

# Microbiote et immunothérapie des cancers

Franck Carbonnel  
Hôpital de Bicêtre  
APHP  
Université Paris-Saclay



# Une nouvelle ère dans le traitement du cancer



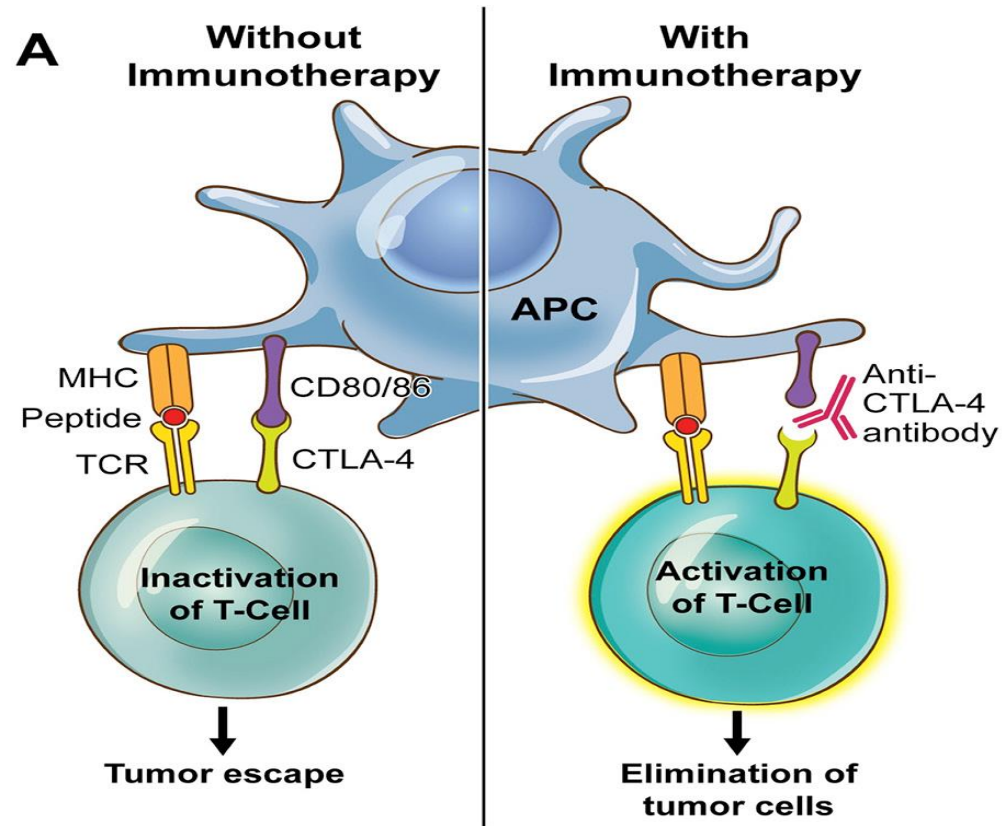
## 2018 Nobel Prize in Medicine Awarded to 2 Cancer Immunotherapy Researchers



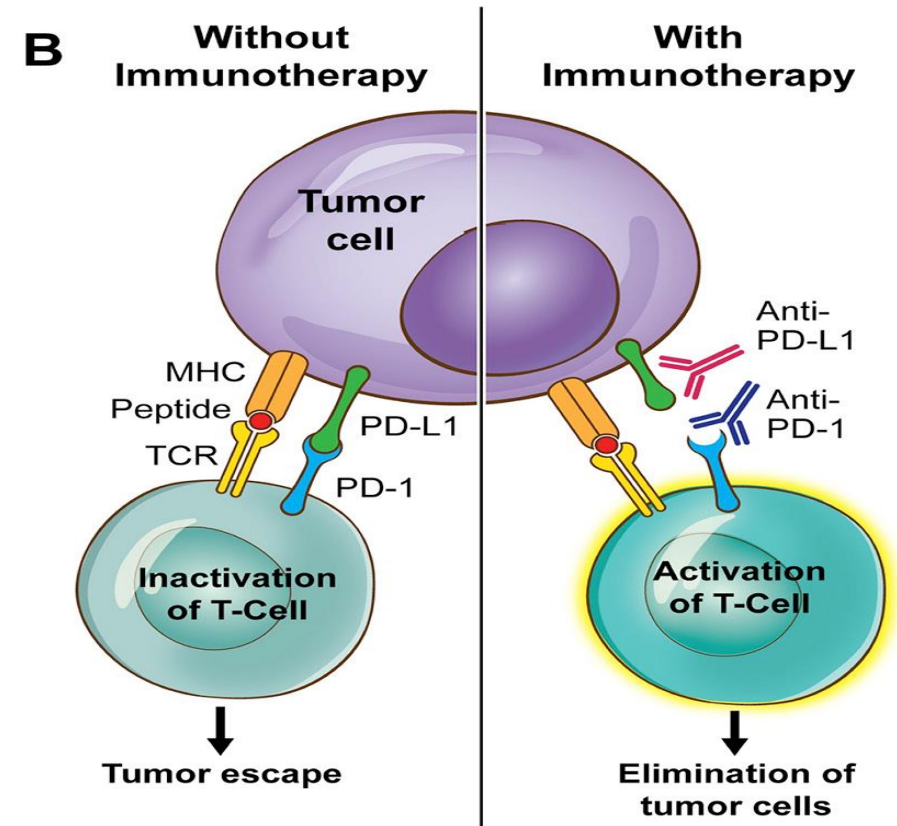
The Nobel Prize for Physiology and Medicine was awarded to James P. Allison, left, and Tasuku Honjo on Monday for their work on cancer research. Jonathan Nackstrand/Agence France-Presse — Getty Images

# Mécanisme d'action

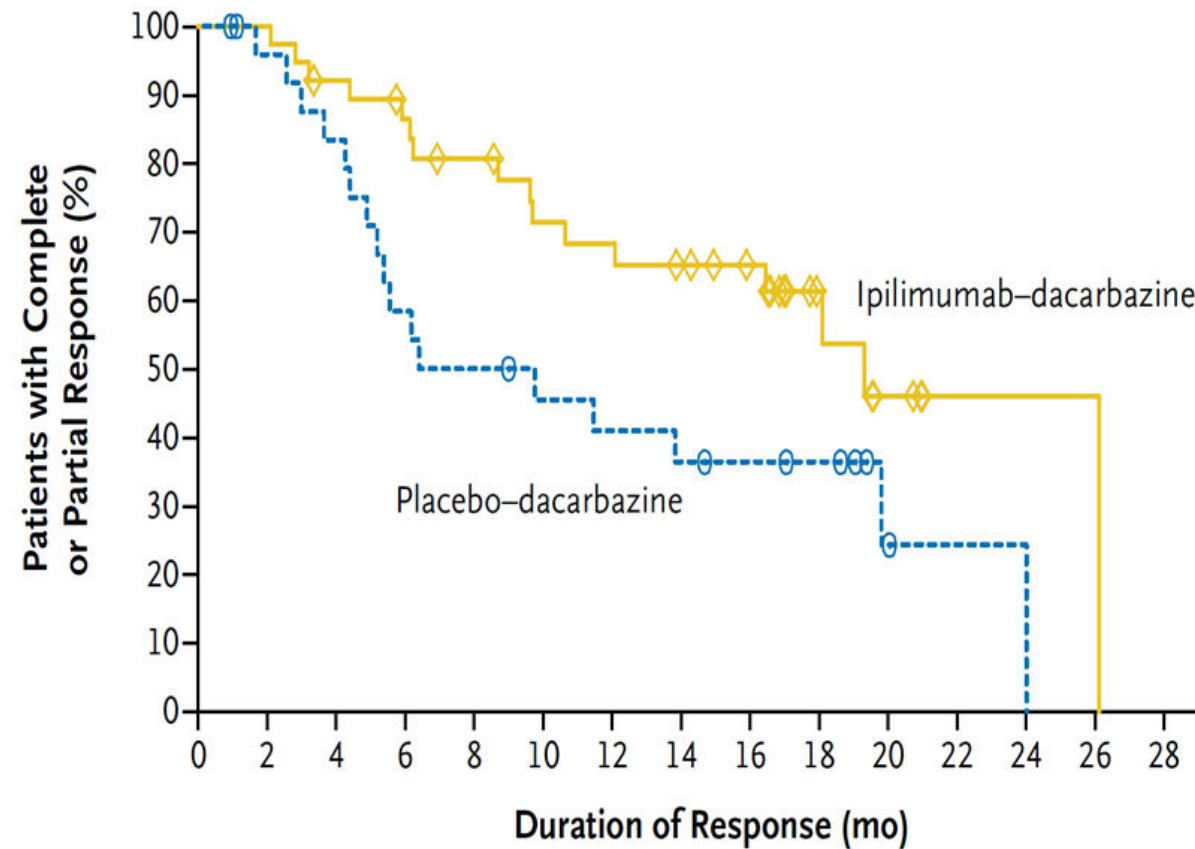
## Anti CTLA4



## Anti PD1/PDL1



# Efficacité de l'ipilimumab dans le mélanome



Robert et al. NEJM 2011

# Facteurs de résistance aux immunothérapies du cancer

- Facteurs liés à la tumeur
  - Expression du PD-L1
  - Charge mutationnelle
  - MSI
- Facteurs liés à l'hôte
  - Infiltrat lymphocytaire péritumoral
  - Réponse inflammatoire locale et systémique
  - Microbiote

# EFFICACITÉ DES IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS EN ONCOLOGIE

|                          | Anti CTLA-4 | Anti PD-1 | Combo |
|--------------------------|-------------|-----------|-------|
| Melanoma                 | +           | ++        | +++   |
| NSCLC                    | +           | +         | +     |
| Kidney                   | +           | +         | +     |
| Ovary                    | +           | +         |       |
| Prostate                 | +           | +         |       |
| Hodgkin                  |             | +         |       |
| ENT                      |             | +         |       |
| Cancers MSI              |             | +         |       |
| Stomach                  |             | +         |       |
| Hepatocellular carcinoma |             | +         |       |

Lynch TJ, *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2046–54.  
 Hodi FS, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(8):4712-7.  
 Hodi FS, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(8):3005-10.  
 Yang JC, *J Immunother*. 2007; 30(8): 825–830.  
[Fong L](#), [Cancer Res](#). 2009;69(2):609-15.  
 Kwon ED, *Lancet Oncol*. 2014;15(7):700-12.  
 Robert, C. N. *Engl. J. Med*. 372, 320–330 (2015).  
 Weber, J. S. et al. *Lancet Oncol*. 16, 375–384 (2015).  
 Ansell, S. M. et al. *N. Engl. J. Med*. 372, 311–319 (2015).  
 Brahmer, J. et al. *N. Engl. J. Med*. 373, 123–135 (2015).  
 Motzer, R. J. N. *Engl. J. Med*. 373, 1803–1813 (2015).  
 Ferris, R. L. et al. *N. Engl. J. Med*. (2016).  
[doi:10.1056/NEJMoa1602252](#)  
 Le, D. T. et al. *N. Engl. J. Med*. 372, 2509–2520 (2015)  
 Larkin, J. et al. *N. Engl. J. Med*. 373, 23–34 (2015)  
 Postow, M. A. *N. Engl. J. Med*. 372, 2006–2017 (2015).  
 Hammers JCO 2017  
 Antonia *Lancet Oncol* 2016;17:883-895

# Immune-related adverse events (IrAE) des inhibiteurs de checkpoint immunitaires en cancérologie

**ESMO** GOOD SCIENCE  
BETTER MEDICINE  
BEST PRACTICE

*Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017  
doi:10.1093/annonc/mdx225

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of toxicities from immunotherapy:  
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,  
treatment and follow-up<sup>†</sup>

J. B. A. G. Haanen<sup>1</sup>, F. Carbone<sup>2</sup>, C. Robert<sup>3</sup>, K. M. Kerr<sup>4</sup>, S. Peters<sup>5</sup>, J. Larkin<sup>6</sup> & K. Jordan<sup>7</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*

|                   | Anti CTLA-4 | Anti PD-1 | Combo |
|-------------------|-------------|-----------|-------|
| Cutanée           | ++          | ++        | +++   |
| Gastrointestinale | +++         | +         | ++++  |
| Hypophyse         | ++          | 0/+       | +++   |
| Thyroïde          | +           | +         | ++    |
| Diabète           | 0/+         | ++        | ++    |
| Rénale            | +           | +         | ++    |
| Hépatique         | +           | +         | ++    |
| Pulmonaire        | +           | ++        | +++   |
| Thyroïde          | +           | +         | ++    |
| Neurologique      | +           | +         | ++    |
| Articulaire       | 0/+         | +         |       |
| Cardiaque         | +           | +         | ++    |

# Fréquences de complications intestinales des anti CTLA-4 et/ou des anti PD-1

|               | Diarrhée | Colite |
|---------------|----------|--------|
| Anti CTLA-4   | 30%      | 8%     |
| Anti PD-1     | 13%      | 1%     |
| Combithérapie |          | 13.6%  |

- ✓ Perforation colique chez 1% (mélanomes) à 6% (cancer du rein)
- ✓ 0.6 à 0.8% des patients décèdent des complications digestives des anti CTLA-4

Tandon J Immunoth 2018.

Wang DY Oncoimmunology 2017.

Khoja Ann Oncol.

# Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease

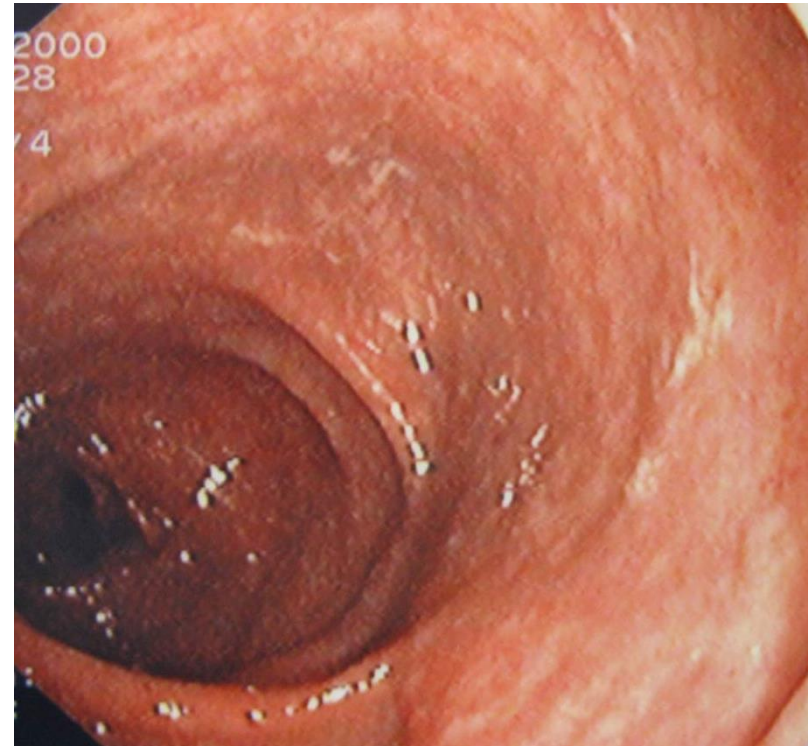
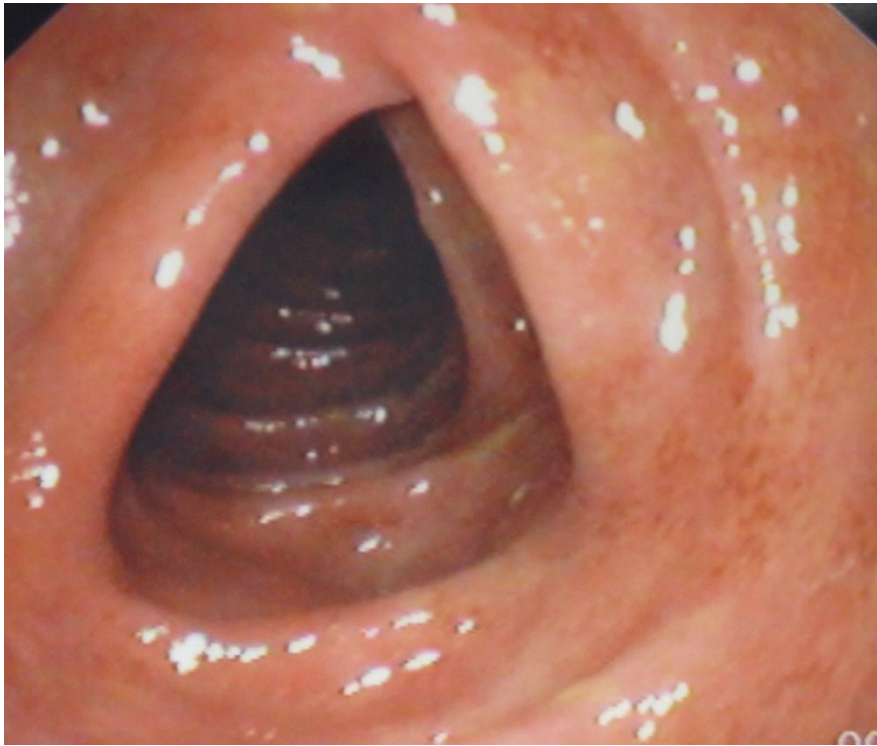
L. Marthey<sup>a,b</sup>, C. Mateus<sup>c</sup>, C. Mussini<sup>d</sup>, M. Nachury<sup>e</sup>, S. Nancey<sup>f</sup>,  
F. Grange<sup>g</sup>, C. Zallot<sup>h</sup>, L. Peyrin-Biroulet<sup>h</sup>, J. F. Rahier<sup>i</sup>, M. Bourdier de  
Beauregard<sup>j</sup>, L. Mortier<sup>k</sup>, C. Coutzac<sup>l</sup>, E. Soularue<sup>a</sup>, E. Lanoy<sup>m,n</sup>, N. Kapel<sup>o</sup>,  
D. Planchard<sup>p</sup>, N. Chaput<sup>l,q,r</sup>, C. Robert<sup>c</sup>, F. Carbonnel<sup>a</sup>

# Caractéristiques des colites anti-CTLA-4

|                                          | N = 39    | %             |
|------------------------------------------|-----------|---------------|
| <b>Diarrhée</b>                          | <b>36</b> | <b>92</b>     |
| Nombre médian de selles / 24h [extrêmes] | 10        | [1-20]        |
| <b>Rectorragies</b>                      | <b>25</b> | <b>64</b>     |
| <b>Douleur abdominale</b>                | <b>32</b> | <b>82</b>     |
| Dont douleur sévère                      | 10        | 31            |
| <b>Amaigrissement</b>                    |           |               |
| % poids de forme [extrêmes]              | <b>8</b>  | <b>[0-27]</b> |
| <b>Manifestation extra-intestinales</b>  |           |               |
| Pyoderma gangrenosum                     | 1         | 3             |
| Arthralgies                              | 4         | 13            |
| <b>Total</b>                             | <b>5</b>  | <b>20</b>     |
| <b>Aptose buccale</b>                    | <b>1</b>  | <b>3</b>      |
| <b>Atteinte ano-périnéale</b>            | <b>4</b>  | <b>10</b>     |
| <b>Abcès intra-abdominal</b>             | <b>4</b>  | <b>10</b>     |
| <b>Perforation colique</b>               | <b>5</b>  | <b>13</b>     |

# Endoscopie des colites à l'ipilimumab

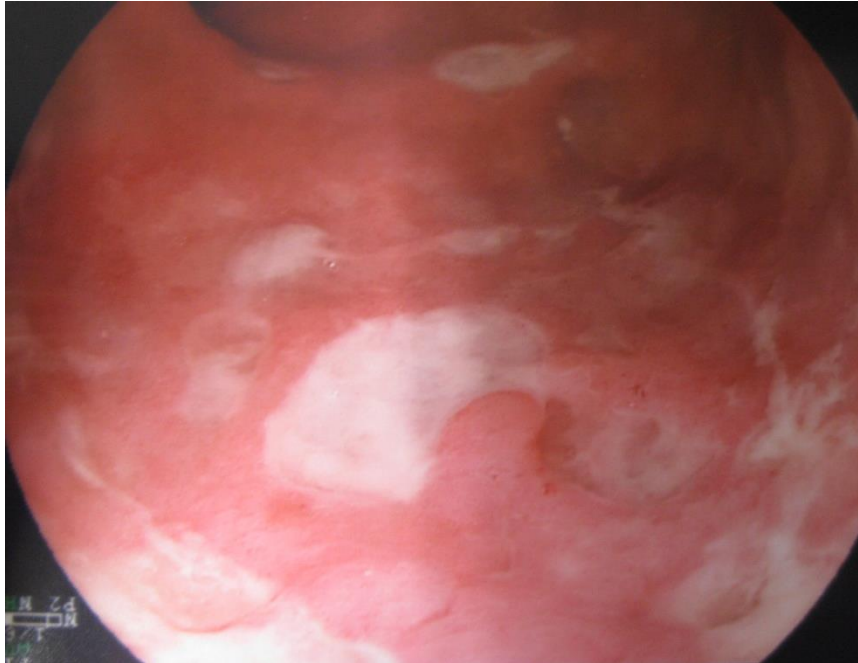
- 8% de colites érythémateuses



- 13% de colites érosives

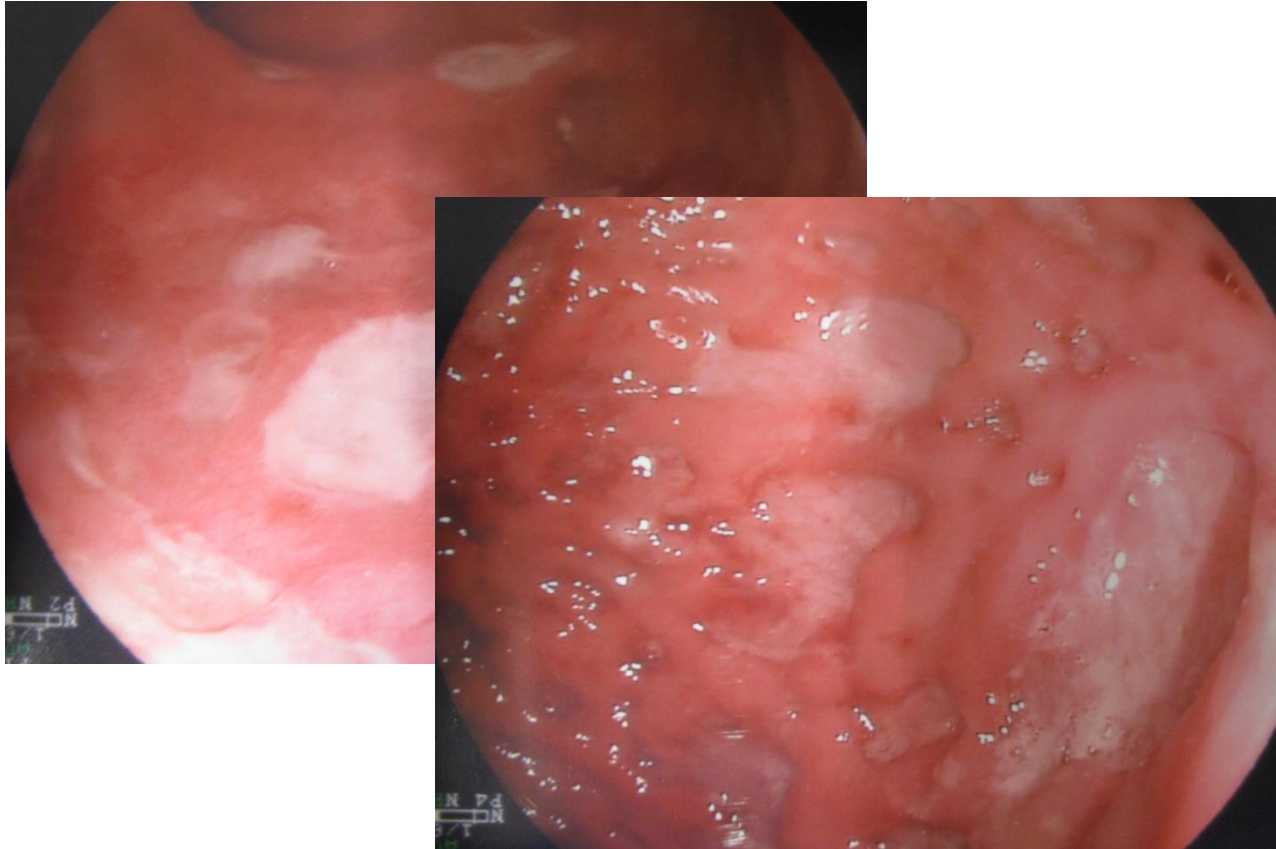
# Endoscopie des colites à l'ipilimumab

- 79% de colites ulcérées



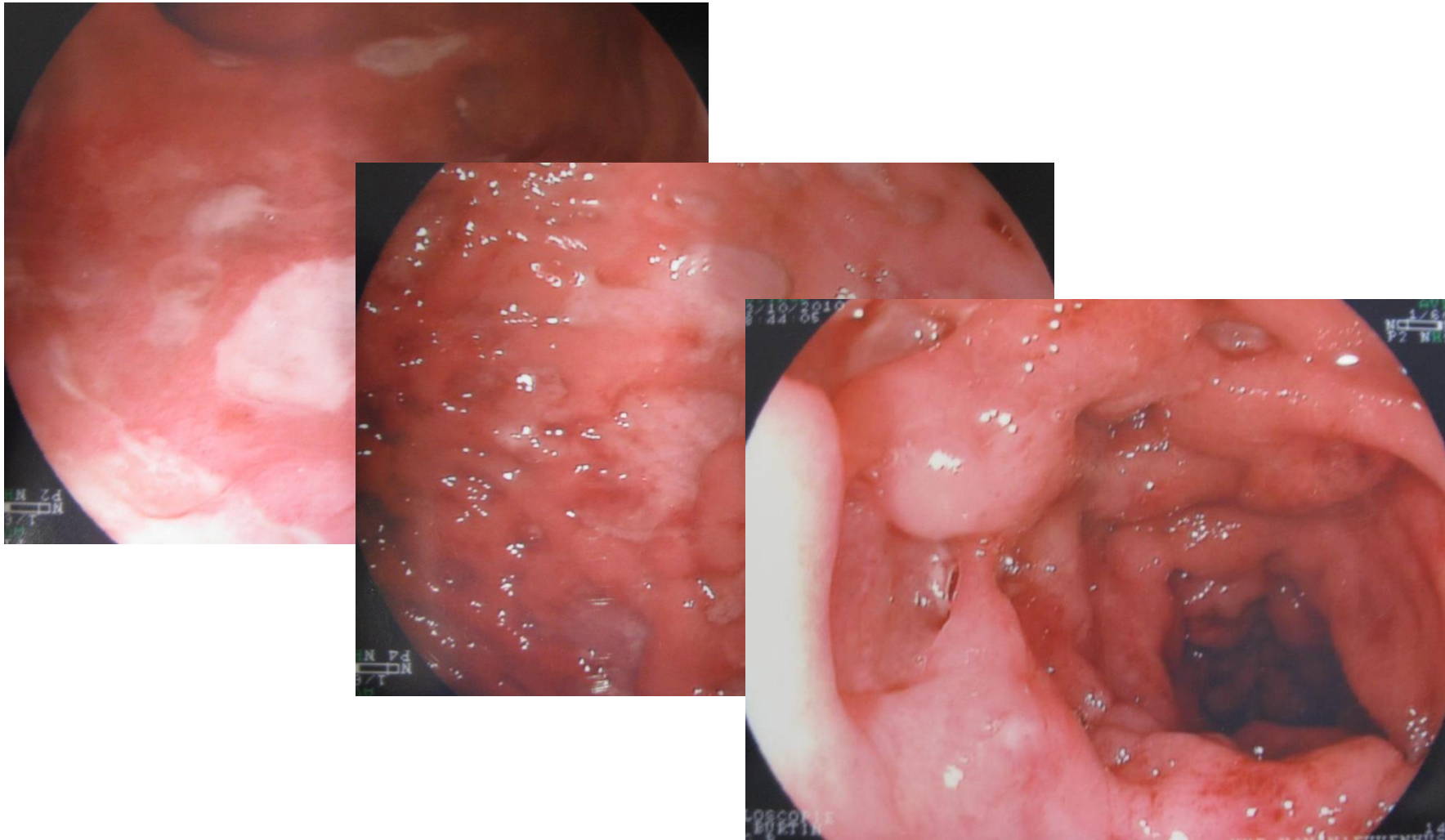
# Endoscopie des colites à l'ipilimumab

- 79% de colites ulcérées



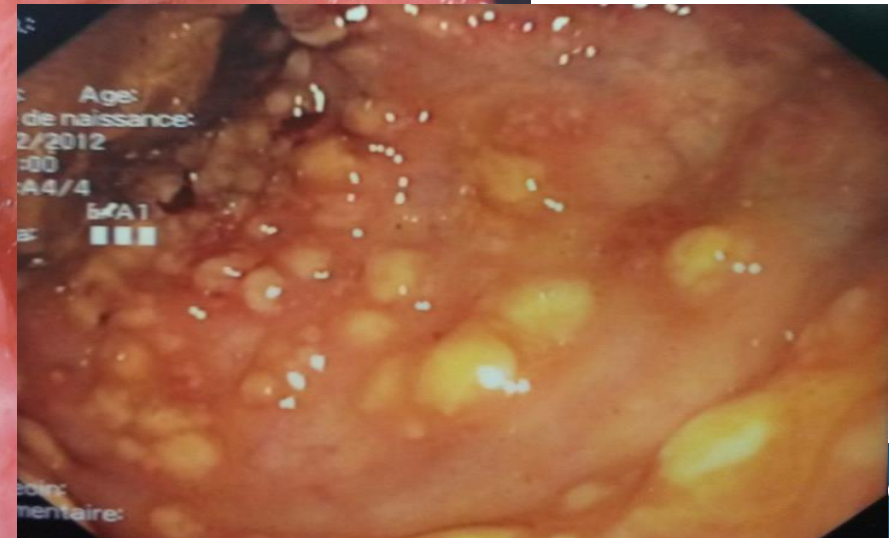
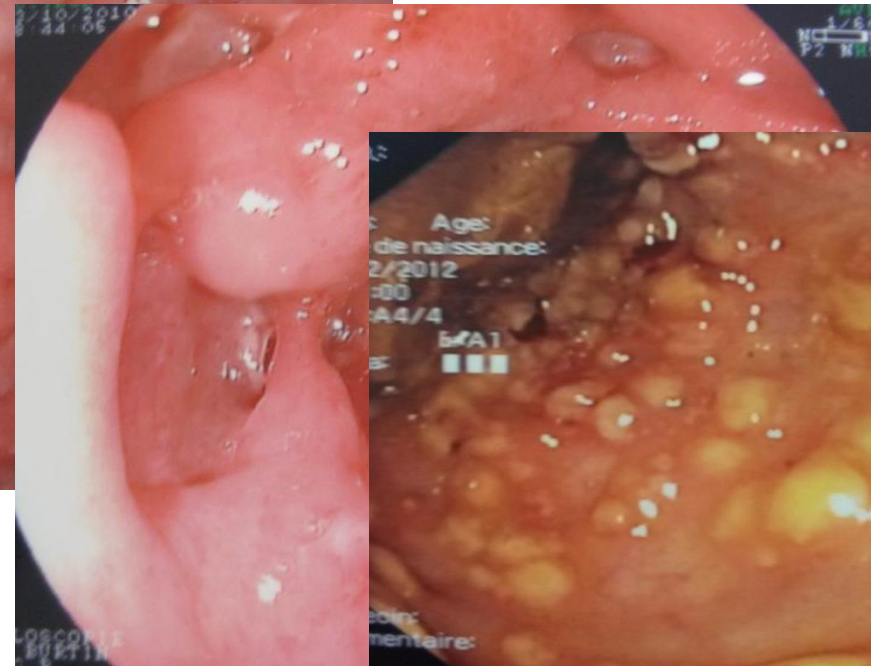
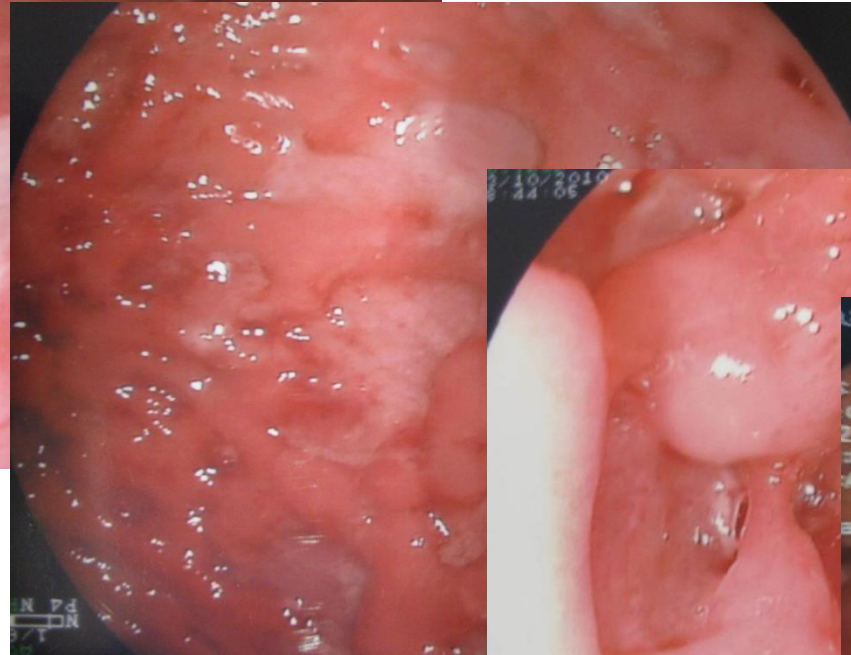
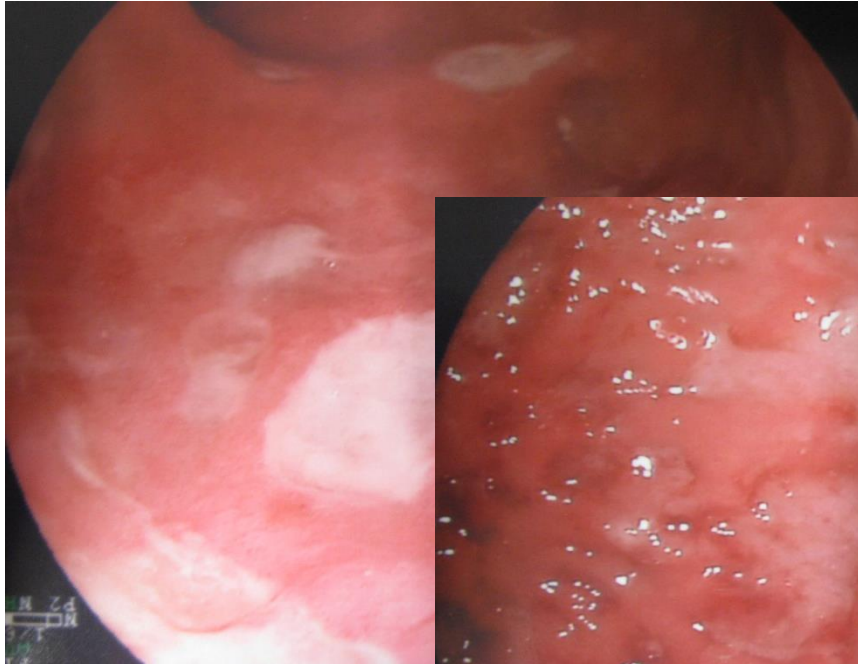
# Endoscopie des colites à l'ipilimumab

- 79% de colites ulcérées



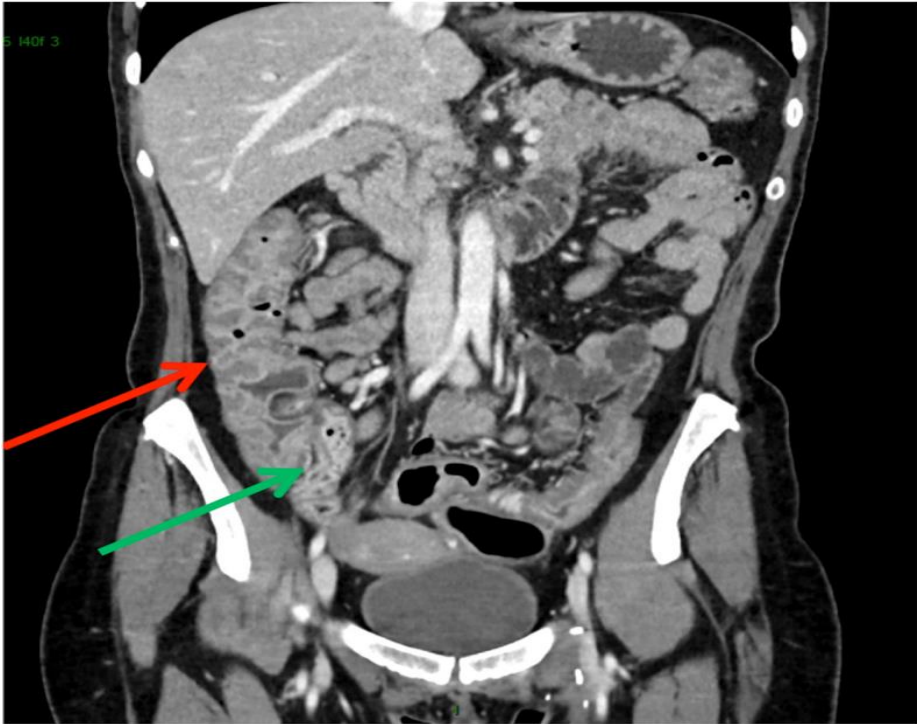
# Lower GI endoscopy of enterocolitis due to anti-CTLA-4

- 79% with ulcerations



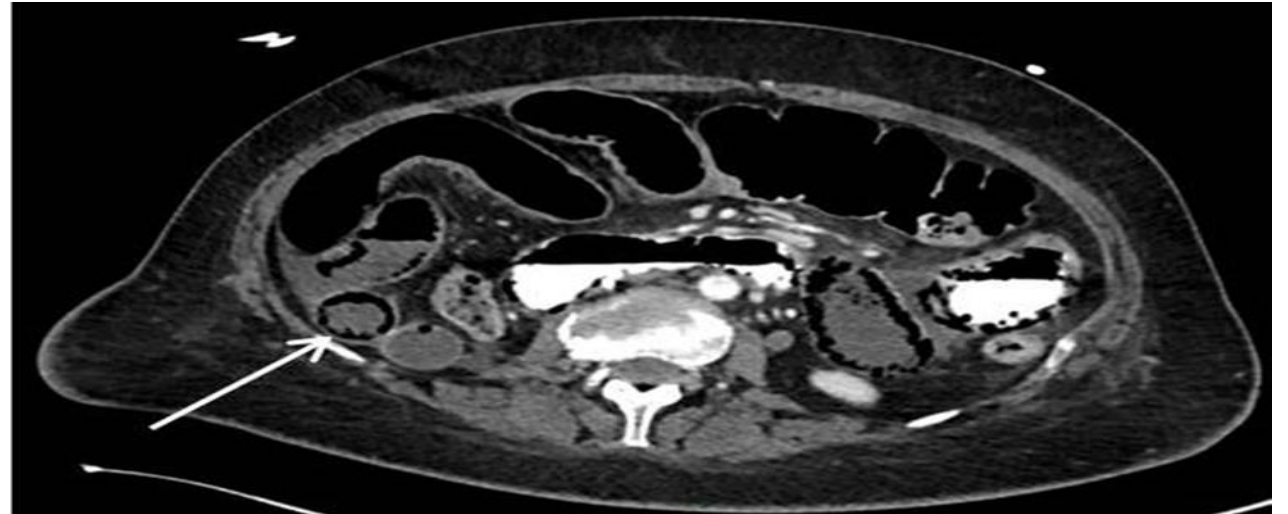
# Imagerie

Iléocolite aux Anti CTLA4



Soularue et al. Gut 2018

Pseudo obstruction aux anti PD1



Collins et al. Annals of Oncol 2017

# Conduite à tenir devant une diarrhée sévère aux anti CTLA-4

- Arrêt des anti CTLA-4
- Corticoïdes (1 à 2 mg/kg IV).
- Surveillance médico chirurgicale
  
- On fait le point entre J3 et J7:
- Répondeurs: corticoïdes per os avec décroissance progressive sur 8 à 12 semaines  
*1/3 à 2/3 des malades ne répondent pas aux corticoïdes IV ou rechutent pendant la diminution des doses. Ils relèvent de l'infliximab.*
- Non répondeurs: infliximab  
*Une injection est généralement suffisante. Quelques malades peuvent nécessiter une deuxième injection, deux semaines après la première.*

# Qu'appelle t'on diarrhée sévère?

National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.

|  | Grade 1                                                                                                               | Grade 2                                                                                                                  | Grade 3                                                                                                                                                         | Grade 4                                         | Grade 5 |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|
|  | Augmentation du nombre de selles <b>&lt;4/j</b> ou augmentation minime du débit de stomie par rapport à l'état normal | Augmentation du nombre de selles de <b>4 -6/j</b><br>Augmentation modérée du débit de stomie par rapport à l'état normal | Augmentation du nombre de selles <b>≥ 7/j</b><br><b>incontinence, hospitalisation</b><br>Augmentation importante du débit de stomie par rapport à l'état normal | Menace du pronostic vital, intervention urgente | Décès   |

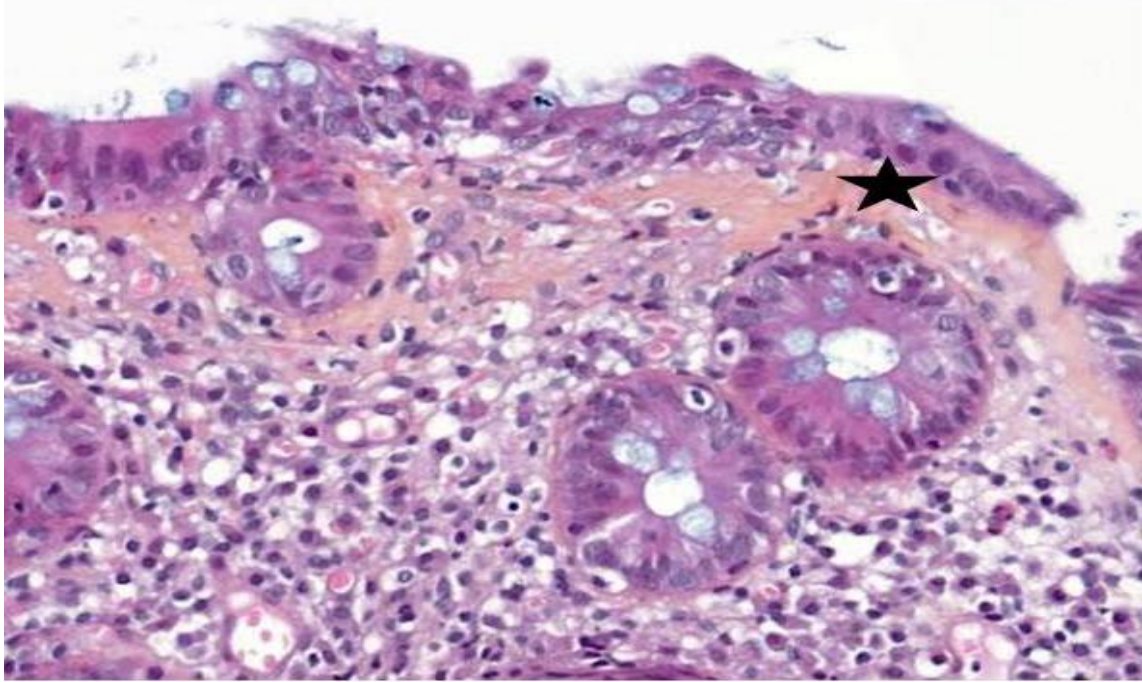
Diarrhée sévère = grade 3 ou 4

grade 1 ou 2 avec déshydratation, fièvre, tachycardie ou rectorragies

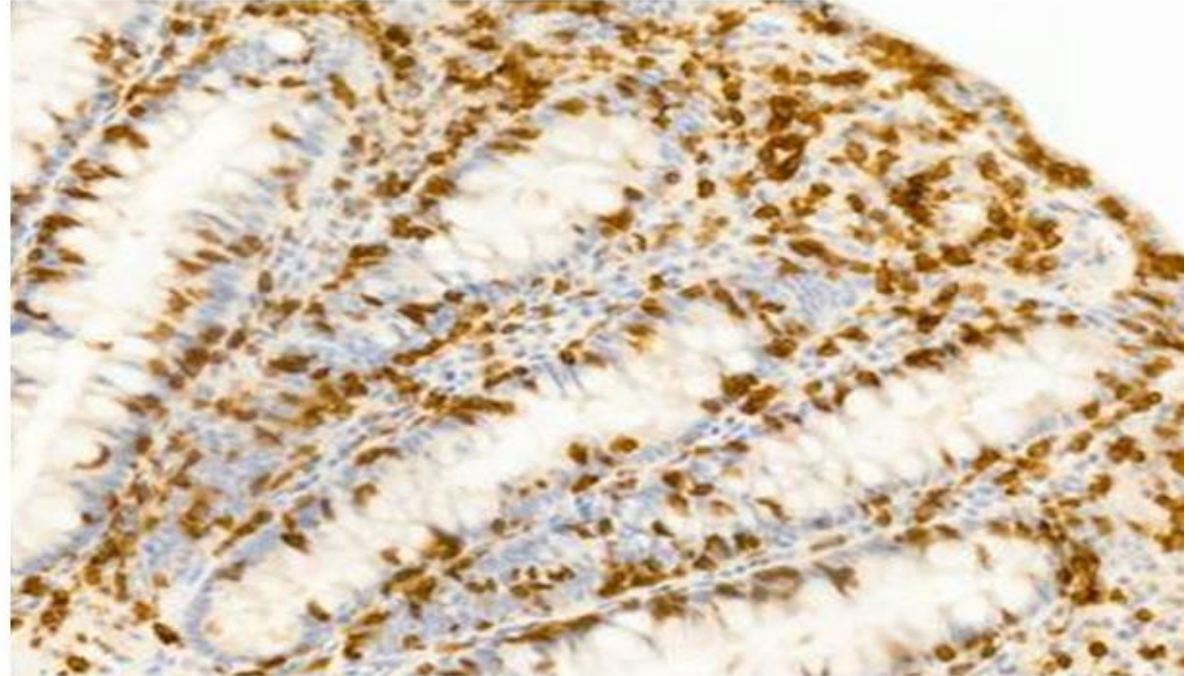
# Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies

M. Collins<sup>1,2†</sup>, J. M. Michot<sup>3†</sup>, F. X. Danlos<sup>3</sup>, C. Mussini<sup>2,4</sup>, E. Soularue<sup>1,2</sup>, C. Mateus<sup>5</sup>, D. Loirat<sup>6</sup>, A. Buisson<sup>7</sup>, I. Rosa<sup>8</sup>, O. Lambotte<sup>2,9,10,11</sup>, S. Laghouati<sup>12</sup>, N. Chaput<sup>2,13</sup>, C. Coutzac<sup>2,13</sup>, A. L. Voisin<sup>12</sup>, J. C. Soria<sup>3</sup>, A. Marabelle<sup>3</sup>, S. Champiat<sup>3</sup>, C. Robert<sup>5</sup> & F. Carbonnel<sup>1,2\*</sup>

# Colites microscopiques sous anti PD-1

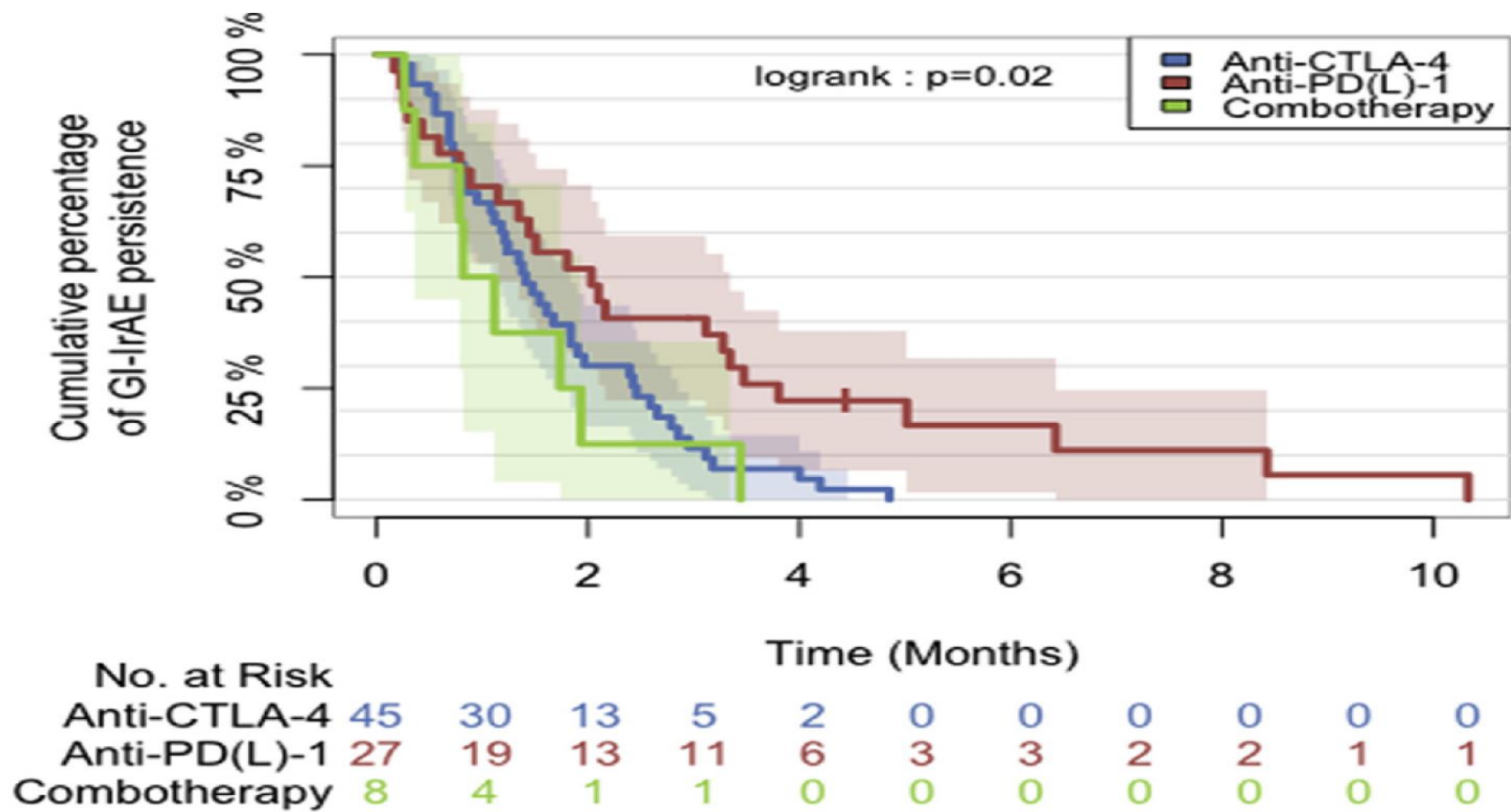


Colite collagène

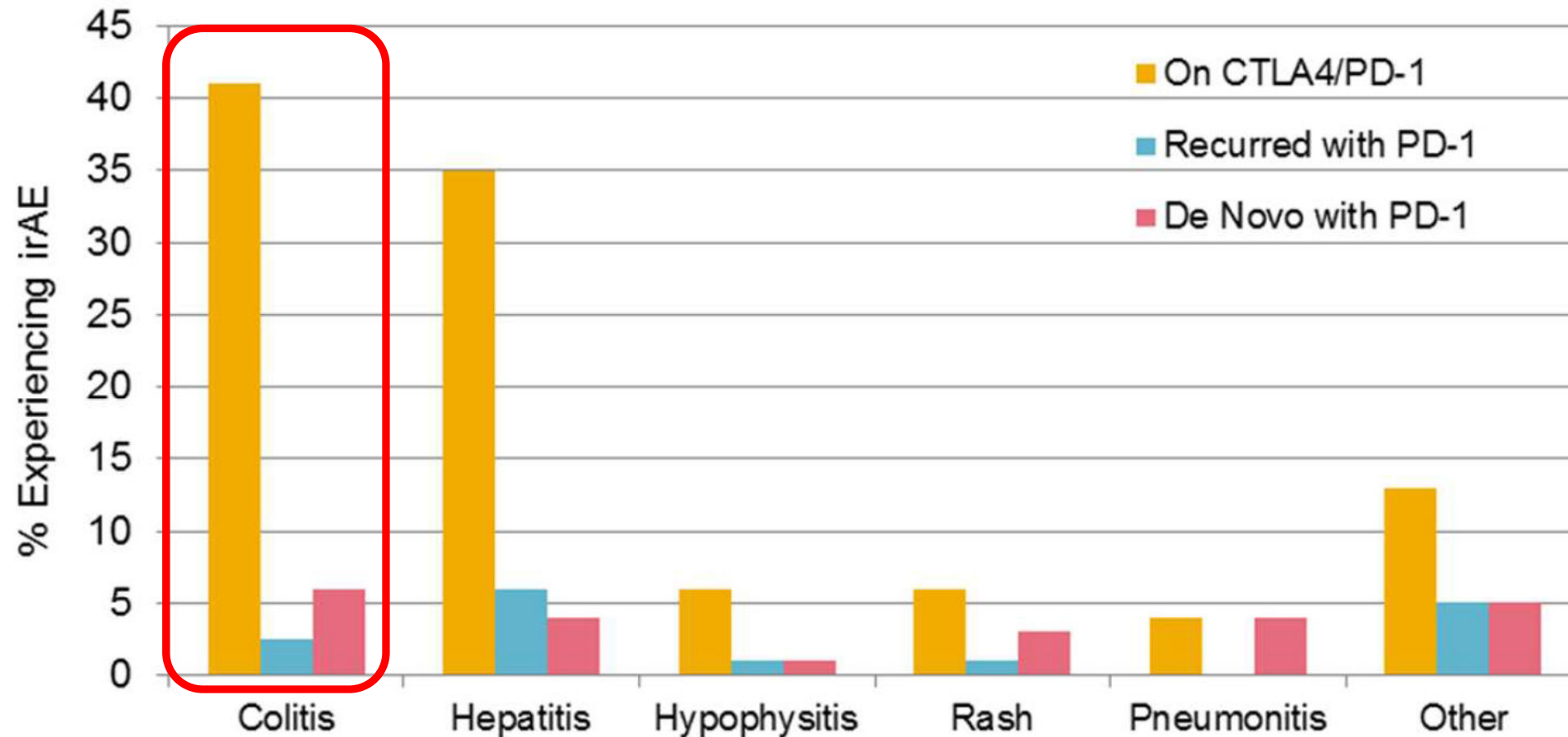


Colite lymphocytaire

# Durée d'évolution des symptômes



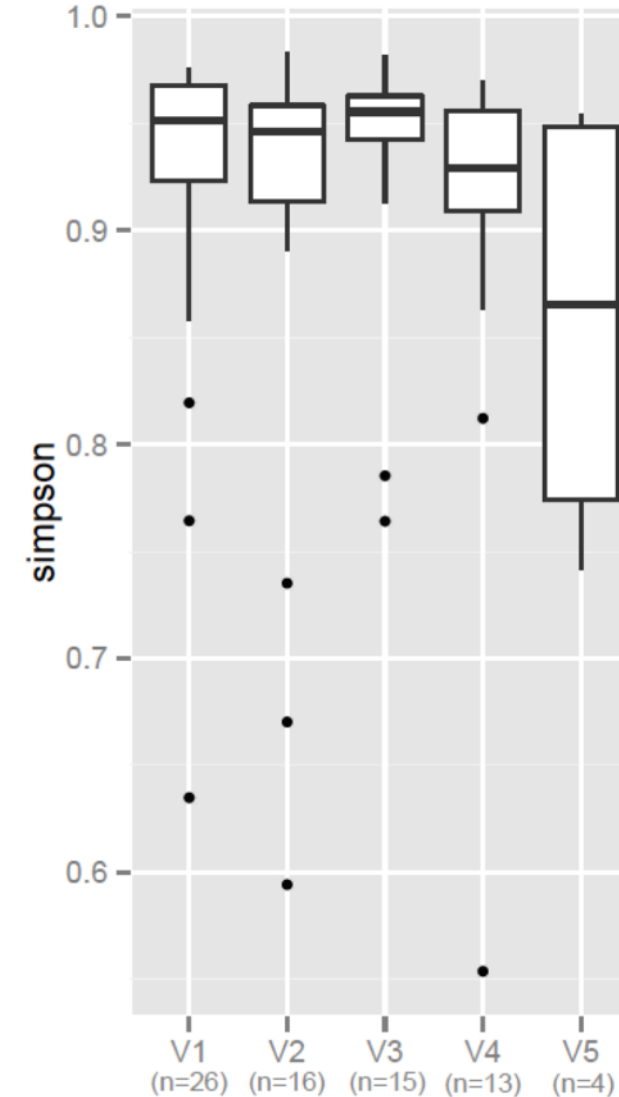
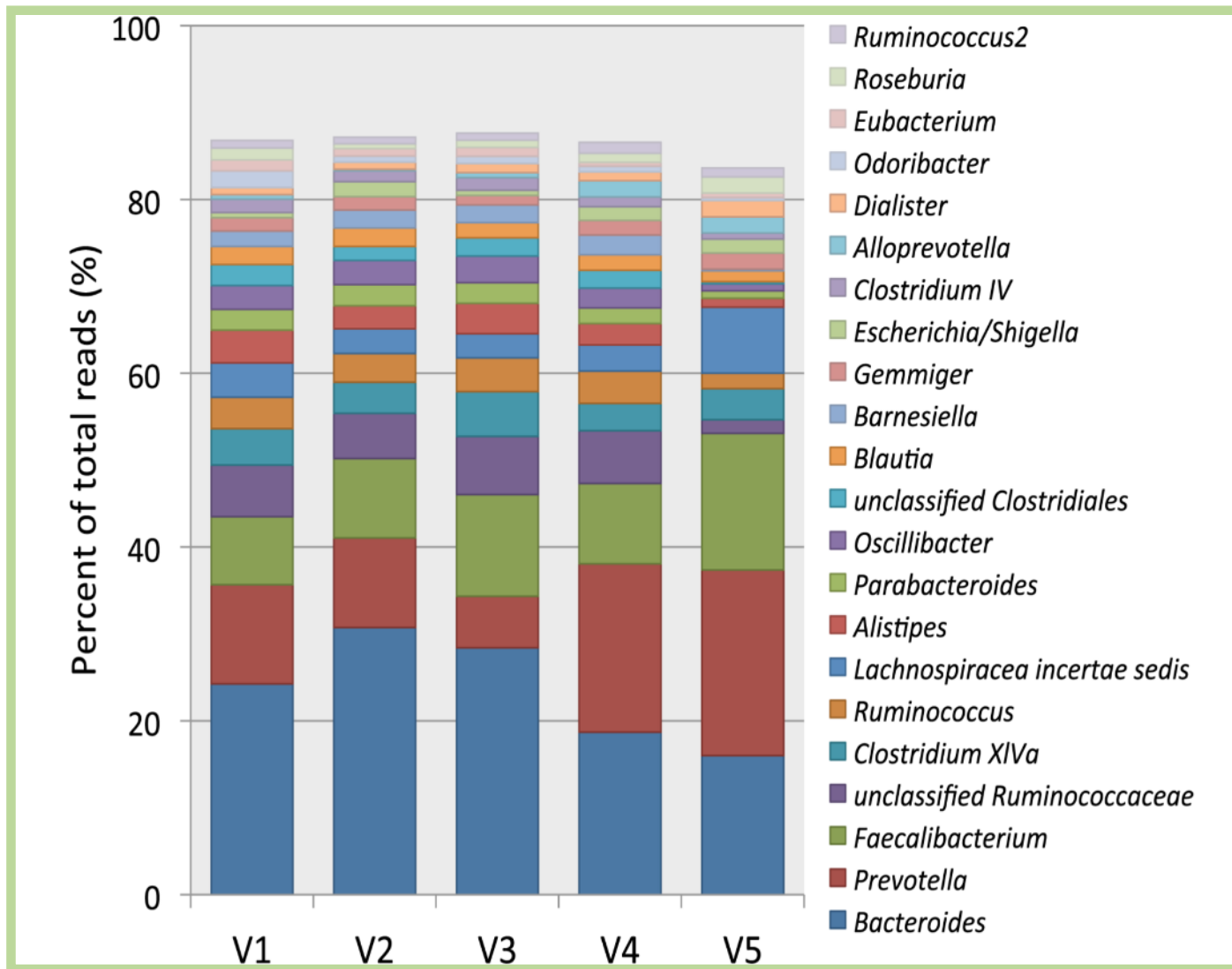
# Risque d'IrAE après reprise d'un anti PD-1 chez les malades qui ont eu un IrAE sous combo *(Pollack, Ann Oncol 2017)*



# HYPOTHÈSE

Chez les patients atteints de mélanomes, l'entérocolite aux anti CTLA-4 et la réponse anti-cancéreuse sont dépendantes du microbiote.

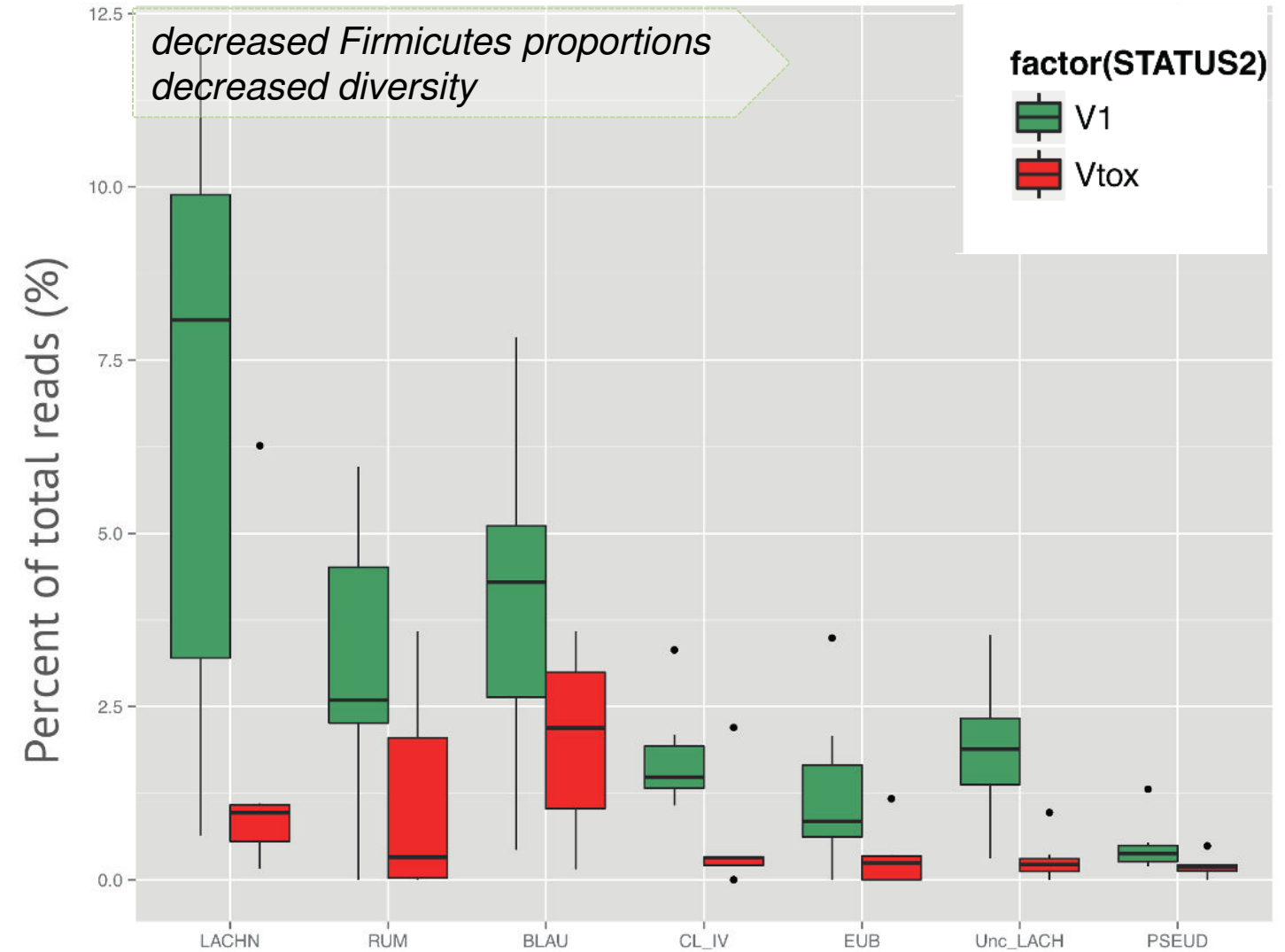
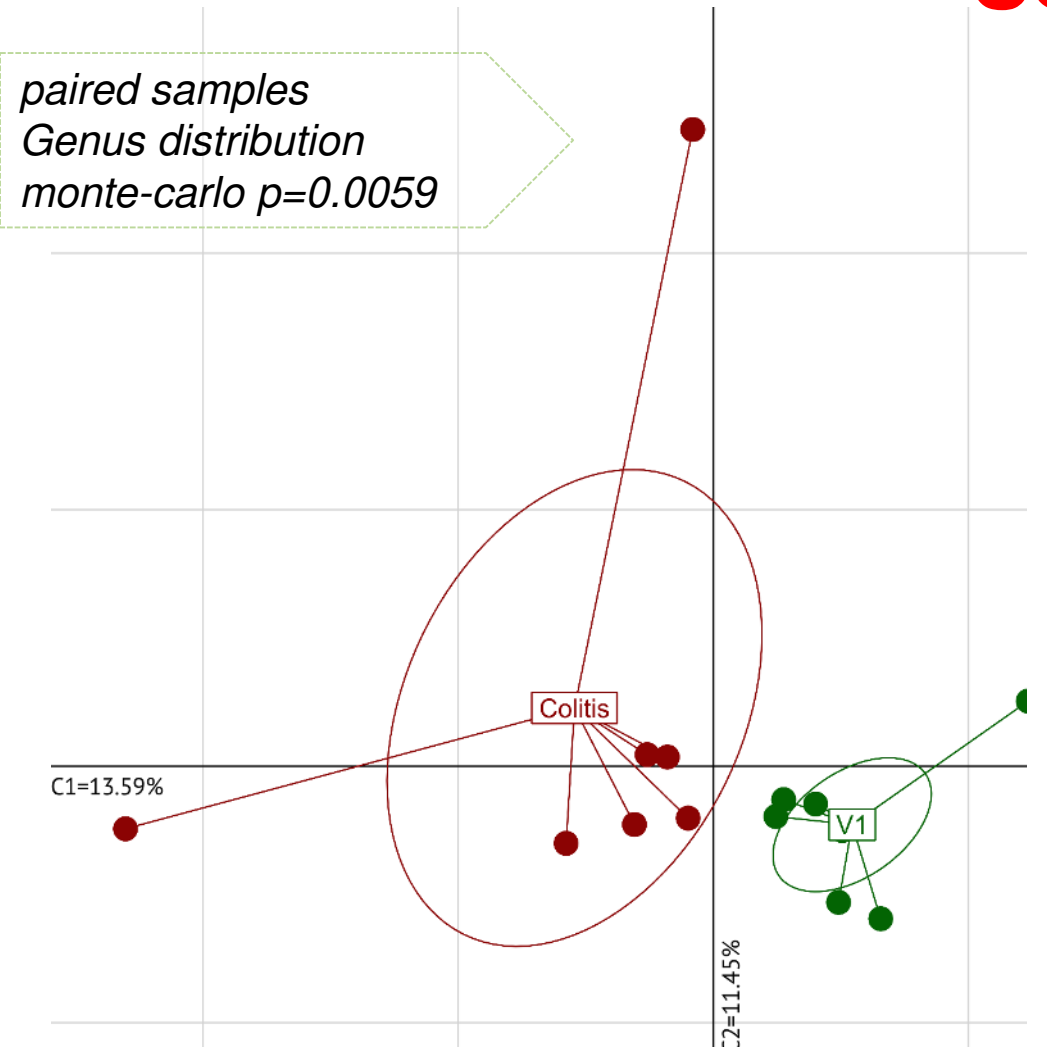
# IMPACT DE L'IPI SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL



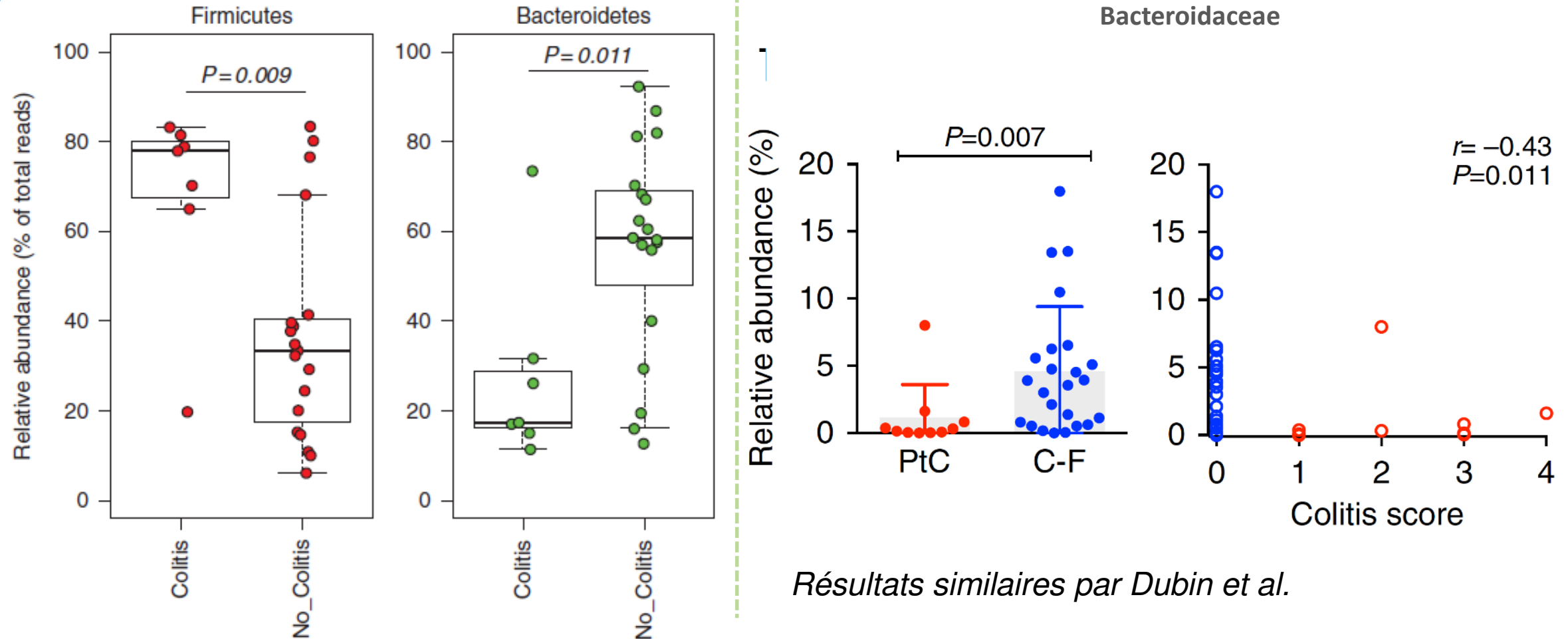
Chaput N, ... Carbonnel F Ann Oncol 2017; 28: 1368

La composition du microbiote et sa diversité ne sont pas modifiées par l'ipilimumab

# MICROBIOTE INTESTINAL DES MALADES AYANT UNE COLITE À L'IPI



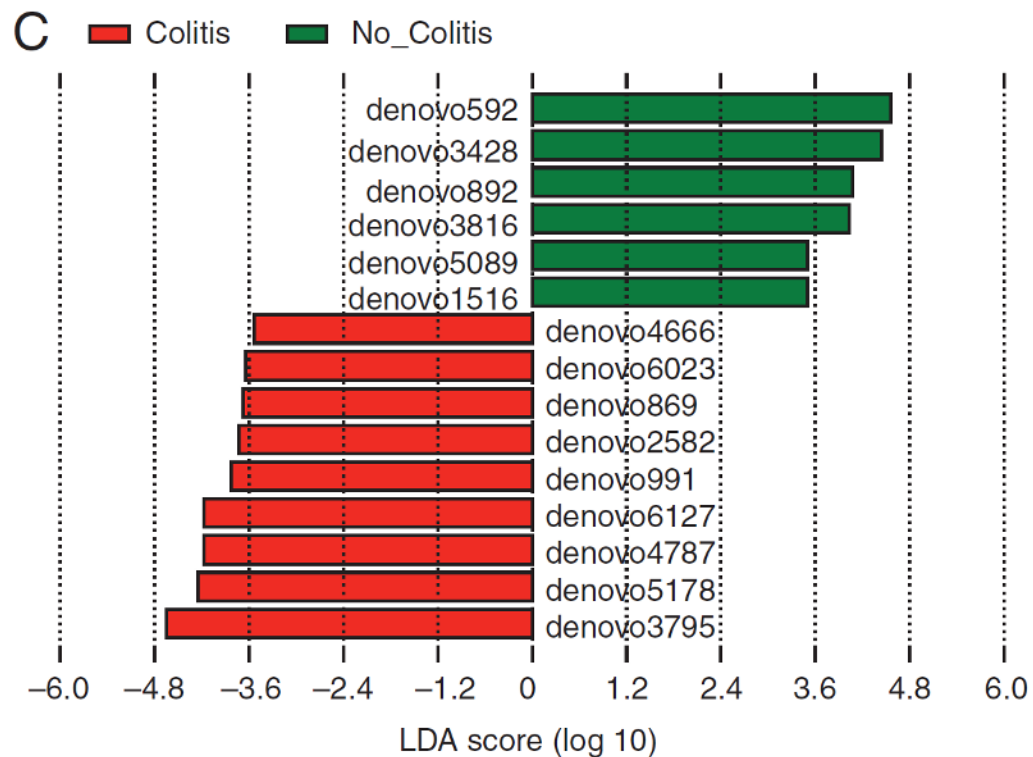
# LE MICROBIOTE PRÉDIT LA COLITE



*Résultats similaires par Dubin et al.*

Une proportion élevée de Bacteroidetes à la **baseline** est associée à une absence de colite.

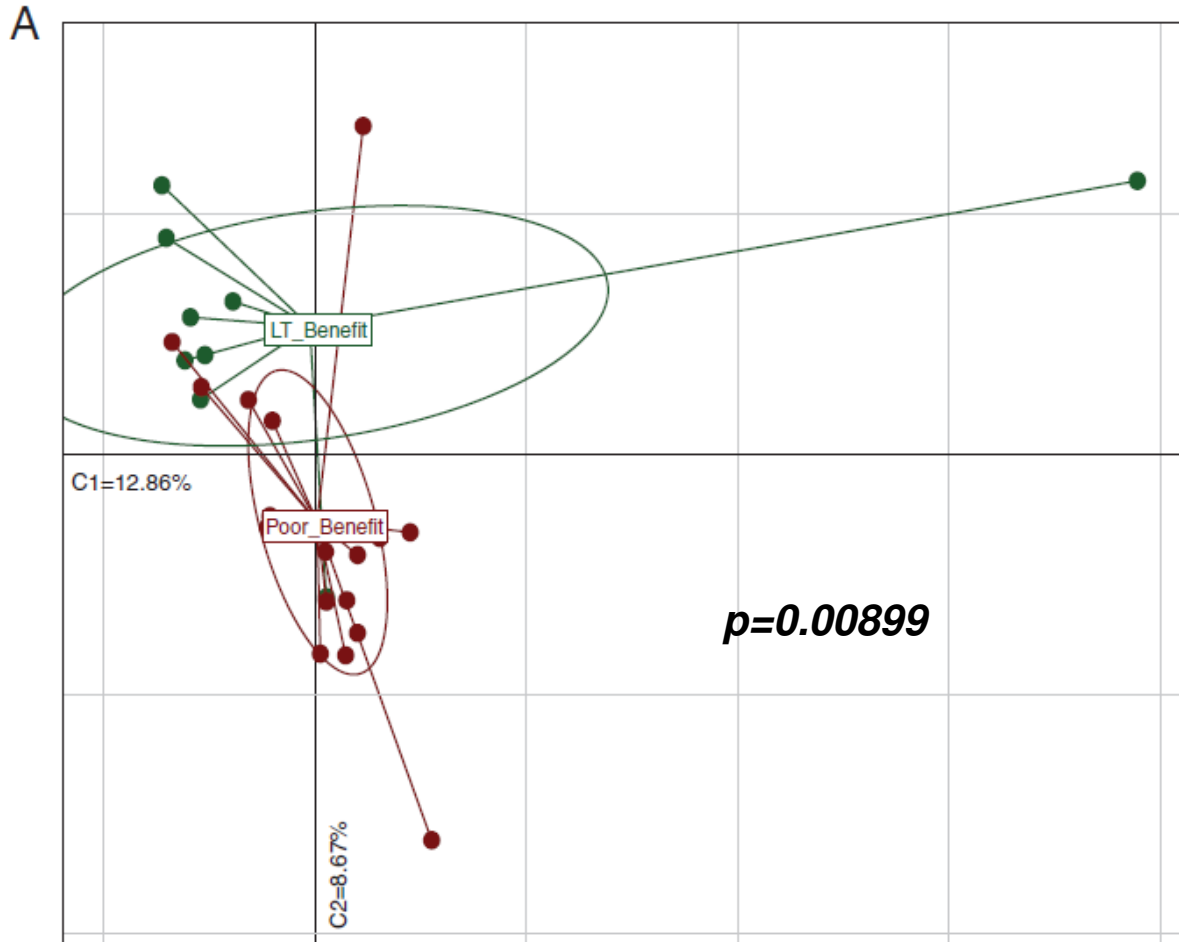
# LE MICROBIOTE PRÉDIT LA COLITE



| OTU        | 1st relative isolate                              | Sim.  | Phylum        | Family             |
|------------|---------------------------------------------------|-------|---------------|--------------------|
| denovo592  | <i>Prevotella</i> sp BI-42                        | 0.925 | Bacteroidetes | Prevotellaceae     |
| denovo3428 | <i>Bacteroides</i> sp ALA Bac                     | 1.000 | Bacteroidetes | Bacteroidaceae     |
| denovo892  | <i>Bacteroides uniformis</i> JCM 5828T            | 1.000 | Bacteroidetes | Bacteroidaceae     |
| denovo3816 | <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> A2-165        | 1.000 | Firmicutes    | Ruminococcaceae    |
| denovo5089 | <i>Bacteroides</i> sp Smarlab 3302996             | 1.000 | Bacteroidetes | Bacteroidaceae     |
| denovo1516 | <i>Parabacteroides distasonis</i> JCM5825         | 1.000 | Bacteroidetes | Porphyromonadaceae |
| denovo4666 | butyrate producing bacterium SS2-1                | 0.997 | Firmicutes    | Lachnospiraceae    |
| denovo6023 | <i>Bacteroides ovatus</i> CIP 103756              | 0.973 | Bacteroidetes | Bacteroidaceae     |
| denovo869  | <i>Clostridiales</i> bacterium CIEAF 026          | 0.706 | Firmicutes    | Ruminococcaceae    |
| denovo2582 | <i>Blautia obeum</i> 1-33                         | 1.000 | Firmicutes    | Lachnospiraceae    |
| denovo991  | <i>Fusicatenibacter saccharivorans</i> TT-111     | 0.831 | Firmicutes    | Lachnospiraceae    |
| denovo6127 | <i>Roseburia inulinivorans</i> type strain A2-194 | 0.974 | Firmicutes    | Lachnospiraceae    |
| denovo4787 | <i>Gemmiger formicilis</i> ATCC 27749 X2-56       | 1.000 | Firmicutes    | Ruminococcaceae    |
| denovo5178 | butyrate producing bacterium L2-21                | 0.992 | Firmicutes    | Lachnospiraceae    |
| denovo3795 | <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> L2-6          | 0.982 | Firmicutes    | Ruminococcaceae    |

Some specific OTUs may help predict immune-mediated colitis associated with ipilimumab in melanoma patients.

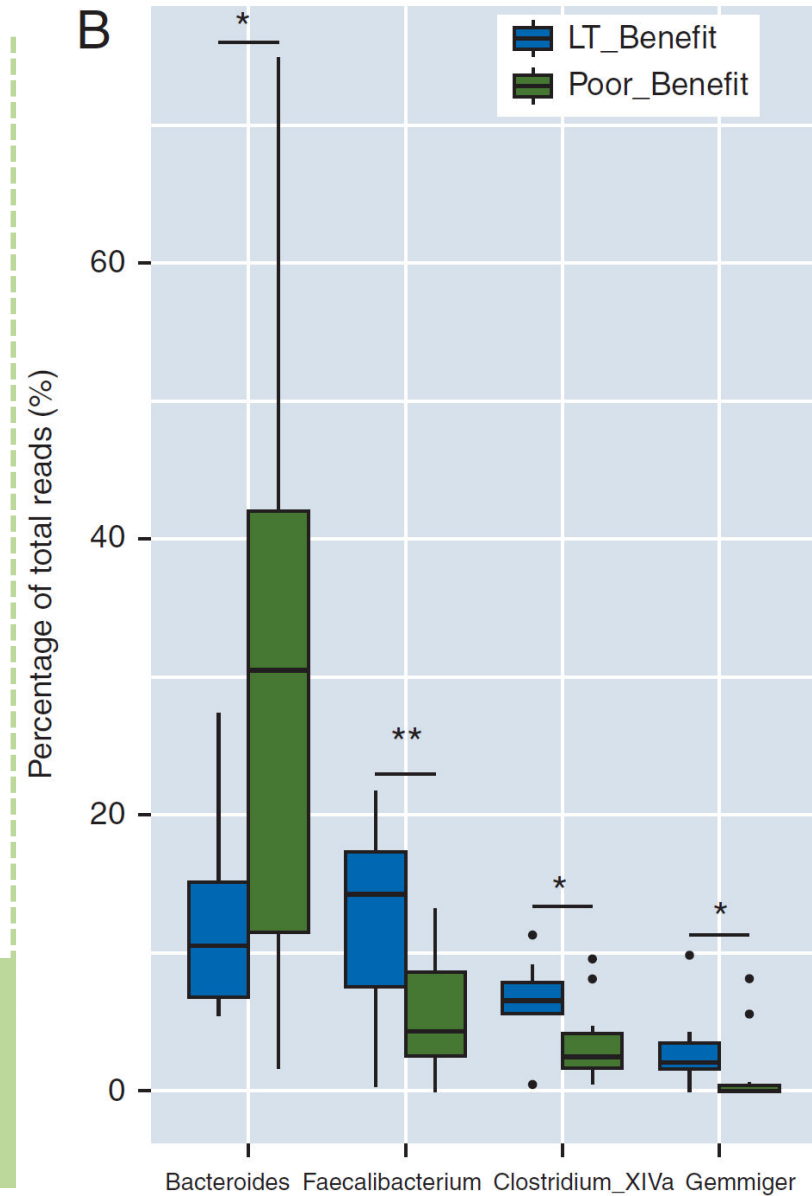
# LE MICROBIOTE PRÉDIT L'EFFICACITÉ



## Avant ipilimumab

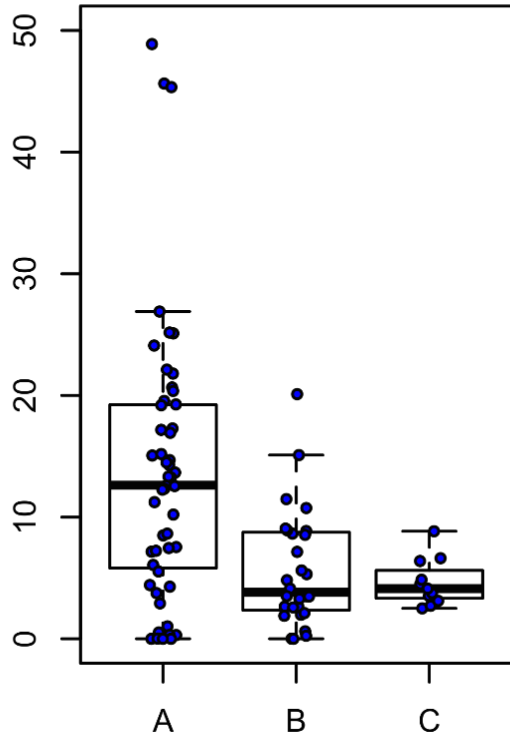
High Bacteroides → faible bénéfice de l'IPI

High Faecalibacterium → bénéfice à long terme de l'IPI

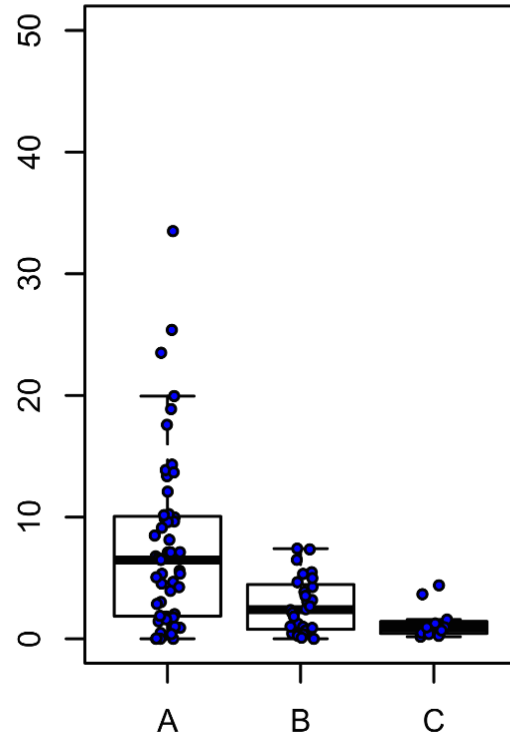


# LE MICROBIOTE PRÉDIT L'EFFICACITÉ

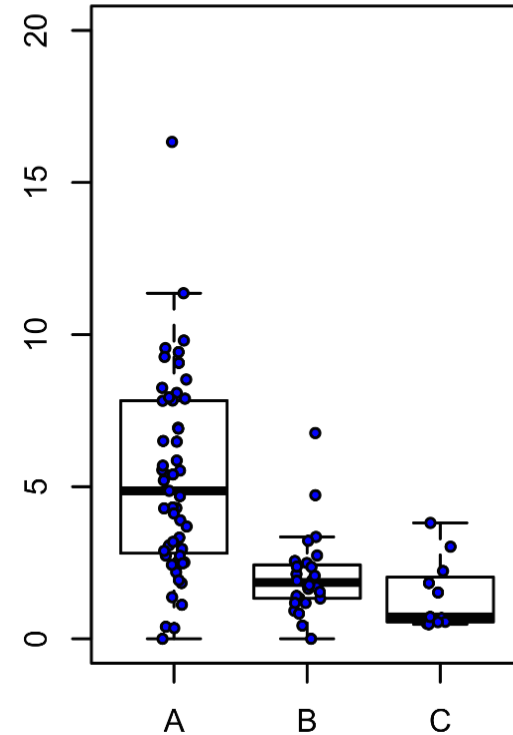
**Faecalibacterium**



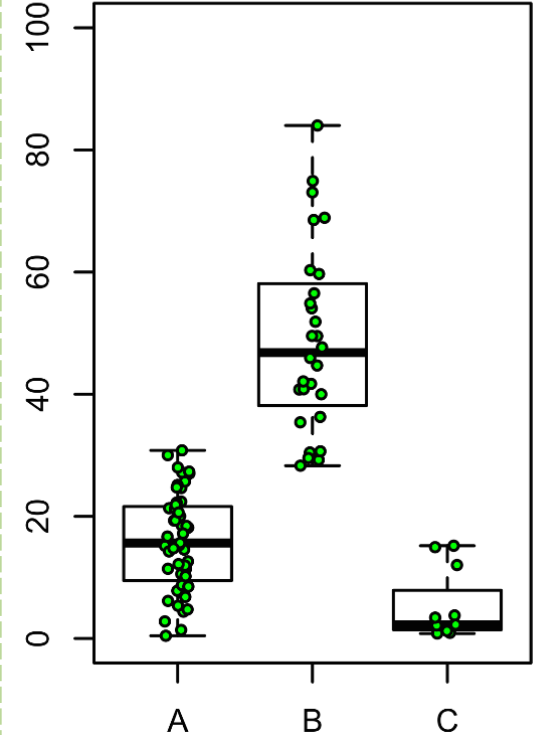
**Uncl. Ruminococcaceae**



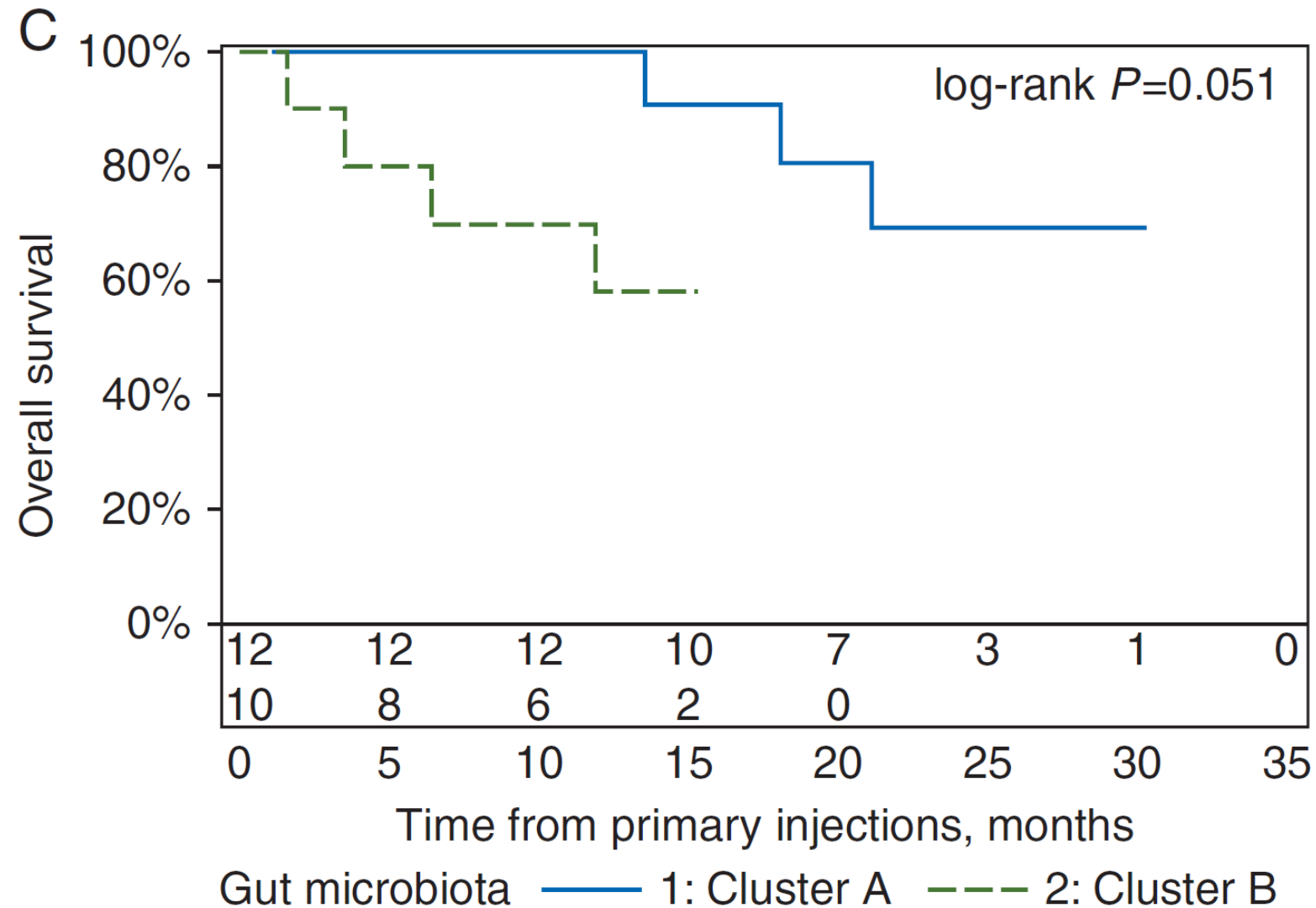
**Clostridium XIVa**



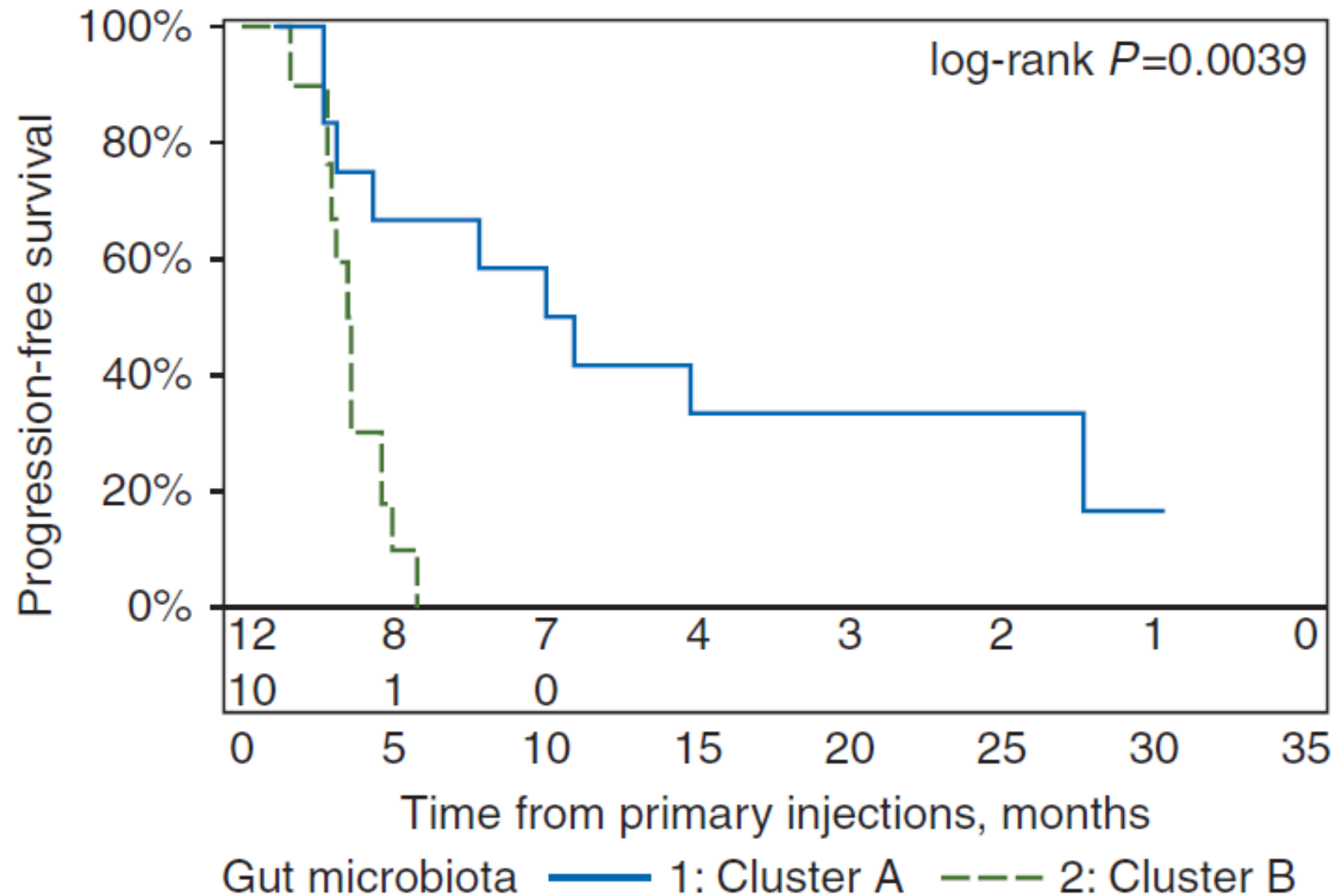
**Bacteroides**



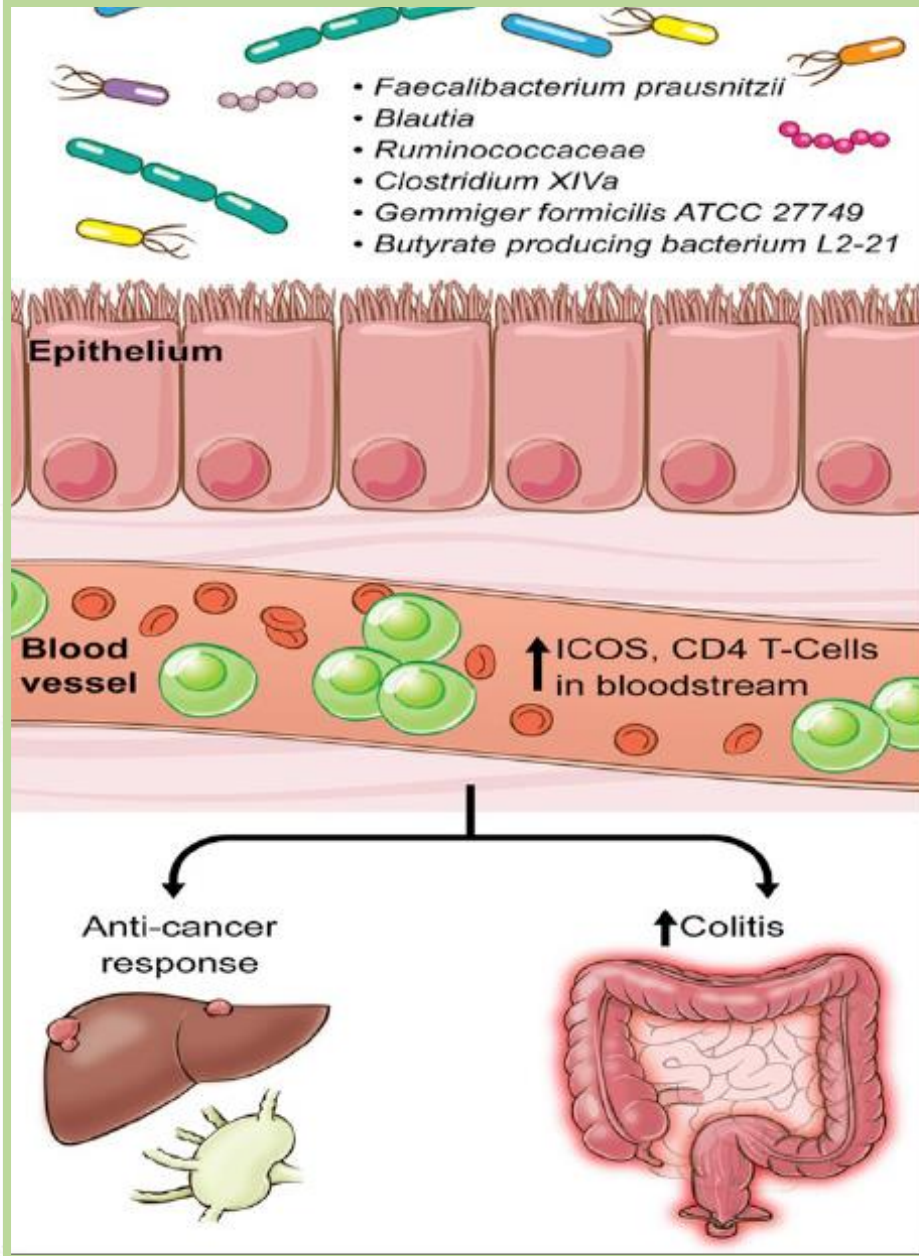
# LE MICROBIOTE PRÉDIT L'EFFICACITÉ



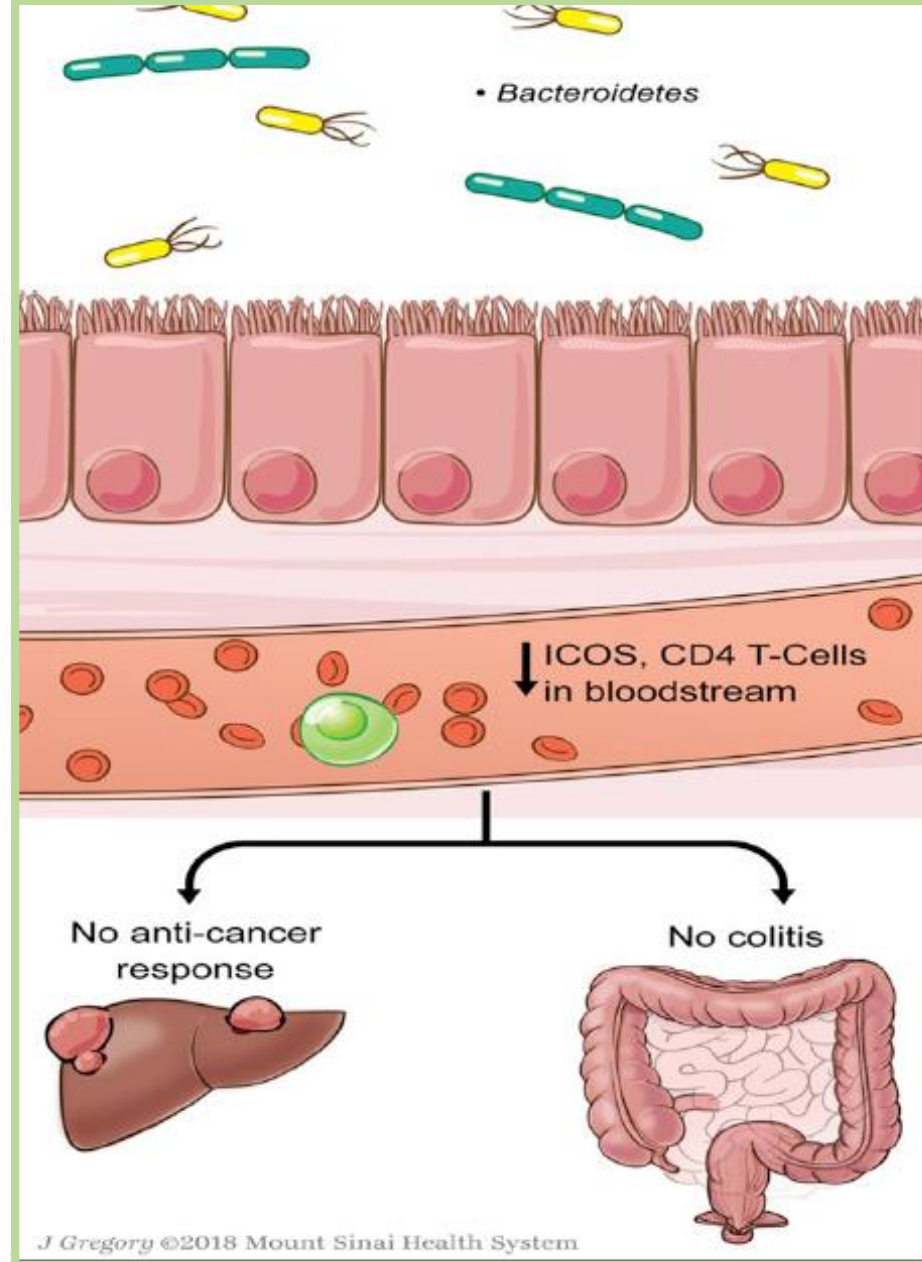
# LE MICROBIOTE PRÉDIT L'EFFICACITÉ



## Anti CTLA4 Responders



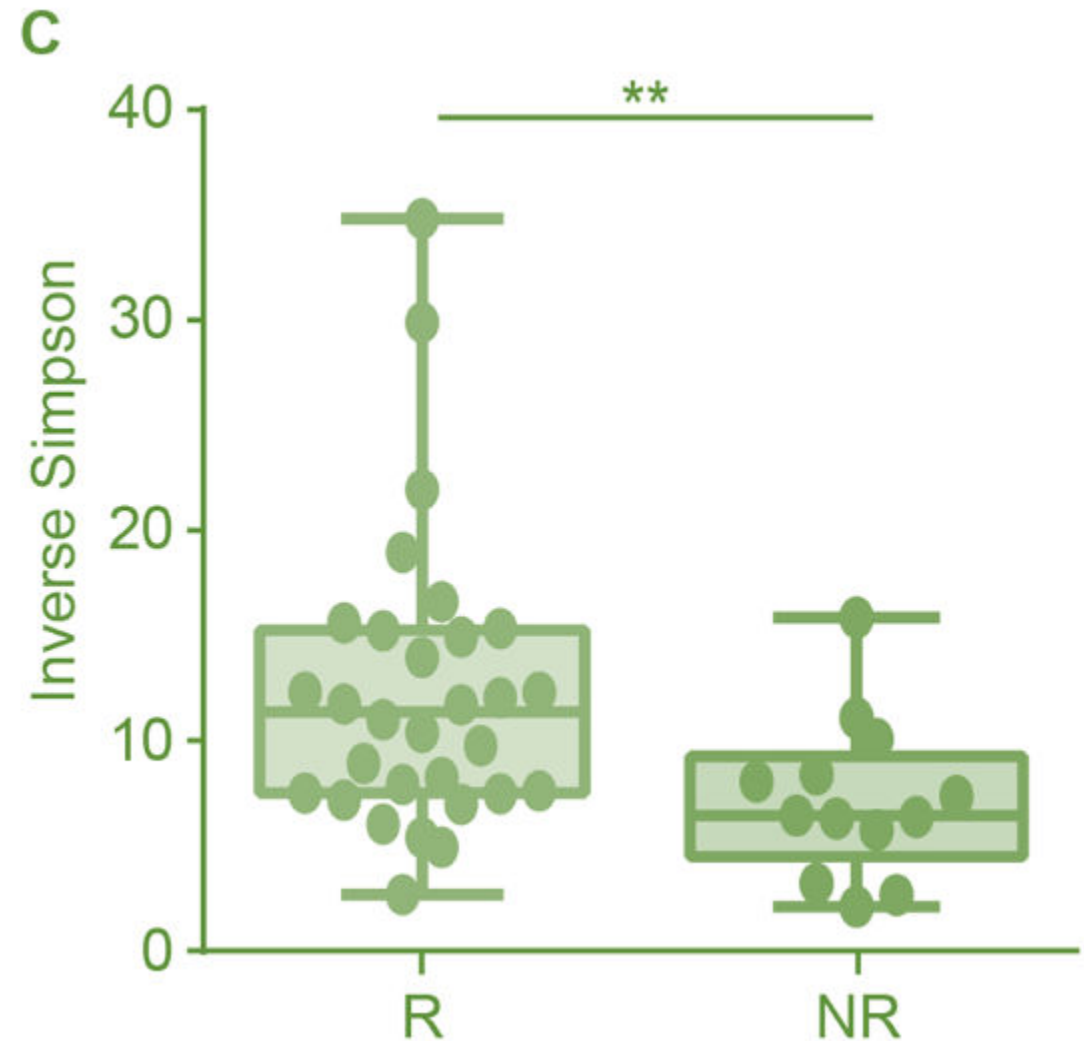
## Anti CTLA4 NON Responders



# MICROBIOTE INTESTINAL ET RÉPONSE ANTI-CANCER

- L'Alpha diversité du microbiote est plus élevée chez les répondeurs (R) que chez les non répondeurs (NR)
- Pas de différence dans la composition du microbiote de la cavité buccale

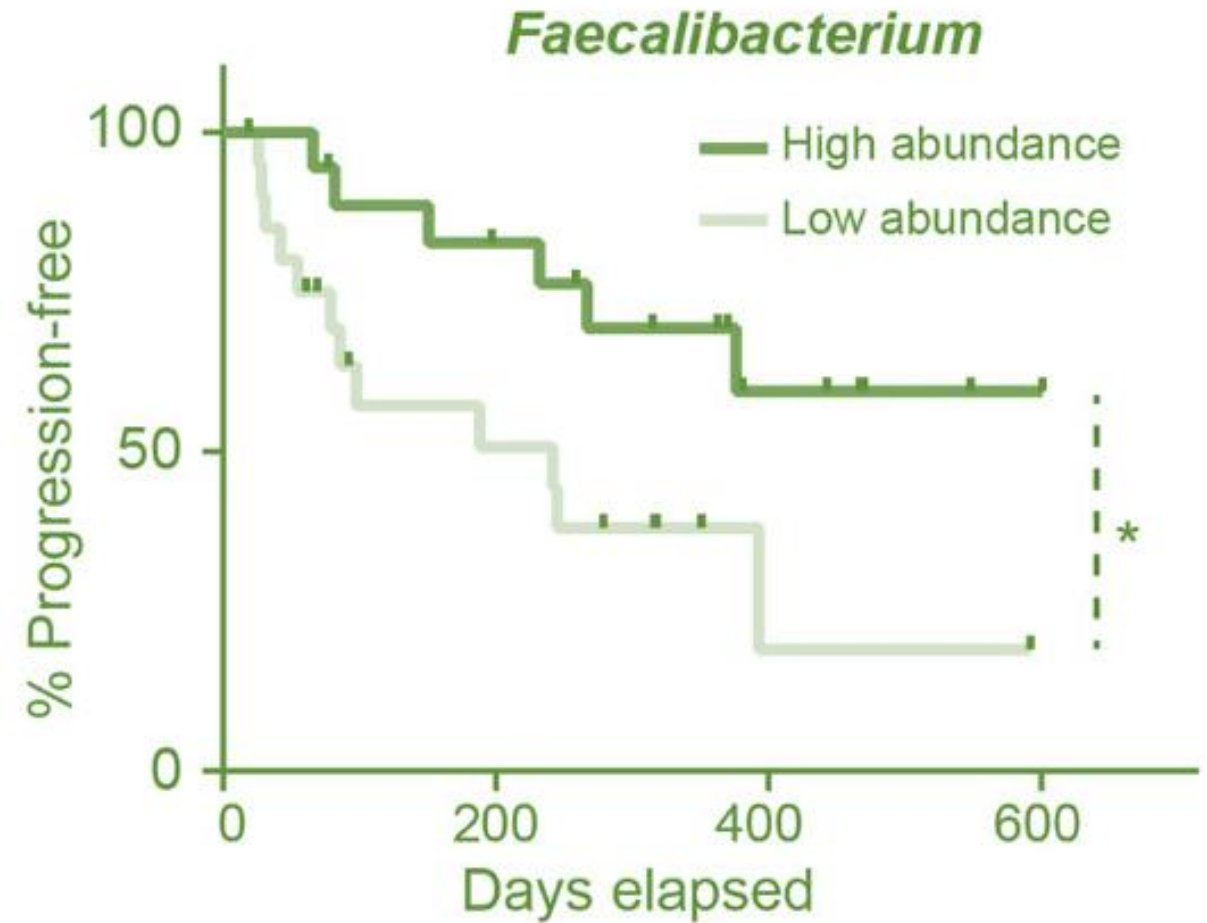
**Le microbiote intestinal module la réponse anti-cancer aux anti PD-1 chez 112 patients avec mélanome.**



# MICROBIOTE INTESTINAL ET RÉPONSE ANTI-CANCER

- Survie sans progression plus longue chez les patients ayant une quantité élevée de *Faecalibacterium* (genre et espèces)

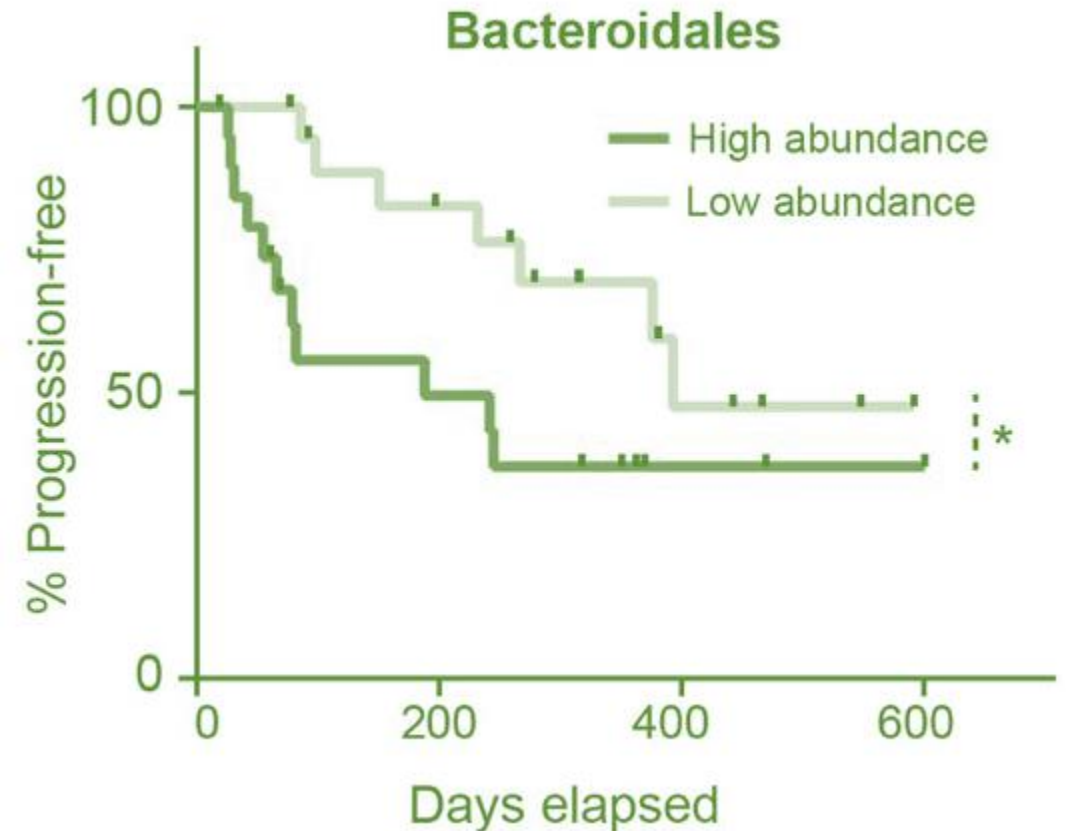
Le microbiote intestinal module la réponse anti-cancer aux anti PD-1 chez 112 patients avec mélanome.



# MICROBIOTE INTESTINAL ET RÉPONSE ANTI-CANCER

- Survie sans progression plus courte chez les patients ayant une quantité élevée de Bacteroidales

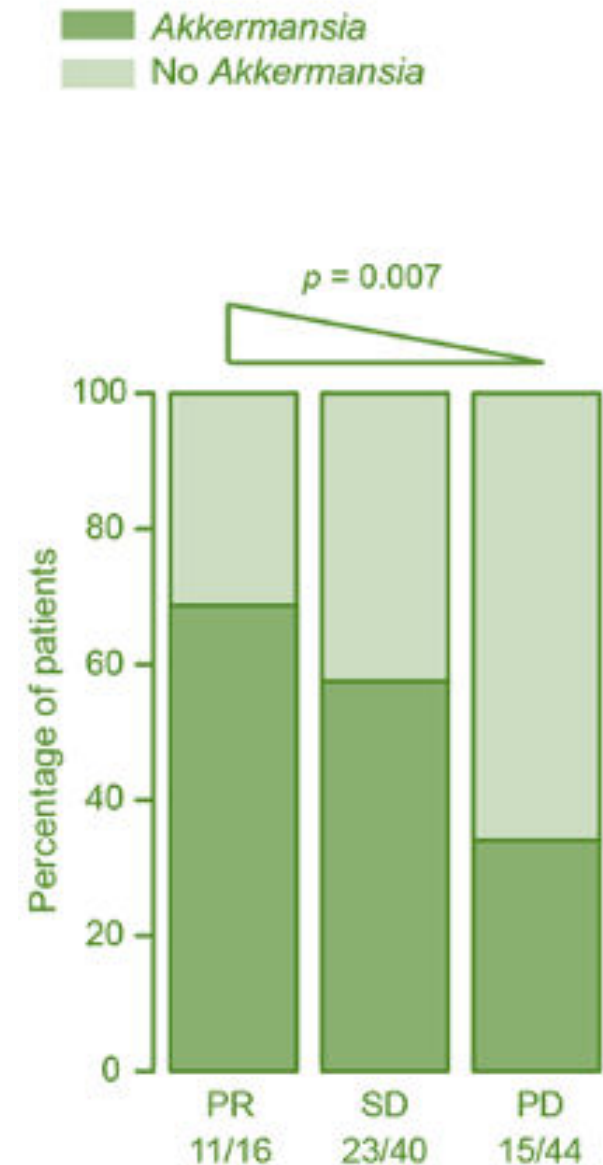
**Le microbiote intestinal module la réponse anti-cancer aux anti PD-1 chez 112 patients avec mélanome.**



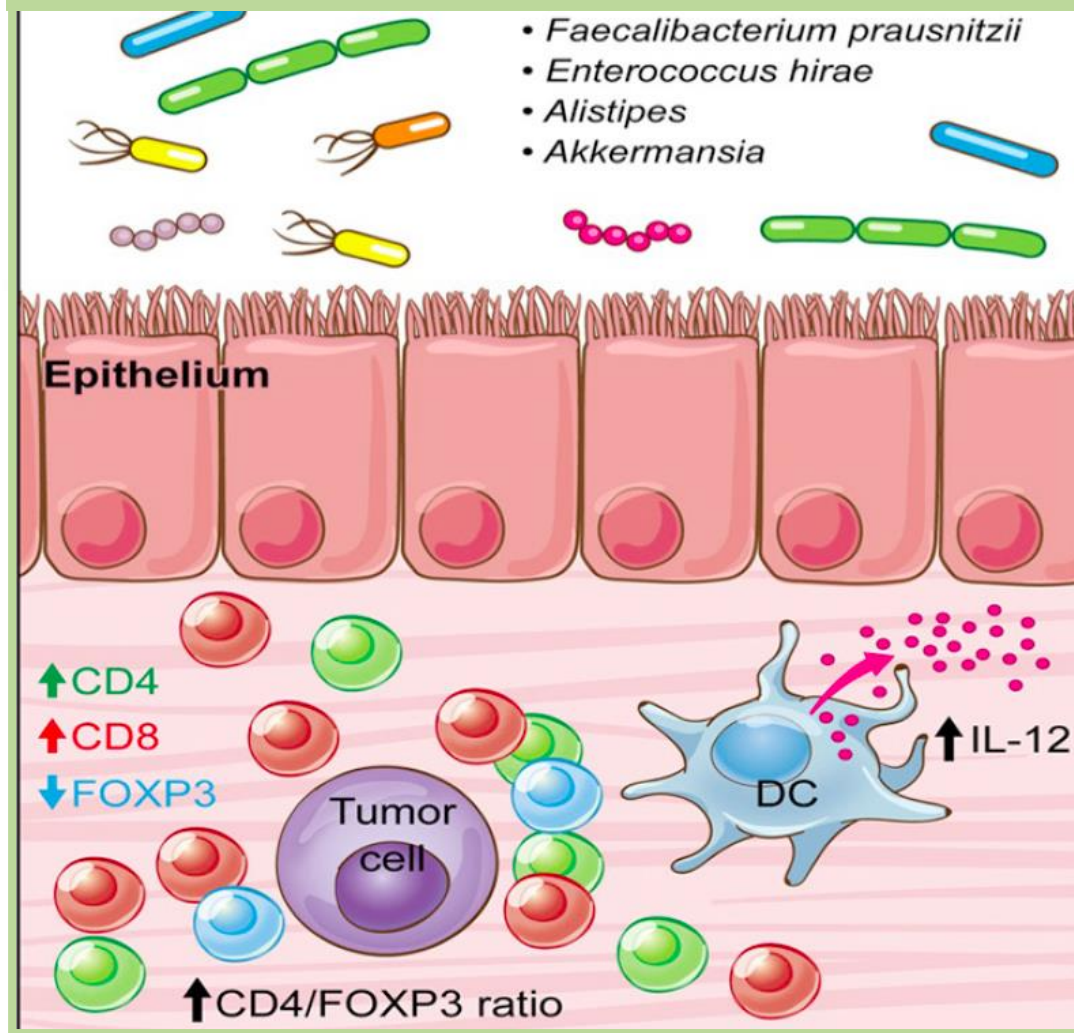
# MICROBIOTE INTESTINAL ET RÉPONSE ANTI-CANCER

- Surreprésentation des Firmicutes inclassés et classés et de genres bactériens (*Akkermansia* and *Alistipes*) chez les patients avec une réponse partielle (PR) et stabilité (SD) comparativement à ceux ayant une progression du cancer (PD)

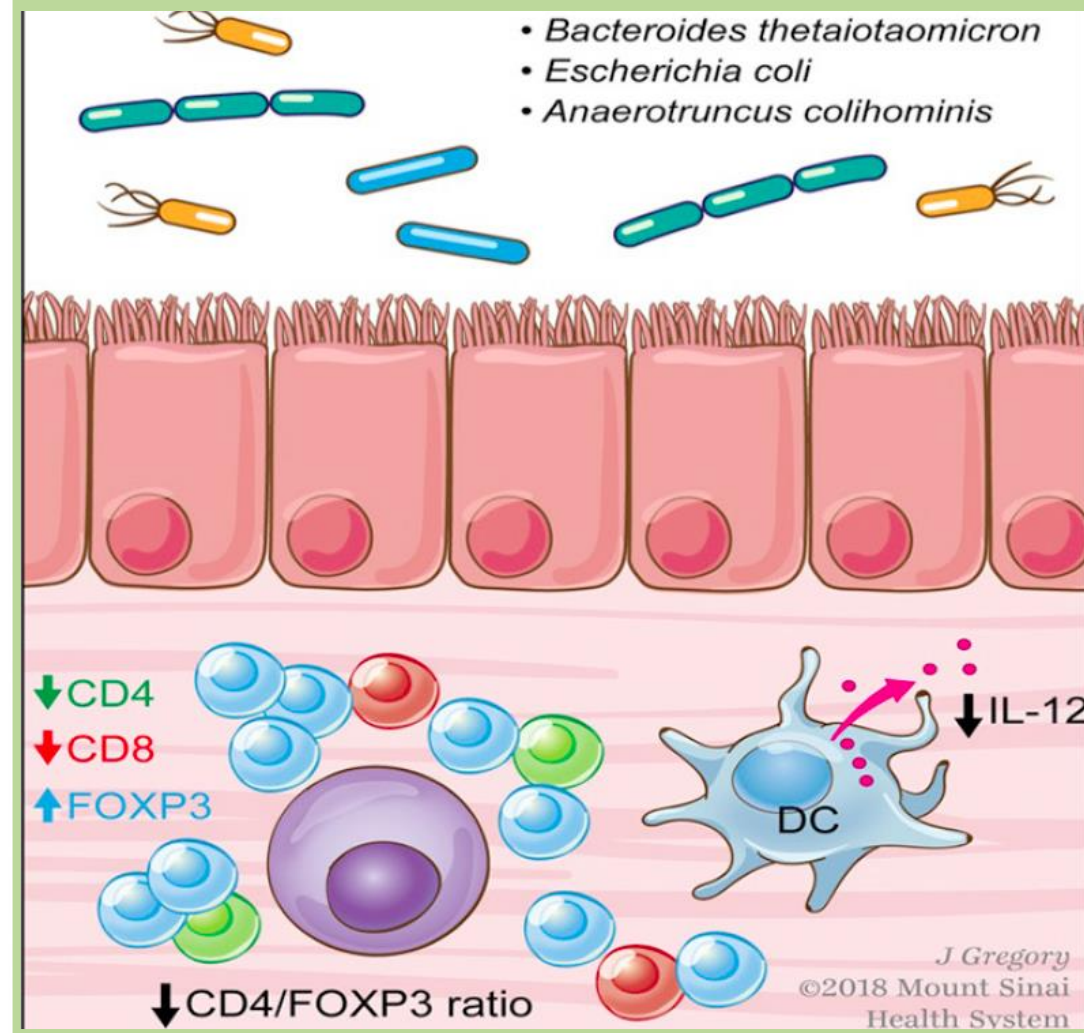
**Le microbiote intestinal module la réponse anti-cancer aux anti PD-1/PDL1.**



## Anti PD 1 Responders



## Anti PD 1 NON Responders



# CONCLUSION

- Ces données suggèrent que **le microbiote intestinal module l'efficacité et la toxicité de l'immunothérapie.**
- Un **microbiote eubiotique** est associé à **une meilleure réponse.**
- Il se pourrait que la manipulation du microbiote améliore **l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie.**
- Cependant, aucune étude n'a démontré l'efficacité et l'inocuité des probiotiques, des prébiotiques et de la transplantation fécale dans cette indication.

# Collaborations



Franck Carbonnel

**Emilie Soularue**

**Lysiane Marthey**

Antoine Racine

**Michael Collins**

Thibaud Vaysse



**Patricia Lepage**

Marion Leclerc

Karine Le Roux

Céline Monot

Stan Mondot



**Caroline Robert**



**Nathalie Chaput-Gras**



Clélia Coutzac

Vahe Asvatourian

Emilie Lanoy

Christina Mateus



**Merci pour votre attention**  
*Des questions ?*