

Microbiote intestinal et cancer

Patrick Hillon

- Professeur émérite de Médecine, Université de Bourgogne.
- Equipe EPICAD, UMR INSERM 1231, Dijon.

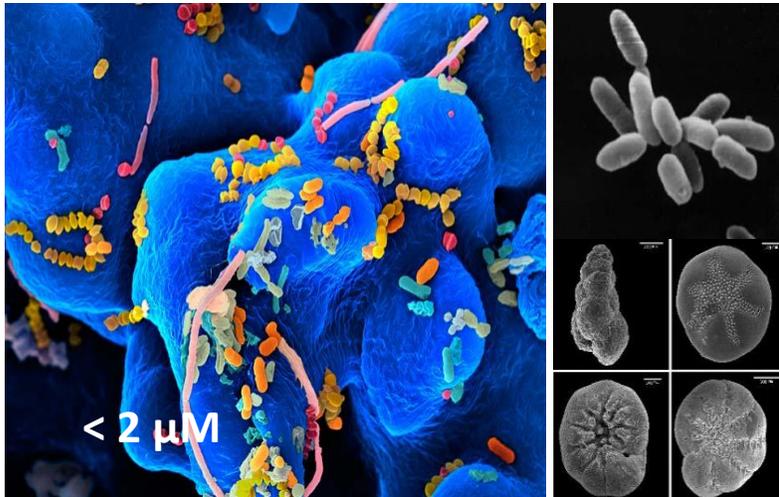
Un film microbien nous isole de l'extérieur

Biote ou **biota** (du grec βίος : vie) = l'ensemble des organismes vivants présents dans un milieu biologique homogène (biotope).

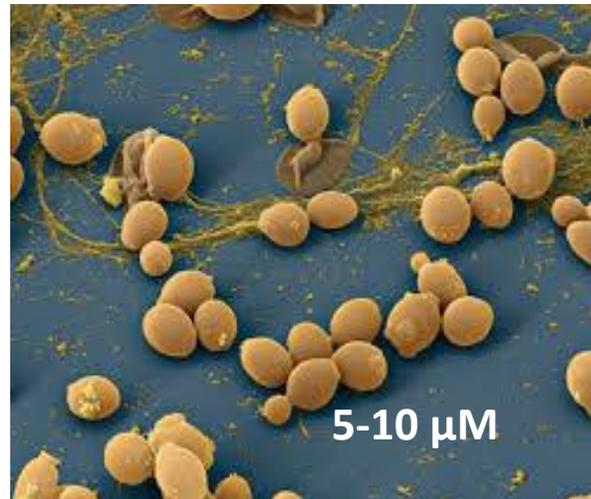
Microbiote intestinal = ensemble des **micro-organismes** vivant dans l'intestin.

Bactéries

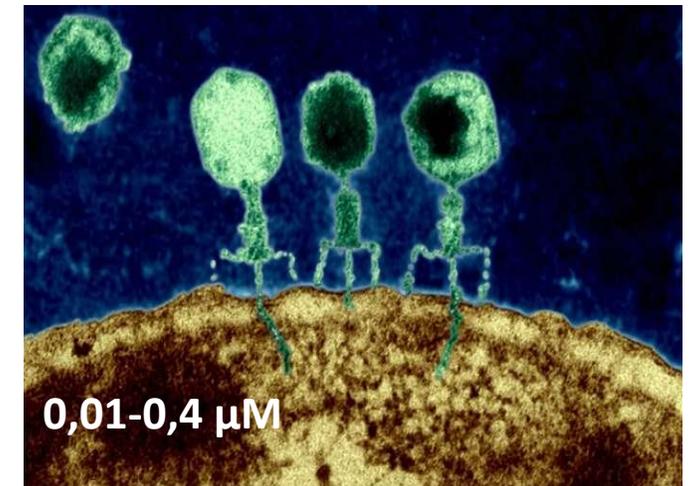
Archées
Protistes



Levures



Virus = bactériophages





Félix d'Herelle (1873-1949)

- **Le microbiote intestinal**
- Microbiote intestinal et états pré-cancéreux
- Microbiote intestinal et cancérogénèse intestinale
- Microbiote intestinal et efficacité des traitements du cancer
- Impact de ces connaissances dans le futur pour les chercheurs et cliniciens impliqués dans la lutte contre le cancer.

Microbiote sain



Destruction flore



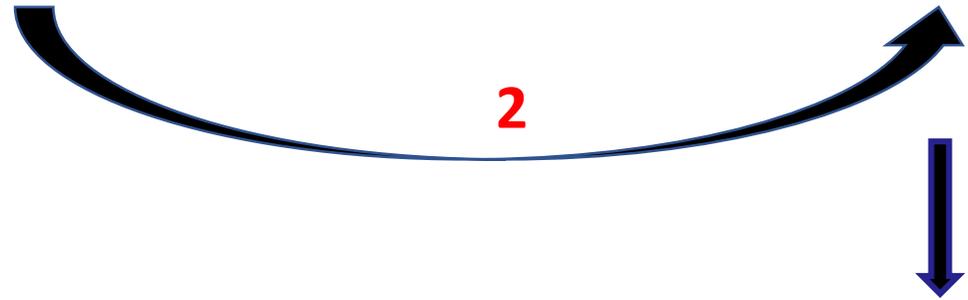
Flore dysbiotique



1

→

2



Les causes de dysbiose

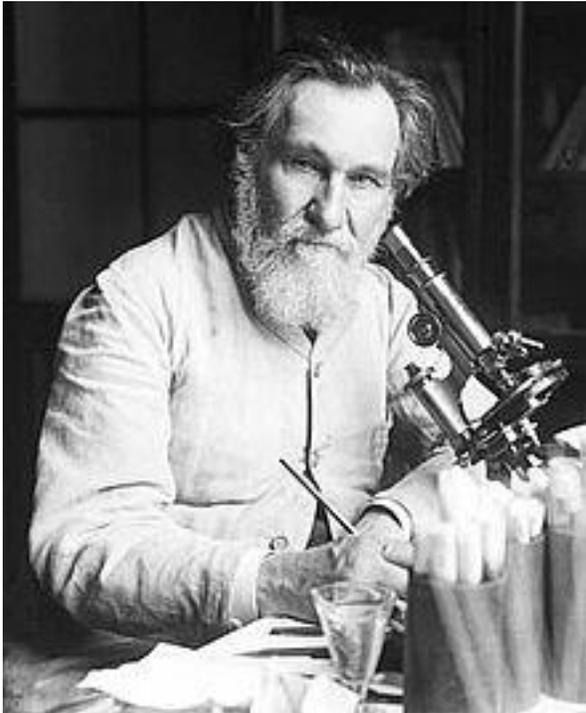
- Infections intestinales¹
- Antibiothérapie¹

Alimentation déséquilibrée²

Excès d'alcool...²

Les dysbioses sont à l'origine de nombreuses maladies

Au 19^{eme} siècle nait le concept **d'auto-intoxication intestinale d'origine microbienne** à l'origine des **mélancolies, dépression** mais également **de l'athérome**



“In effect, we fight microbe with microbe... we shall in time be able to transform the entire intestinal flora from a harmful to an innocuous one. . . the beneficent effect of this transformation must be enormous”.

E. Metchnikoff, 1912

Metchnikoff E : Intestinal poisons and arteriosclerosis. Annales de l'Institut Pasteur 1910.

Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Gut Pathog 2013.

Microbiote sain



Destruction flore¹



Flore dysbiotique²



Les causes de dysbiose

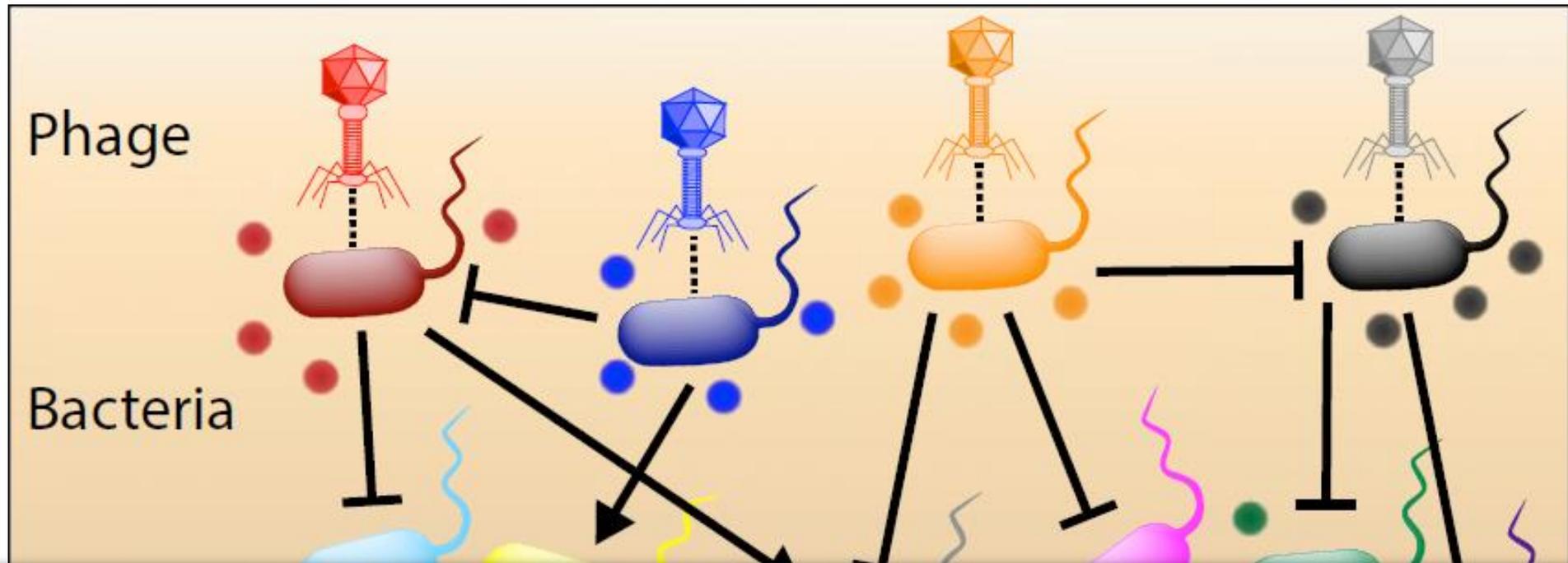
- Infections intestinales¹
- Antibiothérapie¹



L'efficacité de la greffe d'un **filtrat stérile** dans l'éradication de *Clostridium Difficile* suggère que des **composants** ou **métabolites bactériens**, et/ou les **bactériophages** du donneur sont nécessaires et suffisants pour **remodeler la flore du receveur** et éliminer le germe pathogène.



Guérison
Clostridium Difficile



“Unfortunately, virome studies ignore an enormous amount of unknown ‘dark matter’ sequences, leading to incomplete analyses and possibly incorrect conclusions.”

*Beller L & Matthijssens J. Current Opinion in Virology
2019.*

- Le microbiote intestinal
- **Microbiote intestinal et états pré-cancéreux**
- Microbiote intestinal et cancérogénèse intestinale
- Microbiote intestinal et efficacité des traitements du cancer
- Impact de ces connaissances dans le futur pour les chercheurs et cliniciens impliqués dans la lutte contre le cancer.

Obésité abdominale, diabète & cancer

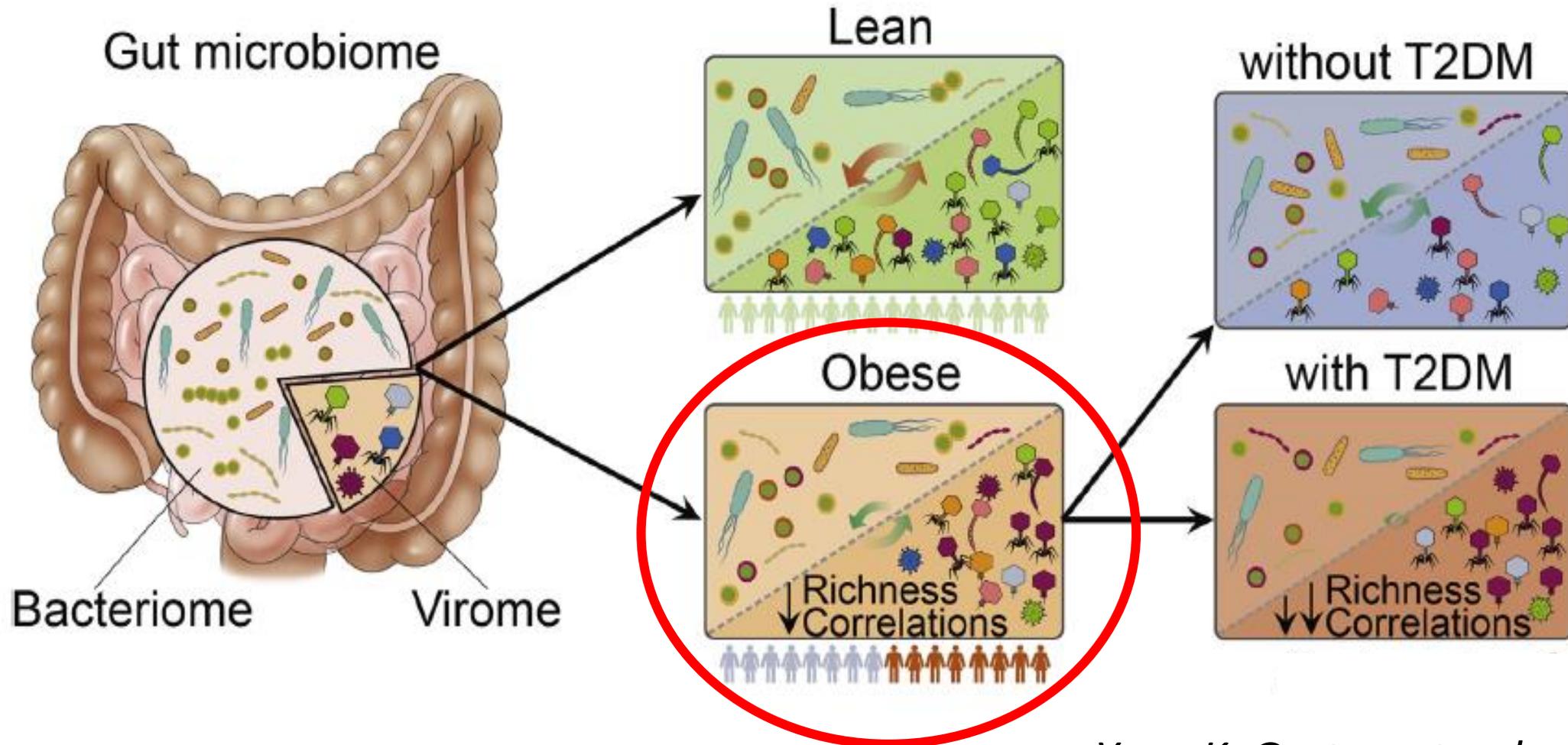
10 ans après chirurgie à visée bariatrique

- *Baisse de 38 % du risque de cancer*
- *Baisse de 20 % de la mortalité*

Sjösgrom L. N Engl J Med 2007

Wolin K Y et al. The Oncologist 2010

Etude cas-témoins chinoise comparant le microbiote intestinal de 128 obèses et de 101 personnes minces originaires de deux régions de Chine





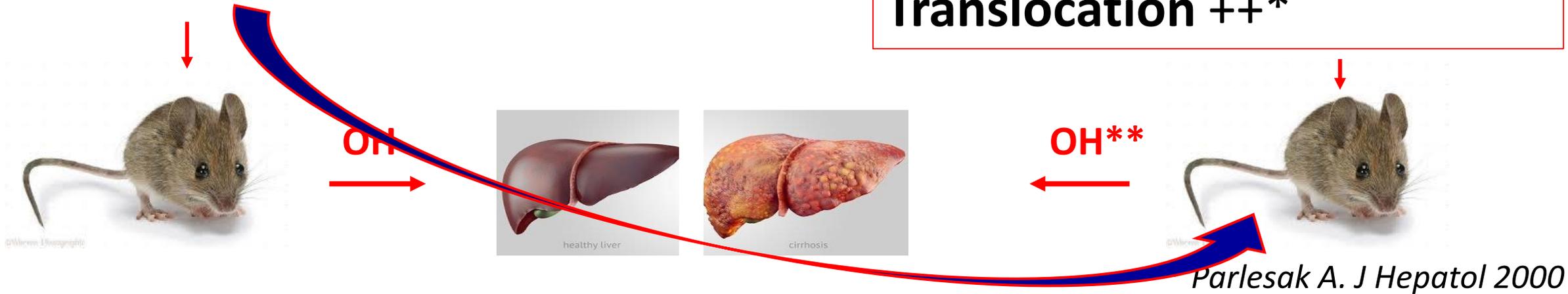
Buveurs excessifs



Hépatite alcoolique

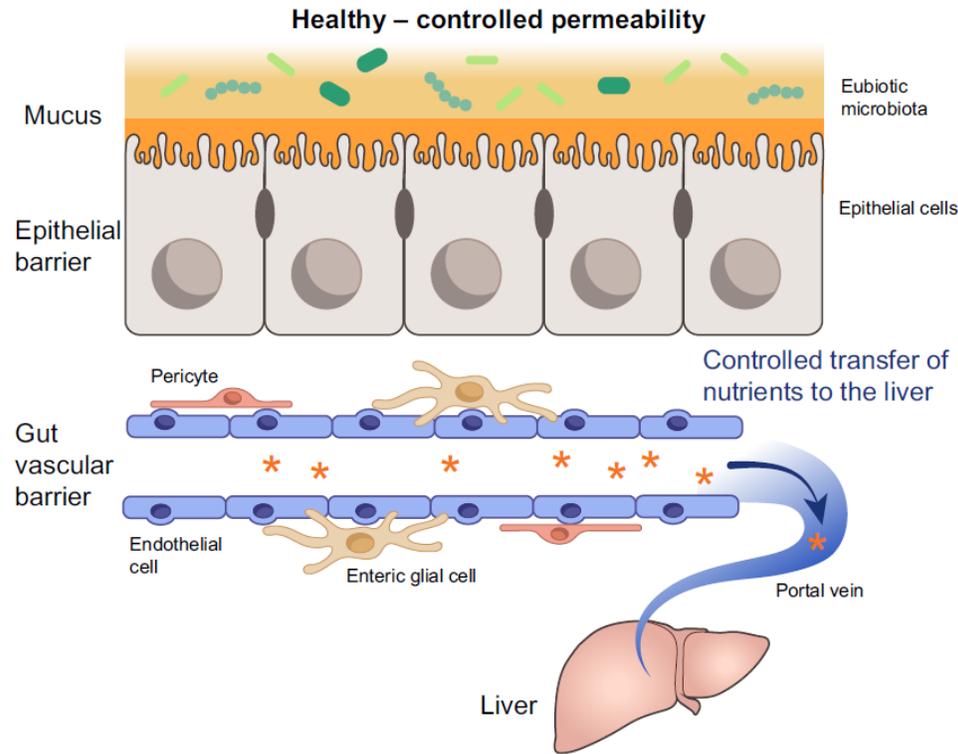
Flore intestinale NON-dysbiotique

**Flore intestinale dysbiotique (déficitaire en bactéroïdes)
Translocation ++***

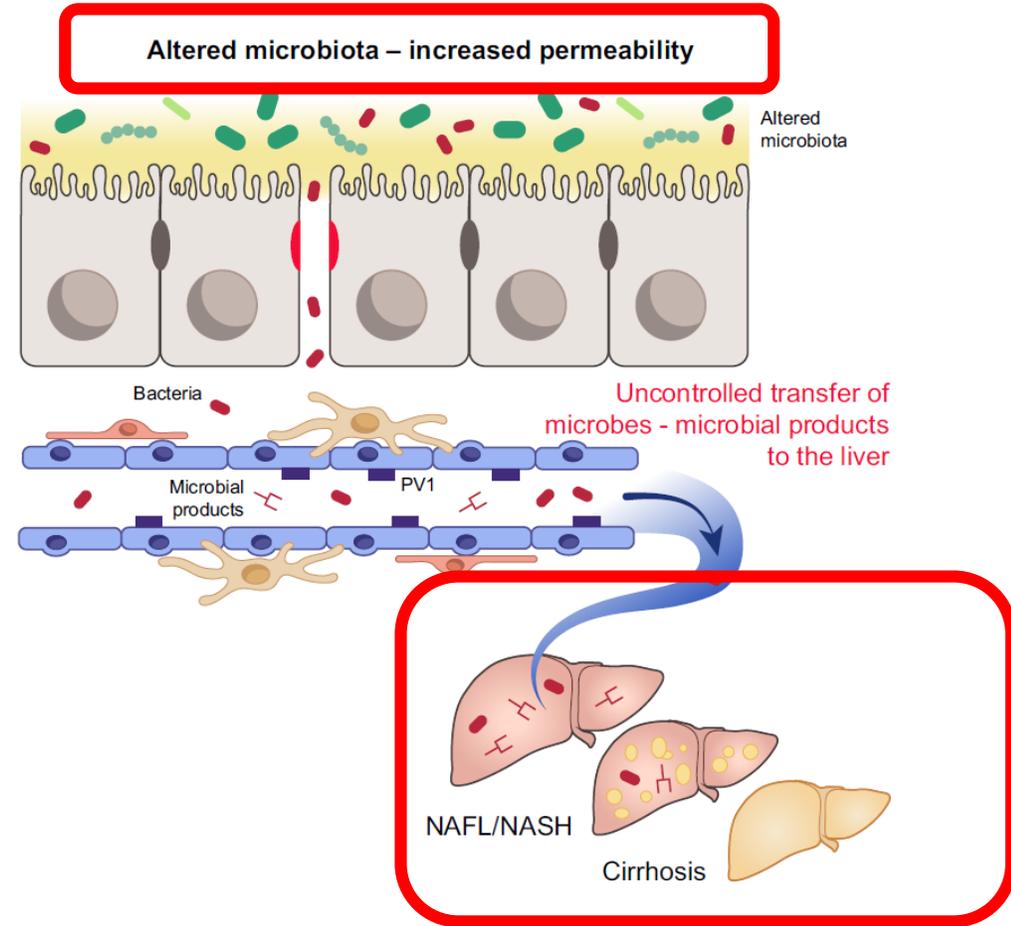


** Llopis M et al. Gut 2017

Stéatohépatite métabolique

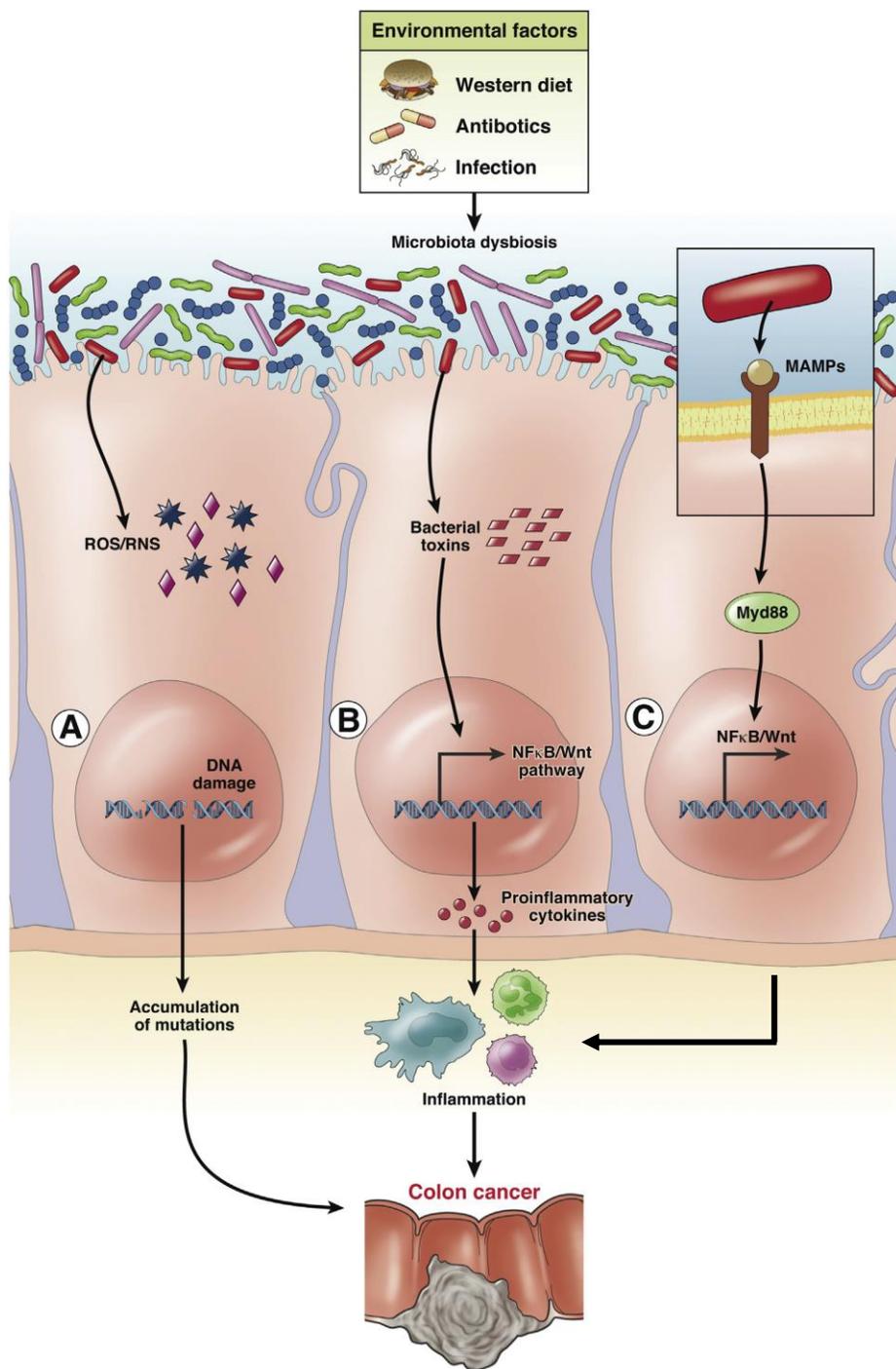


Albillos A. J Hepatol 2019



Mouries J et al. J Hepatol 2019

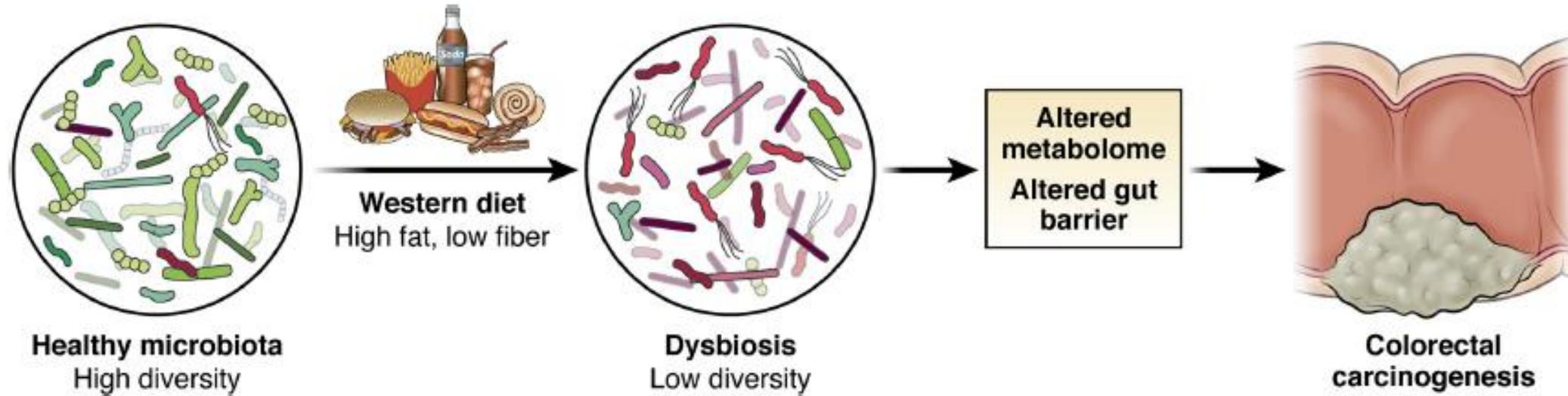
- Le microbiote intestinal
- Microbiote intestinal et états pré-cancéreux
- **Microbiote intestinal et cancérogénèse intestinale**
- Microbiote intestinal et efficacité des traitements du cancer
- Impact de ces connaissances dans le futur pour les chercheurs et cliniciens impliqués dans la lutte contre le cancer.

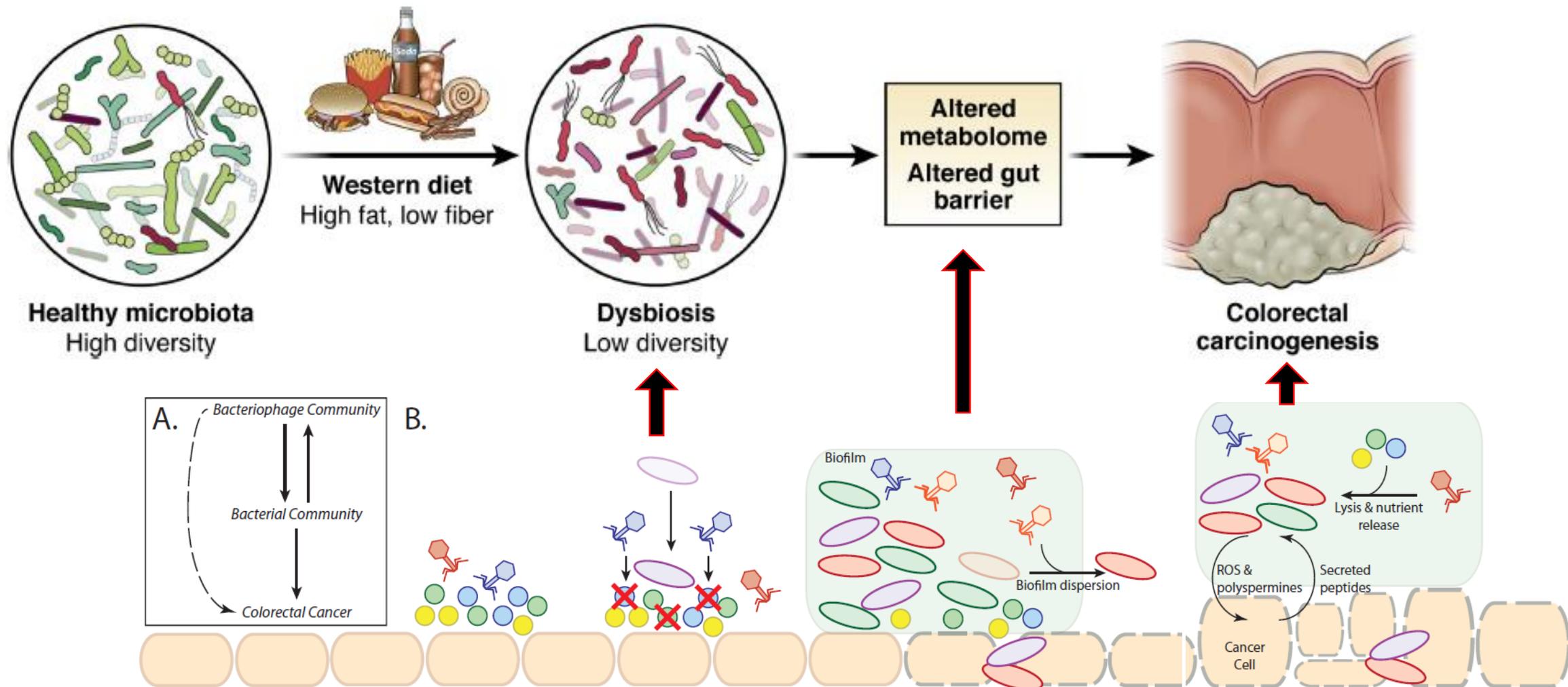


- A. Production bactérienne de **dérivés réactifs de l'oxygène** à l'origine de **lésions de l'ADN**
- B. Production de **substances génotoxiques** ou **activant les gènes prolifératifs**
- C. Création de **complexes microbiens** activant l'immunité innée et induisant un **syndrome inflammatoire**.

Abreu MT & Peek RM. Gastroenterology 2014
Feng Q et al. Nature Com 2015.

Alimentation occidentale, microbiote et cancer colo-rectal

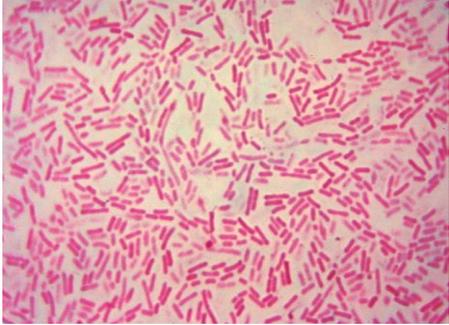




Intervention d'un **réseau de bactériophages** susceptibles de transférer aux bactéries un **pouvoir pathogène**, et une **résistance**, et de modifier leurs **séquences antigéniques**.

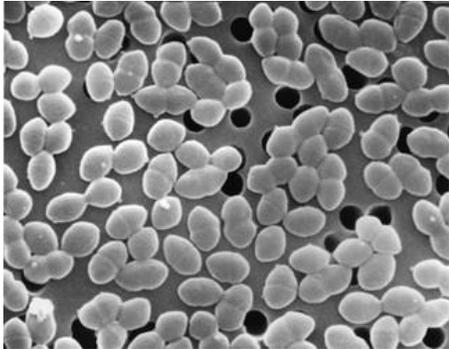
- Le microbiote intestinal
- Microbiote intestinal et états pré-cancéreux
- Microbiote intestinal et cancérogénèse intestinale
- **Microbiote intestinal et efficacité des traitements du cancer**
- Impact de ces connaissances dans le futur pour les chercheurs et cliniciens impliqués dans la lutte contre le cancer.

Traitement du mélanome (ipilimumab)



Bacteroïdes

Faible risque de colite iatrogène



Firmicutes (*Faecalibactérium* genus)

Bonne réponse*, ***haut risque de colite.***

* Survie globale et survie sans récidence

Dubin K et al. Nature Commun, 2016

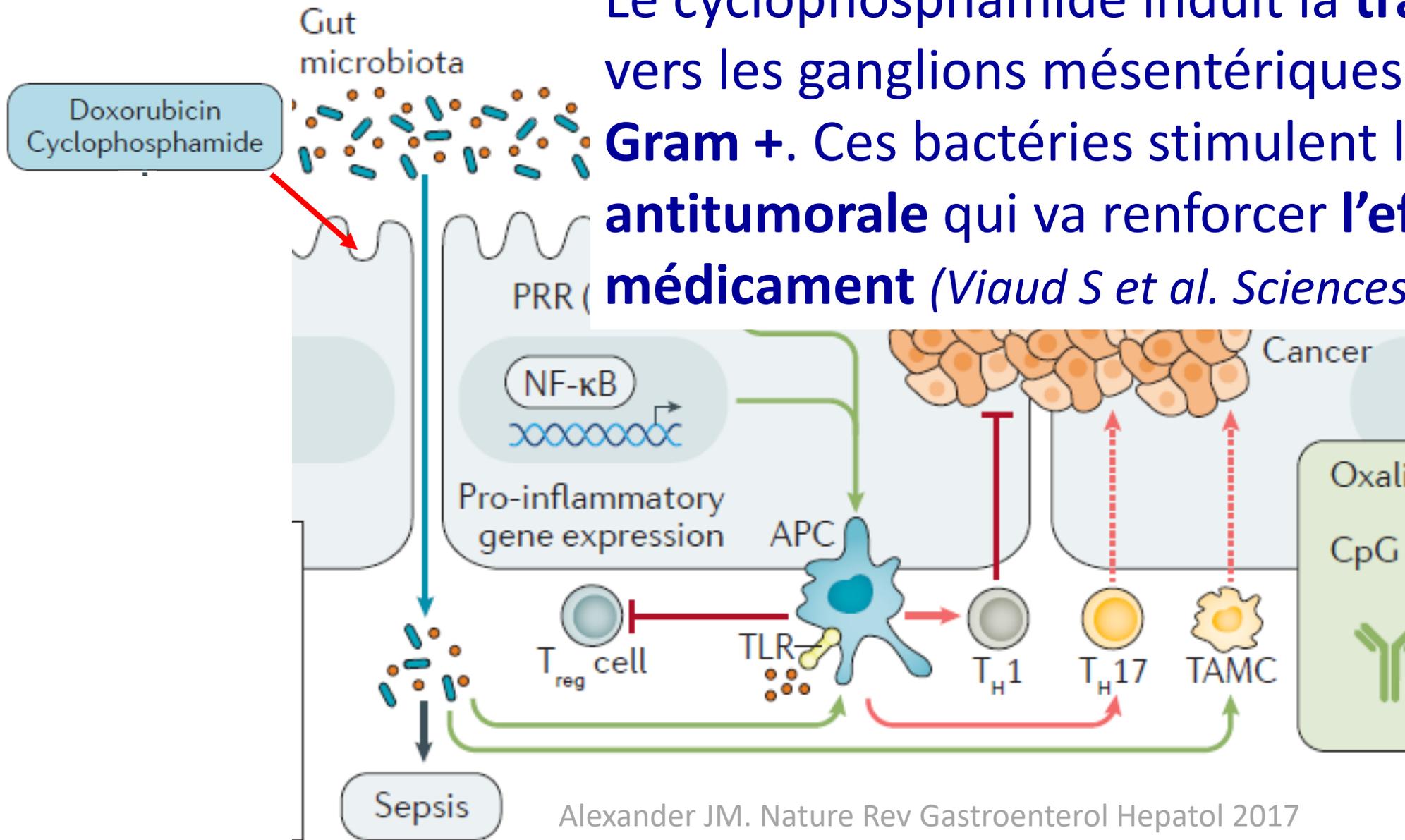
Chaput N et al. Annals of Oncology, 2017

Il est nécessaire de prendre en compte le **système immunitaire** dans le **traitement des cancers**.

Laurence Zitvogel

UMR 1015 research unit “Tumour immunology and immunotherapy of cancer”

Le cyclophosphamide induit la **translocation** vers les ganglions mésentériques de **bactéries Gram +**. Ces bactéries stimulent l'**immunité antitumorale** qui va renforcer l'**efficacité du médicament** (Viaud S et al. Sciences 2013).



Crossreactivity between MHC class I-restricted antigens from cancer cells and an enterococcal bacteriophage.

Expérimentalement **ces bactériophages** amplifient la **réponse immunologique** contre le cancer sous **cyclophosphamide et anti-PD1**

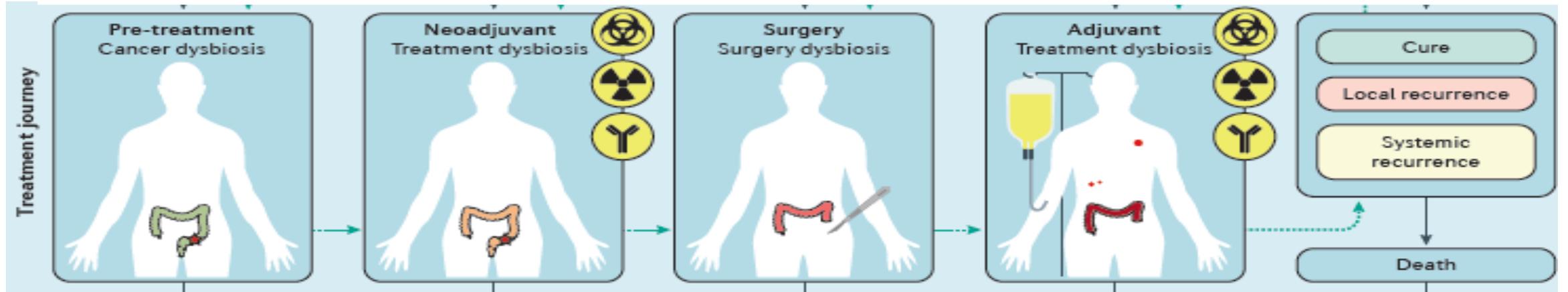


*Enterococcus
Hirae*

**Ce travail ouvre des perspectives majeures dans
l'amélioration de l'efficacité des traitements
immunologiques du cancer**

- Le microbiote intestinal
- Microbiote intestinal et états pré-cancéreux
- Microbiote intestinal et cancérogénèse intestinale
- Microbiote intestinal et efficacité des traitements du cancer
- **Impact de ces connaissances dans le futur pour les chercheurs et cliniciens impliqués dans la lutte contre le cancer.**

Evaluation et correction des anomalies du microbiote à toutes les étapes de la prise en charge



Correction d'éventuelles dysbioses préthérapeutiques ou induites
par les traitements du cancer

Maintien des
fonctions digestives
et de la **qualité de vie**

Prévention du cancer

Prédiction de la **toxicité** et de l'**efficacité** des traitements

Modelage ciblé du microbiote intestinal pour renforcer l'**état général** et améliorer les résultats thérapeutiques

L'optimisation de la prise en charge du cancer reposera dans un proche avenir sur **l'identification** pour chaque malade de ses **particularités** susceptibles d'interférer avec l'évolution de la maladie et la réponse au traitement :

- particularités **génétiques** et **épigénétiques**
- mais également particularités **métaboliques** et **immunologiques** qui sont, nous le savons désormais, étroitement liées à la **composition du microbiote intestinal**.

D'après Laurence Zitvogel

<https://www.fondation-arc.org/47e-prix-fondation-arc-leopold-griffuel-recherche-fondamentale>

**Je vous remercie
de
votre attention**