# Immunothérapie et microbiote pour le traitement des tumeurs

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

#### Rôles du CTLA-4 et du PD-1 (Soularue, Gut 2018)



Efficacité des inhibiteurs de checkpoint		Anti CTLA-4	Anti PD-1	Combo
immunitaires en cancérologie	Mélanome	+	++	+++
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 alN. Engl. J. Med. 373, 23–34 (2015) Larkin, J. et al. N. Engl. J. Med. 372, 2006–2017 (2015). Hammers JCO 2017 Antonia Lancet Oncol 2016;17:883-895	Bronchique non à petites cellules	+	+	+
	Rein	+	+	+
	Ovaire	+	+	
	Prostate	+	+	
	Maladie de Hodgkin		+	
	ORL		+	
	Cancers MSI		+	
	Estomac		+	
	Carcinome		+	

hépato cellulaire

+++

IrAE graves des inhibiteurs de checkpoint		Anti CTLA-4	Anti PD-1	Combo
immunitaires en cancérologie	Cutanée	++	++	+++
Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx225	Gastrointestinale	+++	+	++++
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES	Hypophyse	++	0/+	+++
Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis	Thyroïde	+	+	++
treatment and follow-up <sup>†</sup>	Diabète	0/+	++	++
J. B. A. G. Haanen <sup>1</sup> , F. Carbonnel <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 <sup>*</sup>	Rénale	+	+	++
	Hépatique	+	+	++
	Pulmonaire	+	++	+++
	Thyroïde	+	+	++
	Neurologique	+	+	++
	Articulaire	0/+	+	
	Cardiaque	+	+	++

Focus sur les toxicités digestives

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

	Diarrhée	Colite
Anti CTLA-4	30%	8%
Anti PD-1	13%	1%
Combothérapie		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> Nombre médian de selles / 24h [extrêmes]	<b>36</b> 10	<b>92</b> [1-20]
Rectorragies	25	64
Douleur abdominale Dont douleur sévère	<b>32</b> 10	<b>82</b> 31
Amaigrissement % poids de forme [extrêmes]	8	[0-27]
Manifestation extra-intestinales Pyoderma gangrenosum Arthralgies Total	1 4 5	3 13 <b>20</b>
Aphtose buccale	1	3
Atteinte ano-périnéale	4	10
Abcès intra-abdominal	4	10
Perforation colique	5	13

• 8% de colites érythémateuses



• 13% de colites érosives

• 79% de colites ulcérées



• 79% de colites ulcérées



• 79% de colites ulcérées



### **Evolution**



Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 1–7



#### Rôle du microbiome dans la toxicité et l'efficacité des ICI

#### Anti-CTLA4 efficacy NEEDS BACTERIA



#### Anti-CTLA4 efficacy NEEDS BACTERIA



#### Anti-CTLA4 efficacy may need SPECIFIC bacteria



GF tumor-bearing mice treated with anti CTLA-4 and fed with specific bacteria



T cells harvested from spleens of mice exposed to CTLA-4 Ab and restimulated with *Bf* versus *B. distasonis* were infused intravenously in MCA205 tumor-bearing GF mice

Vetizou M,... Zitvogel L Science 2015; 350:1079

## Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy



# Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy



Differences in spontaneous antitumor immunity were eliminated following fecal transfer

### Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy E



Oral administration of *Bifidobacterium* improved efficacy of anti PDL-1

Sivan A,... Gajewski TF, Science 2015; 350:1084

### Hypothèse

# Chez les patients atteints de mélanome, la colite et la réponse anti tumorale à l'ipilimumab est dépendante du microbiote intestinal

#### **GOLD** study



#### 1 – Impact de l'IPI sur le microbiote intestinal



> La composition et la diversité du microbiote ne sont pas modifiés par l'ipilimumab

#### 2 – Le microbiote dans la colite à l'ipilimumab



Les colites à l'Ipilimumab sont associées à une dysbiose

# Similitudes et différences avec la dysbiose associée aux MICI ?

#### Similitudes

- > Diminution de la diversité bactérienne
- > Faibles proportions de Firmicutes (Lachnospiraceae, Ruminococaceae, Clostridium IV, etc...)

#### Différences

- Proteobacteria non impliquées
- Espèces bactériennes différentes (at the OTU level)

#### 3 – Le microbiote prédit la colite ?



 $\triangleright$ 

 High proportions of Bacteroidetes at baseline are associated with colitis protection

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

Dubin K,... Wolchok JD Nature communication 2016;7:10391

Similar findings by Dubin et al.

#### 3 - Le microbiote prédit la colite ?

C 🗖 Colitis 🗖 No_Colitis	OTU	1st relative isolate	Sim.	Phylum	Family
denovo3428 denovo3428 denovo3892 denovo3816 denovo5089	denovo denovo denovo denovo denovo	<ul> <li>592 Prevotella sp BI-42</li> <li>3428 Bacteroides sp ALA Bac</li> <li>892 Bacteroides uniformis JCM 5828T</li> <li>3816 Faecalibacterium prausnitzii A2-165</li> <li>5089 Bacteroides sp Smarlab 3302996</li> <li>1516 Parabacteroides distasonis ICM5825</li> </ul>	0.925 1.000 1.000 1.000 1.000	Bacteroidetes Bacteroidetes Firmicutes Bacteroidetes Bacteroidetes	Prevotellaceae Bacteroidaceae Bacteroidaceae Ruminococcaceae Bacteroidaceae
denovo1516 denovo4666 denovo6023 denovo869 denovo2582 denovo991 denovo6127 denovo4787 denovo5178 denovo3795 -6.0 -4.8 -3.6 -2.4 -1.2 0 1.2 2.4 3.6 4.8 6.	denovo denovo denovo denovo denovo denovo denovo denovo denovo	<ul> <li>Parabacteroides distasonis JCM3825</li> <li>butyrate producing bacterium SS2-1</li> <li>Bacteroides ovatus CIP 103756</li> <li>Clostridiales bacterium CIEAF 026</li> <li>Blautia obeum 1-33</li> <li>Fusicatenibacter saccharivorans TT-111</li> <li>Roseburia inulinivorans type strain A2-194</li> <li>Gemmiger formicilis ATCC 27749 X2-56</li> <li>butyrate producing bacterium L2-21</li> <li>Faecalibacterium prausnitzii L2-6</li> </ul>	0.997 0.973 0.706 1.000 0.831 0.974 1.000 0.992 0.982	Firmicutes Firmicutes Firmicutes Firmicutes Firmicutes Firmicutes Firmicutes Firmicutes Firmicutes Firmicutes	Lachnospiraceae Bacteroidaceae Ruminococcaceae Lachnospiraceae Lachnospiraceae Ruminococcaceae Lachnospiraceae Ruminococcaceae Ruminococcaceae
LDA score (log 10)					

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

#### Entérotypes chez les patients avec mélanome



> 3 enterotypes described in melanoma patients at baseline (Firmicutes/Bacteroides/ Prevotella)



Before ipiimumab treatment:

High Bacteroides  $\rightarrow$  poor benefit to IPI

High Faecalibacterium  $\rightarrow$  long-term benefit to IPI

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

Bacteroides Faecalibacterium Clostridium\_XIVa Gemmiger

0 -

3 espèces bactériennes sont associées au bénéfice à long terme de l'ipilimumab







#### L'activation des lymphocytes T chez les patients du cluster A et B



Le microbiote intestinal module la réponse anti tumorale aux anti PD-1 chez 112 patients avec mélanome (Gopalakrishnan V, ...Wargo J L. Science 2018;359:97)

- L'alpha diversité du microbiome est plus élevée chez les répondeurs (R) que chez les non répondeurs (NR)
- Pas de différence pour le microbiote oral



Le microbiote intestinal module la réponse anti tumorale aux anti PD-1 chez 112 patients avec mélanome (Gopalakrishnan V, ...Wargo J L. Science 2018;359:97)

 Survie sans progression plus longue chez les malades ayant beaucoup de Faecalibacterium



Le microbiote intestinal module la réponse anti tumorale aux anti PD-1 chez 112 patients avec mélanome (Gopalakrishnan V, ...Wargo J L. Science 2018;359:97)

 Survie sans progression plus brève chez les malades ayant beaucoup de Bacteroidales



Le microbiote intestinal module la réponse anti tumorale aux anti PD-1 chez 112 patients avec mélanome (Gopalakrishnan V, ...Wargo J L. Science 2018;359:97)

L'analyse multivariée par modèle de Cox montre que le plus fort prédicteur de la réponse anti tumorale sont l'abondance en Faecalibacterium (HR=2.95; p=0.03) et l'immunothérapie préalable (HR=2.83; p=0.03)



#### Le microbiote intestinal module la réponse anti tumorale aux anti PD1/PDL1 (Routy B, ..., Zitvogel L. Science 2018;359:91)

 Survie globale plus brève chez les patients\* qui ont reçu des antibiotiques
 \*NSCLC (n=140), renal cell cancer (n=67) and

urothelial carcinoma (n=42)



#### Le microbiote intestinal module la réponse anti tumorale aux anti PD1/PDL1 (Routy B, ..., Zitvogel L. Science 2018;359:91)

Surreprésentation de Firmicutes
 classés et inclassés et des genres
 *Akkermansia* and *Alistipes* chez les
 patients avec réponse partielle (PR)
 et maladie stable (SD) vs ceux avec
 maladie progressive (PD)



Akkermansia No Akkermansia

#### High variability – some trends



Helmink et al Nat Medicine 2019

#### Microbiota and cancer immunotherapy: in search of microbial signals

Raad Z Gharaibeh,<sup>1</sup> Christian Jobin<sup>1,2,3</sup>

« Classifiers' performance was enhanced when KEGG orthologues were used (figure 4D–F) with RF on Gopalakrishnan *et al*'s data generating the highest AUC, 0.71 (figure 4D) »



# Facteurs prédictifs de l'efficacité de l'immunothérapie du cancer

- Facteurs liés à la tumeur
  - Expression du PD-L1
  - Charge mutationnelle
  - MSI
  - Autres
- Facteurs liés à l'hôte
  - Infiltrat lymphocytaire péritumoral
  - Microbiote

#### CONCLUSION

- Le microbiome module l'effet anti-tumoral de l'immunothérapie
- Les patients répondeurs aux anti CTLA-4 et aux anti PD-1 ont un microbiote eubiotique
- Ces résultats suggèrent que la manipulation du microbiote pourrait améliorer l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie

# Peut-on modifier le microbiote et avec quel résultat clinique?

- Antibiotiques
- Changer l'alimentation pour changer le microbiote
- Probiotiques
- Cocktail de bactéries
- Transplantation fécale
- Phages

#### A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity



600 | NATURE | VOL 565 | 31 JANUARY 2019

#### A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity



600 | NATURE | VOL 565 | 31 JANUARY 2019

# Peut-on modifier le microbiote et avec quel résultat clinique?

- Antibiotiques
- Changer l'alimentation pour changer le microbiote
- Probiotiques
- Cocktail de bactéries
- Transplantation fécale
- Phages

# Clinical trials with FMT for melanoma

NCT number	Malignar	ncy n	Objective	Interv	vention	Outcome measure(s)	Location
Modulation of th	e gut micro	obiome in cancer and	ancer therapy				
NCT03341143	Melanon	na 20	To study concu use of FMT and pembrolizumat patients with P resistant melar	rrent FMT d therap o in D-1- noma	(donor responder to PD-1 py) with pembrolizumab	ORR, change in T cell composition and function change in innate and adaptive immune subsets	USA
NCT03353402	Melanon	na 40	To study use of in patients with stage IV metas melanoma for immunotherap	FMT FMT tatic immu whom y failed	(colonoscopy and ules) (donor responder to unotherapy)	Incidence of FMT- related adverse events, engraftment, changes in composition of immune cell population and activity	Israel
19 20	Recruiting	Fecal Microbial Transplanta Immunotherapy in Melanoma Fecal Microbiota Transplant Patients	tion in Combination With Patients (MIMic) (FMT) in Melanoma	• Melanoma • Melanoma	<ul> <li>Drug: Fecal Microbial Transplantation</li> <li>Drug: Fecal Microbiota Transplant with Pembrolizumab</li> </ul>	<ul> <li>London Regional Cancer Program London, Ontario, Canada</li> <li>UPMC Hillman Cancer Center Pittsburgh, Pennsylvania, United</li> </ul>	

#### RESEARCH

#### CLINICAL TRIALS

# Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients

Diwakar Davar<sup>1\*</sup>, Amiran K. Dzutsev<sup>2\*</sup>, John A. McCulloch<sup>2</sup>, Richard R Rodrigues<sup>2,3</sup>, Joe-Marc Chauvin<sup>1</sup>, Robert M. Morrison<sup>1</sup>, Richelle N. Deblasio<sup>1</sup>, Carmine Menna<sup>1</sup>, Quanquan Ding<sup>1</sup>, Ornella Pagliano<sup>1</sup>, Bochra Zidi<sup>1</sup>, Shuowen Zhang<sup>1</sup>†, Jonathan H. Badger<sup>2</sup>, Marie Vetizou<sup>2</sup>, Alicia M. Cole<sup>2</sup>, Miriam R Fernandes<sup>2</sup>, Stephanie Prescott<sup>2</sup>, Raquel G. F. Costa<sup>2</sup>, Ascharya K. Balaji<sup>2</sup>, Andrey Morgun<sup>4</sup>, Ivan Vujkovic-Cvijin<sup>5</sup>, Hong Wang<sup>6</sup>, Amir A. Borhani<sup>7</sup>, Marc B. Schwartz<sup>8</sup>, Howard M. Dubner<sup>8</sup>, Scarlett J. Ernst<sup>1</sup>, Amy Rose<sup>1</sup>, Yana G. Najjar<sup>1</sup>, Yasmine Belkaid<sup>5</sup>, John M. Kirkwood<sup>1</sup>, Giorgio Trinchieri<sup>2</sup>‡§, Hassane M. Zarour<sup>1,9</sup>‡§

Davar et al., Science 371, 595–602 (2021) 5 February 2021



#### CLINICAL TRIALS

# Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients

Erez N. Baruch<sup>1,2\*</sup>†, Ilan Youngster<sup>3,4</sup>, Guy Ben-Betzalel<sup>1</sup>, Rona Ortenberg<sup>1</sup>, Adi Lahat<sup>5</sup>, Lior Katz<sup>6</sup>, Katerina Adler<sup>7</sup>, Daniela Dick-Necula<sup>8</sup>, Stephen Raskin<sup>4,9</sup>, Naamah Bloch<sup>10</sup>, Daniil Rotin<sup>8</sup>, Liat Anafi<sup>8</sup>, Camila Avivi<sup>8</sup>, Jenny Melnichenko<sup>1</sup>, Yael Steinberg-Silman<sup>1</sup>, Ronac Mamtani<sup>11</sup>, Hagit Harati<sup>1</sup>, Nethanel Asher<sup>1</sup>, Ronnie Shapira-Frommer<sup>1</sup>, Tal Brosh-Nissimov<sup>12</sup>, Yael Eshet<sup>4,8,13</sup>, Shira Ben-Simon<sup>10</sup>, Oren Ziv<sup>10</sup>, Md Abdul Wadud Khan<sup>14</sup>, Moran Amit<sup>15</sup>, Nadim J. Ajami<sup>14</sup>, Iris Barshack<sup>4,8</sup>, Jacob Schachter<sup>1,4</sup>, Jennifer A. Wargo<sup>14,16</sup>, Omry Koren<sup>10</sup>, Gal Markel<sup>1,2,17\*</sup>‡, Ben Boursi<sup>4,18,19</sup>‡ Baruch et al., Science 371, 602–609 (2021) 5 February 2021

#### Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients

#### Davar et al., Science 371, 595–602 (2021) 5 February 2021



Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients

Davar et al., Science 371, 595–602 (2021) 5 February 2021





Investigateur coordonnateur:

Professeur Franck CARBONNEL

**Responsable scientifique:** 

Pr. Caroline ROBERT

Entité responsable du suivi:

Unité de recherche clinique APHP-Paris-Saclay

Pr. Lamiae GRIMALDI

**Référent DRCI:** 

France GUYOT

**Référent projet URC:** 

Smail BOUAROUR

Attachée de recherche clinique:

Yasmine RAHAL

Laura SABAN

Laboratoire fournisseur du traitement expérimental:

MaaT Pharma

Prospective randomIzed clinical trial assessing the tolerance and clinical benefit of feCAI tranSplantation in patientS with melanOma treated with CTLA-4 and PD1 inhibitors

PICASSO



#### **Collaborations**





Emilie Soularue Lysiane Marthey

Franck Carbonnel

Antoine Racine

Michael Collins Thibaud Vaysse





**Patricia Lepage** 

Marion Leclerc

Karine Le Roux

Céline Monot

Stan Mondot

GUSTAVE ROUSSY

GRAND PARIS

**Caroline Robert** 





#### Nathalie Chaput-Gras



Clélia Coutzac Vahe Asvatourian Emilie Lanoy Christina Mateus

INSTITUT NATIONAL du CANCER GenoScreen

#### Merci

#### Detect

#### Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects by ICI Regimen



#### Wang et al. JAMA Oncology 20<sup>-</sup>