de nombreuses études à la suite des travaux d'avant-garde réalisés par des chercheurs de l'Institut de lutte contre le cancer Gustave Roussy, de Villejuif, en France. Participant de la première heure à ces études, le Dr Bertrand Routy, directeur scientifique du Laboratoire d'immunothérapie et d'oncomicrobiome, du Centre de recherche de l'Université de Montréal, est également un des auteurs de l'étude dont il est question ici (Miller, W.H., Routy, B., Jamal, R., *et al.* « Fecal microbiota transplantation followed by anti-PD-1 treatment in patients with advanced melanoma »; affiche 9533).

« C'est un fait établi que le microbiome intestinal est un biomarqueur de la réponse à l'immunothérapie chez les patients atteints d'un mélanome », a expliqué une autre des co-auteurs, la Dr^e Arielle Elkrief, qui a travaillé avec le Dr Routy au Centre de recherche de l'Université de Montréal et qui est aujourd'hui chargée de recherche au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de New York, NY. Elle a ajouté que la greffe fécale est l'une des stratégies actuellement à l'étude et que ces travaux visent à déterminer s'il est possible de modifier le microbiome intestinal afin d'amplifier la réponse aux traitements par ICI.

Cette étude porte sur 20 patients âgés de 75,5 ans en moyenne et atteints d'une forme avancée de mélanome, qui ont été recrutés dans 3 établissements canadiens. Tous sauf 2 patients en étaient au stade 4 et le quart d'entre eux étaient porteurs d'une mutation du gène BRAF. Au cours de cette étude, le pouvoir immunogène de leurs fèces a été évalué avant et après la greffe fécale à l'aide d'un modèle murin de tumeurs.

L'étude ne comportait pas de groupe témoin, mais l'observation d'une activité d'une intensité sans précédent est venue étayer l'hypothèse de travail, a rapporté le Dr Wilson H. Miller, professeur à la Division de médecine expérimentale, de l'université McGill, à Montréal, au Québec.

Atteinte de l'objectif principal en matière d'innocuité

La greffe fécale, réalisée au moyen de comprimés à prise orale et choisie expressément pour la diversité du microbiote, a été bien tolérée. Certes, plus de la moitié des patients se sont plaints d'effets indésirables de nature digestive comme de la diarrhée et des malaises abdominaux, mais ils étaient tous de grade 1. Deux patients ont mis fin à leur traitement par l'ICI en raison d'effets indésirables, mais aucun d'eux n'était considéré comme grave (Figure 1).

FIGURE 1 | Innocuité : Effets indésirables soupçonnés d'avoir un lien avec la greffe fécale

Effet indésirable	Grade 1	Grade 2
Diarrhée	4 (20 %)	1 (5 %)
Flatulences	4 (20 %)	
Incontinence		1 (5 %)
Malaises abdominaux	1 (5 %)	
Nausées	1 (5 %)	
Distension abdominale	1 (5 %)	
Éructations	1 (5 %)	

D'après Miller, W.H. *et al.* Présentation donnée lors du congrès de 2022 de l'ASCO, affiche 9533.

Le recours à la greffe fécale une semaine avant le traitement anti-PD-1 s'est traduit par un taux de réponse objective (TRO) de 65 % (13 patients sur 20). Selon le Dr Miller, trois d'entre eux ont obtenu une réponse complète (RC).

En plus de ce TRO relativement élevé dans un effectif de sujets aux prises avec une maladie avancée, il faut savoir que 75 % d'entre eux ont retiré des bienfaits cliniques sous la forme d'une stabilisation de leur maladie ou mieux encore pendant au moins 6 mois. La survie sans

progression médiane dans cet effectif n'est toujours pas établie après un suivi médian de 11,2 mois.

Notons qu'une régulation positive de l'interleukine 17 (IL-17) a été mise en corrélation avec une augmentation du nombre de cellules Th17 dans le sang périphérique après la greffe fécale, ce qui est vu comme le signe d'une activité immunitaire plus intense, un élément essentiel pour que les bienfaits de l'ICI se concrétisent.

Le modèle murin a étayé les observations cliniques. Lorsque les tumeurs murines ont été exposées aux fèces des patients recueillies avant la greffe fécale, leur sensibilité à l'égard de l'ICI restait faible. Après la greffe, une sensibilisation a été observée, mais seulement avec les fèces recueillies chez des patients ayant répondu au traitement par l'ICI.

Conclusion

Le principal résultat de cette étude, c'est que la greffe fécale suivie d'un traitement anti-PD-1 est sûre. Cela dit, l'activité de l'ICI après la greffe fécale est en phase avec le corpus croissant de données probantes montrant que la santé du microbiome intestinale a une influence sur la capacité du système immunitaire à répondre aux immunothérapies.

Le Dr Miller reconnaît que cette étude a été menée chez un petit nombre de sujets, mais il précise que les données recueillies valident le principe voulant que la santé du microbiome intestinal soit importante pour l'activité de l'immunothérapie. Il a ajouté que ce travail « pave la voie aux futures interventions axées sur le microbiome », qui pourraient favoriser l'obtention d'une réponse aux ICI ou à d'autres immunothérapies. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2022. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}