

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis-
Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

BENSEKOUMA Ilias

Pour l'obtention du diplôme de

Master en Sciences Biologiques

Spécialité: Microbiologie Fondamentale

Thème :

Enterococcus hirae et *Barnesiella intestinihominis*
Et leurs effets de potentialités d'un traitement courant de
chimiothérapie

Déposé en 07/2021

Devant le Jury :

Président	Mme CHOUGRANI Fadela	Prof. U. Mostaganem
Encadreur	M. CHERIGUENE Abderrahim	Prof. U. Mostaganem
Examineurs	M. ZABOURI Younes	MCA .U. Mostaganem

Année universitaire : 2020/2021

Dédicaces

A ma chère mère Mendas Fatiha, une mère est chère pour tout enfant mais pour moi ça l'est plus encore et ça l'est différemment car tu es unique, spéciale, affable et magnifique, tu m'as porté avant le monde et tu me portes encore chaque seconde, tout ce que je serais n'est que les résultats de tes prières. J'aimerais tellement être à leurs hauteurs, merci pour tout très chère et adorable mère.

A mon cher père, Noredine, le pilier sur lequel je me suis lourdement reposée, une source de soutien sans répit, tu as fait confiance à mes choix, tu es content de m'encourager, malgré les aléas tu as cru en moi, je leur dis un père présent, un père au sens propre du terme et plus encore, un père qui a su nous procurer le bonheur.

Ainsi qu'à mes frères : Mohamed Réda et Yassine qui sont des modèles pour moi et sur qui je peux toujours compter en toutes circonstances

Remerciement

Je remercie d'abord le bon Dieu, le tout puissant, de m'avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Aux membres de Jury : De m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon mémoire de Master veuillez trouvez ici l'expression de mon grand respect et mes vifs remerciements.

Au Pr. Chougrani Fadela, Professeure en Sciences Biologiques (notre professeure à l'université d'Abdelhamid Ibn Badis, Département de Biologie)

Au Pr. Cheriguene Abderrahim, Professeur en Sciences Biologiques (notre professeur à l'université d'Abdelhamid Ibn Badis, Département de Biologie)

Ainsi qu'à Mr Zabouri Younes (MCA de l'université d'Abdelhamid Ibn Badis)

Chers maîtres, permettez –moi à travers ce Modeste travail de vous exprimer l'honneur que j'ai eu et la reconnaissance que je vous dois pour avoir accepté de m'encadrer lors de la réalisation de ce mémoire. J'ai pu constater la grande place que vous occupez au sein du Département de Biologie et la grande quantité de travail que vous faites. Veuillez, cher maitres trouver dans ce Modeste travail l'expression de ma haute considération et de mon profond respect.

A la faculté des sciences de la nature et de la vie.

Liste des abréviations :

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

BRCA : Brest Cancer

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated

NaCl : Chlorure de Sodium

pH : Potentiel hydrogène

Cpm/CTX/Cp : Cyclophosphamide

OMB : Oncomicrobiotique

MMAPS : Microbe-associated moléculaire pattern

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

CTL : Lymphocyte T cytotoxique

NOD : Nucleotid-binding Oligomerization Domain proteins

NKT : Natural killer T

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

ATB : Antibiotiques

CD : Cluster of Differentiation

MDSC : Myeloid-derived suppressor cells

LPS : lipopolysaccharides

Liste des figures :

Figure-01 : Planches VI et VII du papyrus Edwin Smith, conservé dans la pièce des livres rares de l'académie de médecine de New York. Les planches montrées ici traitent des traumatismes faciaux. https://fr.wikipedia.org/wiki/Papyrus_Edwin_Smith

Figure-02 : Schéma simplifié de la présence de certaines bactéries en fonction de la rareté. <https://svtlyceedevenue.com/seconde/microorganismes-et-sante/microbiote-humain-et-sante/>

Figure-03 : (marquage rouge par la méthode FISH) et intestin (marquage vert/conversion DAPI). Mise en évidence du positionnement de la flore intestinale commensale pour l'essentiel à distance de la surface épithéliale du fait de la présence de mucus et des molécules antimicrobiennes à qui il sert de matrice. Illustration de l'environnement auquel Lactobacillus est confronté lors de son processus de colonisation et d'établissement. <https://presse.inserm.fr/journee-mondiale-du-microbiome/35499/>

Figure-04 : Schéma simplifié du rôle des bactéries dans l'appareil intestinal. <https://svtlyceedevenue.com/seconde/microorganismes-et-sante/microbiote-humain-et-sante/>

Figure-05 : Flore bactérienne intestinale. <http://www.hydrotherapiegeneve.ch/wp-content/uploads/2016/04/Role-flore-intestinale.pdf>

Figure-06 : Schéma présentant la manière dont les cellules cancéreuse se multiplient afin de former une tumeur. <https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur#:~:text=L'extension%20du%20cancer&text=Stade%201%3A%20la%20tumeur%20est%20de%20la%20tumeur%20d'origine>

Figure-07 : schéma montrant une tumeur envahissant les tissus saint. <https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur#:~:text=L'extension%20du%20cancer&text=Stade%201%3A%20la%20tumeur%20est%20de%20la%20tumeur%20d'origine>

Figure-08 : Statistiques « cercle » des cas (orange) et des décès (violet) causé par le cancer colorectal <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/statistics/?region=on>

Figure-09 : Polypes Cancérigène (tumeurs maligne) du colon https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_colon/sa_5402_colon_chiffres.htm

Figure-10 : Schéma présentant la manière dont les cellules cancéreuses se multiplient afin de former une tumeur. <https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur#:~:text=L'extension%20du%20cancer&text=Stade%201%3A%20la%20tumeur%20est,de%20la%20tumeur%20d'origine.>

Figure-11 : Machine à chimiothérapie appelé pompe PCA « comprendre la chimiothérapie » édité le 2011

Figure-12 : Structure moléculaire du Cyclophosphamide <https://www.alamyimages.fr/photo-image-medicament-de-chimiotherapie-du-cancer-cyclophosphamide-structure-moutarde-a-l-azote-appartient-a-des-agents-alkylants-classe-de-medicaments-contre-le-cancer-59182700.html>

Figure-13 : Représentation moléculaire en 3D du Cyclophosphamide <https://www.alamyimages.fr/photo-image-medicament-de-chimiotherapie-du-cancer-cyclophosphamide-structure-moutarde-a-l-azote-appartient-a-des-agents-alkylants-classe-de-medicaments-contre-le-cancer-59182700.html>

Figure-14 : Observation au microscope électronique de *Barnesiella intestihominis* <https://presse.inserm.fr/en/francais-le-microbiote-intestinal-a-la-rescousse-des-chimiotherapies/25345/>

Figure-15 : *d'Enterococcus hirae*, produite à l'Ultrapole de l'Institut Pasteur. © Chantal Ecobichon / Institut Pasteur <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/efficacite-traitements-contre-cancer-deux-bacteries-notre-microbiote-identifiees>

Figure-16 : Fonctionnement de *Enterococcus hirae* et *Barnesiella intestihominis* <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/anti-cancer-effect-cyclophosphamide-relies-enterococcus-hirae-barnesiella-intestihominis/>

Figure-17 : Effets microbiens sur la prolifération épithéliale, https://www.researchgate.net/figure/Microbial-effects-on-epithelial-proliferation-carcinogenesis-and-cancer-therapy_fig1_327784096

Figure-18 : Composition et concentration (cfu/ml) des espèces bactériennes du microbiote du tractus digestif

Figure-19 : Les principaux effets bénéfiques attribués aux probiotiques <https://www.semanticscholar.org/paper/Recherche-et-caract%C3%A9risation-du-potentiel-antiviral-Kassaa/40f2eaddaae52119fb3ababc1da918a65d41e9b>

Liste des Tableaux

-Tableau 01 : Bactéries présentes dans la flore intestinal

<https://microbiologiemedicale.fr/flore-commensale-du-tube-digestif/>

-Tableau 02 : Nom et classification taxonomique de *Barnesiella intestihominis*

<https://bacdiver.dsmz.de/strain/12519>

-Tableau 03 : Nom et classification taxonomique d'*Enterococcus hirae*

<https://bacdiver.dsmz.de/strain/5316>

-Tableau 04 : Principaux produits issus de la fermentation des bactéries lactiques

https://fr.wikipedia.org/wiki/Bact%C3%A9rie_lactique

-Tableau 05. Pourcentages de survie de quelques bactéries d'origine alimentaire dans l'intestin grêle humain.

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902692/document>

Sommaire

- ❖ Dédicaces
- ❖ Remerciement
- ❖ Liste des abréviations
- ❖ Liste des figures
- ❖ Liste des Tableaux
- ❖ Résumé
- ❖ Introduction

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Revue général

1. - Formation du cancer
 - 1,1 - Évolution du cancer
 - 1,2 - Tumeur bénigne et Tumeur maligne
2. - Historique du cancer
 - 2,1 - Les références les plus tôt au cancer
 - 2,2 - Origine du mot "cancer"
 - 2,2,1 - Entre le 15ème et les XVIIIème siècles
 - 2,2,2 - Le 19ème siècle
 - 2,2,3 Développement de la théorie systémique En 1955
3. Microbiote Intestinal
 - 3,1 - Effet barrière
 - 3,2 - Stimulation du système immunitaire
 - 3,2,1 Les Entérocoques
 - 3,2,2 Les Barnesiella

Chapitre 02 : Bactéries et cancer

1. Microbiotes intestinal et ses fonctionnalités
 - 1,1 La santé du microbiote intestinal du nourrisson
 - 1,2. Rôles de la flore commensale intestinale
- 2. Développement du cancer**
 - 2,1 De la cellule cancéreuse à la tumeur
 - 2,2 Etapes successives de l'évolution d'un cancer
 - 2,2,1 Initiation
 - 2,2,2 Promotion
 - 2,2,3 Propagation
- 3. Le Cancer du côlon (ou cancer colorectal)**

- 3,1 Diagnostic et symptômes du cancer du côlon
- 3,2 Traitement et prévention du cancer du côlon : coloscopie
- 3,3 Tendances pour le cancer colorectal
 - 3,3,1 Cancer colorectal : les traitements progressent
- 4. Qu'est-ce que la chimiothérapie ?
 - 4,1 Voies d'administration de la chimiothérapie
 - 4,2 Les Effets indésirables de la chimiothérapie
 - 4,3,1 Quand propose-t-on la chimiothérapie ?
 - 4,3,2 La chirurgie adjuvant pour réduire les risque de métastase :
 - 4,3,3 Quand les métastases sont-elles susceptible d'apparaître ?
 - 4,4 A quoi sert la surveillance régulière de la chimiothérapie ?
 - 4,5 Préparation de la chimiothérapie
- 5. **La Cyclophosphamide**
 - 5,1 Les bactéries en question
 - 5,2 *Barnesiella intestinihominis*
 - 5,2,1 Morphologie :
 - 5,2,2 Utilisation de métabolites
 - 5,2,3 Activité enzymatique
 - 5,2,4 Isolement, échantillonnage et Informations environnementales
 - 5,2,5 Information sur la sécurité
 - 5,3 *Enterococcus hirae*
 - 5,3,1 Morphologie
 - 5,3,2 Activité enzymatique
 - 5,3,3 Information sur la sécurité

Chapitre 03 : Efficacité en chimiothérapie

- 1. Identification des deux espèces et leurs effets
 - 1,2 Interaction a la cyclophosphamide
- 2. Observation du traitement
 - 2,1 Possibilité à envisager
 - 2,1,1 Médecine personnalisé

Chapitre 04 : Interaction bactéries lactique et cancer

1. Le microbiote intestinal

2. Fonctionnement des bactéries lactiques

2,1 Production de substances antimicrobiennes

2,2 Élimination des bactéries lactiques ingérées

2,2,1 Survie des bactéries lactiques dans la lumière intestinale

2,3 Effet divers des bactéries lactiques dans l'intestin

3. Cancérogenèse

3,1. Prévention du cancer

3,1,1 Stimulation du système immunitaire par les bactéries lactiques

3,1,2 Bactéries lactiques et immunité des muqueuses

❖ **Résultats et discussion**

❖ **Conclusion**

❖ **Références bibliographique**

Résumé

L'efficacité de l'agent immunomodulateur anticancéreux cyclophosphamide (CTX) repose sur les bactéries intestinales. Comment et quelles espèces bactériennes pertinentes sont impliquées dans l'immunosurveillance tumorale, et leur mécanisme d'action ne sont pas clairs.

Ici, nous avons identifié deux espèces bactériennes, *Enterococcus hirae* et *Barnesiella intestinihominis* qui sont impliquées pendant la thérapie CTX. Alors qu'*E. hirae* s'est déplacé de l'intestin grêle vers les organes lymphoïdes secondaires et a augmenté le rapport CD8/Treg intratumoral, *B. intestinihominis* s'est accumulé dans le côlon et a favorisé l'infiltration de cellules $\gamma\delta$ T productrices d'IFN- γ dans les lésions cancéreuses. Le capteur immunitaire, NOD2, a limité l'immunosurveillance du cancer induite par le CTX et la bio-activité de ces microbes.

L'intervention de certaines bactéries lactique pourrait accentuer l'effet de l'immunosurveillance tumorale gérée par le microbiote cependant le pourcentage de dysbiose est à l'heure actuellement importante.

Enfin, *E. hirae* et *B. intestinihominis*, Les réponses immunitaires des cellules Th1 à mémoire spécifique d'*intestinihominis* ont prédit de manière sélective une survie sans progression plus longue chez les patientes atteintes d'un cancer avancé du poumon et de l'ovaire traitées par chimio-immunothérapie, *E. hirae* et *B. intestinihominis* représentent des "oncomicrobiotiques" précieux améliorant l'efficacité du composé immunomodulateur alkylant le plus courant.

Mots clés : Cancer, Dysbiose, chimiothérapie, greffe, immune., cyclophosphamide , *Barnesiella intestinihominis* , *Enterococcus hirae*

Abstract

The efficacy of the anticancer immunomodulatory agent cyclophosphamide (CTX) is based on the bacteria in the intestines. How and which relevant bacterial species are involved in tumor immunosurveillance, and their mechanism of action is unclear.

Here we have identified two bacterial species, *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* which are involved during CTX therapy while *E. hirae* moved from the small intestine to secondary lymphoid organs and increased the intratumoral CD8 / Treg ratio, *B. intestinihominis* accumulated in the colon and promoted infiltration of IFN- γ -producing $\gamma\delta$ T cells in cancerous lesions. The immune sensor, NOD2, limited the immunosurveillance of cancer induced by CTX and the bioactivity of these microbes

The intervention of certain lactic acid bacteria could accentuate the effect of tumor immunosurveillance managed by the microbiota, however the percentage of dysbiosis is currently high.

Finally, *E. hirae* and *B. intestinihominis*, Immune responses of *intestinihominis*-specific memory Th1 cells selectively predicted longer progression-free survival in patients with advanced lung and ovarian cancer treated. By chemoimmunotherapy, *E. hirae* and *B. intestinihominis* represent valuable "oncomicrobiotics" enhancing the efficacy of the most common alkylating immunomodulatory compound.

ملخص

تعتمد فعالية عامل تعديل المناعة سيكلوفوسفاميد CTX المضاد للسرطان على البكتيريا المعوية. كيف وما هي الأنواع البكتيرية ذات الصلة التي تشارك في التردد المناعي للورم ، وآلية عملها غير واضحة .

هنا حددنا نوعين من البكتيريا "انتروكوكيس اراء" و " بارنيسيل انتيستيني امنيس" ، اللذان يشاركان أثناء العلاج CTX لذلك انتقلت "انتروكوكيس اراء" من الأمعاء الدقيقة إلى الأعضاء الليمفاوية الثانوية وزادت النسبة CD-8/Treg داخل الورم ، وتراكتت " بارنيسيل انتيستيني امنيس" في القولون وعززت تسلل الخلايا T المنتجة IFN إلى الآفات السرطانية. جهاز الاستشعار المناعي NOD2 ، يحد من التردد المناعي للسرطان الناجم عن CTX النشاط الحيوي لهذه الميكروبات .

يمكن أن يؤدي تدخل بعض بكتيريا حمض اللاكتيك إلى زيادة تأثير المراقبة المناعية للورم التي تديرها الميكروبيوتا ، إلا أن نسبة دسباقتريوز مرتفعة حاليًا .

أخيرًا "انتروكوكيس اراء" و " بارنيسيل انتيستيني امنيس" ، تنبأت الاستجابات المناعية لخلايا ذاكرة Th1 محددة بشكل انتقائي ببقاء أطول وخالي من التقدم في المرضى الذين يعانون من سرطان الرئة والمبيض المتقدم المعالجين بالعلاج المناعي الكيميائي "انتروكوكيس اراء" و " بارنيسيل انتيستيني امنيس" ، وتمثل معززات قيمة ..ب"انكوميكروبيوتيك" تعزيز فعالية مركب الأكللة المعدلة للمناعة الأكثر شيوعًا

Introduction :

Rétrospective de ce qu'est un cancer ;

D'où vient le mot cancer ?

Le mot cancer tire son origine du mot latin homonyme qui signifie crabe. C'est Hippocrate (460-377 avant J-C) qui, le premier, compare le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. La tumeur est en effet centrée par une formation arrondie entourée de prolongements en rayons semblables aux pattes d'un crabe. Cette comparaison est reprise ultérieurement par Galien (131-201 après J-C) qui écrit un traité des tumeurs et décrit avec beaucoup de précision le cancer du sein

Un Cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique (anomalies cytogénétiques), d'une cellule initialement normale, engendrant une multiplication anarchique de cellules.

Le cancer responsable du plus grand nombre de décès chez l'homme reste le cancer du poumon (23 000). Viennent ensuite les cancers colorectal et de la prostate (respectivement 9 000 et 8 000).

Chez la femme, trois cancers sont responsables du plus grand nombre de décès par cancer : sein (12 000), poumon (10 000) et colorectal (8 000).

L'évolution de la mortalité (taux standardisé) par cancer entre 1990 et 2018 est marquée par une diminution dans les deux sexes, plus prononcée chez les hommes.

Dans le monde, en 2018 [IARC 2018], on estime :

- A 18 1 millions le nombre de nouveaux cas et 9 6 millions le nombre de décès par cancer
- Qu'1 homme sur 8 et 1 femme sur 11 meurt de cette maladie.
- Qu'1 homme sur 5 et 1 femme sur 6 développera un cancer au cours de leur vie

Les cancers de la prostate, du poumon et colorectal représentent environ 43% de tous les cancers diagnostiqués chez les hommes en 2020. Pour les femmes, les trois cancers les plus courants sont le sein, le poumon et le cancer colorectal, et ils représenteront environ 50% de tous les nouveaux cancers. Diagnostics de cancer chez les femmes en 2020.

Ce modeste travail théorique aura pour but de mettre en lumière certaines bactéries de la flore intestinal « microbiote » que sont *Enterococcus hirae* et *Barnesiella intestinhominis* qui potentialisent l'effet d'un traitement de chimiothérapie.

CHAPITRE 1

Revue générale

Chapitre 1 : Revue générale

1. - Formation du cancer :

La transformation cellulaire tumorale se traduit notamment par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, des anomalies de la réparation de l'ADN. Les cancers sont alors classés selon le type de la cellule dans laquelle s'est produite la première transformation (lymphomes, carcinomes, sarcomes) ; cette première cellule maligne s'étant ensuite divisée, formant la tumeur primaire constituée de cellules clonales.

1,1 - Évolution du cancer :

Certaines tumeurs primaires peuvent progresser vers un envahissement plus global de l'organisme par échappement de cellules tumorales issues de cette tumeur primaire : on parle alors de métastase.

Quand on parle de tumeurs on pense le plus souvent à un cancer mais il n'en ait pas forcément le cas,

1,2 - Tumeur bénigne et Tumeur maligne

Une tumeur peut être bénigne ou maligne. Dans le premier cas, la production cellulaire excessive reste limitée et localisée. Généralement, la tumeur bénigne cède facilement à un traitement local. Dans le cas des tumeurs malignes, en revanche, la production cellulaire excessive devient anarchique et incontrôlée. Les cellules anormales infiltrer les tissus adjacents ou essaient dans l'organisme en utilisant les vaisseaux sanguins ou lymphatiques pour former des tumeurs à distance appelées métastases. Dans la plupart des cancers, la dissémination des cellules cancéreuses se produit d'abord par voie lymphatique et les premières métastases se localisent dans les ganglions lymphatiques voisins de l'organe atteint. On parle alors de métastases ganglionnaires ou d'adénopathies métastatiques régionales. La dissémination des cellules cancéreuses par voie sanguine est généralement plus tardive et peut conduire à la formation de métastases dans des organes distants du site d'origine comme le foie, les poumons ou les os. On parle alors de métastases viscérales ou de cancers secondaires. (1)

2. - Historique du cancer

Le Cancer est connu chez l'humanité depuis les époques antiques. On l'a mentionné dans presque chaque période de l'histoire.

2,1. - Les références les plus tôt au cancer

Une partie de la preuve du cancer la plus tôt est trouvé parmi des tumeurs osseuses fossilisées dans les momies humaines en Egypte antique, et des références à la même chose ont été trouvées en manuscrits antiques. La destruction osseuse de crâne comme vue dans le cancer de la tête et du col a été trouvée, aussi.

Chapitre 1 : Revue générale

Bien que le cancer de mot n'ait pas été employé, la description la plus ancienne de la maladie remonte à environ 1500 av. J.-C en Egypte. Elle est appelée le papyrus d'Edwin Smith et est une copie d'une partie d'un manuel égyptien antique sur la chirurgie de traumatisme. Elle décrit 8 cas des tumeurs ou ulcères du sein qui ont été traités par cautérisation.



Figure 01 : Planches vi et vii du papyrus Edwin Smith, conservé dans la pièce des livres rares de l'académie de médecine de New York. Les planches montrées ici traitent des traumatismes faciaux

2,2 - Origine du mot "cancer" :

La maladie était d'abord appelé cancer par le médecin grec Hippocrate (460-370 BC). Il est considéré comme le « père de la médecine occidentale. » Hippocrate avait l'habitude les appelées karkinos (« écrevisse ou crabe ») pour décrire des formations de tumeurs, La description était des noms d'après le crabe parce que les projections de propagation comme une pince ou les pattes d'un crabe d'un cancer appelé pour s'occuper de la forme d'un crabe.

Un médecin romain du nom de Celsus (28-50 BC) a traduit la définition grecque du cancer, le mot latin pour le crabe. C'était Galen (130-200 AD), un autre médecin romain, qui avait l'habitude de les appelés oncos (du grec pour dire gonflement) pour décrire des tumeurs. Oncos est le radical pour l'oncologie ou l'étude des cancers.

2,2,1 - Entre le 15ème et les XVIIIème siècles

Pendant le début de XVème siècle les scientifiques ont développé une compréhension plus grande du fonctionnement du corps humain et des procédés de la maladie.

Chapitre 1 : Revue générale

Les autopsies, faites par Harvey (1628), ont mené à une compréhension de la circulation du sang par le cœur et corps.

En 1680, le médecin Français Franciscus Sylvius dit Franciscus de le Boë a commencé à contester la théorie humorale de cancer. Il a proposé qu'elle soit venue d'un procédé chimique des liquides lymphatiques transformés d'acide à âcre.

En 1730, le médecin Claude-Deshais Gendron de Paris a également rejeté la théorie systémique de Galen et a indiqué que le cancer s'est développé quand le nerf et le tissu glandulaire se sont mélangés aux récipients de lymphe.

En 1757, Henri Le Dran, un médecin Français a proposé que l'ablation chirurgicale de la tumeur puisse aider à traiter le cancer, tant que des ganglions lymphatiques infectés ont été retirés.

Giovanni Morgagni de Padoue a en 1761 régularisé des autopsies pour trouver la cause des maladies. Ceci a jeté les fondements aussi bien pour l'étude du cancer.

C'était le chirurgien écossais John Hunter (1728–1793) qui a proposé que quelques cancers pourraient être guéris par la chirurgie. C'était presque un siècle plus tard que le développement de l'anesthésie a incité la chirurgie régulière pour les cancers « mobiles » qui ne s'étaient pas écartés à d'autres organes.

2,2,2 - Le 19ème siècle

Rudolf Virchow, souvent appelé le fondateur de la pathologie cellulaire, a fondé la base pour l'étude pathologique des cancers sous le microscope. Virchow a marqué la pathologie microscopique avec la maladie.

2,2,3 Développement de la théorie systémique En 1955

George Crile a proposé que le cancer n'ait pas été localisé mais plutôt est écarté dans tout le fuselage. Bernard Fisher a également proposé la capacité du cancer pour métastaser. En 1976, Fisher a publié des résultats utilisant une chirurgie du sein plus simple suivie de la radiothérapie ou de la chimiothérapie. Il a noté que c'étaient plus pertinents que la mastectomie radicale. Puis très vite, on a observé, le développement des traitements nouveaux pour le cancer du sein comprenant des traitements hormonaux, des cabinets de consultation et des traitements biologiques. La Mammographie a été également développée pour le dépistage précoce des cancers. Les Scientifiques ont alors isolé les gènes qui entraînent le cancer du sein : BRCA1, BRCA2 et ATM (5)

3. Microbiote Intestinal

Notre tube digestif abrite pas moins de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes, soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps. Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre microbiote intestinal (ou flore intestinale). Qui se trouvent dans le tube digestif des animaux. Il ne s'agit pas uniquement de

Chapitre 1 : Revue générale

bactéries intestinales, mais également de celles de l'estomac. Son rôle est de mieux en mieux connu et les chercheurs tentent aujourd'hui de comprendre les liens entre les déséquilibres du microbiote et certaines pathologies, en particulier les maladies auto-immunes et inflammatoires.

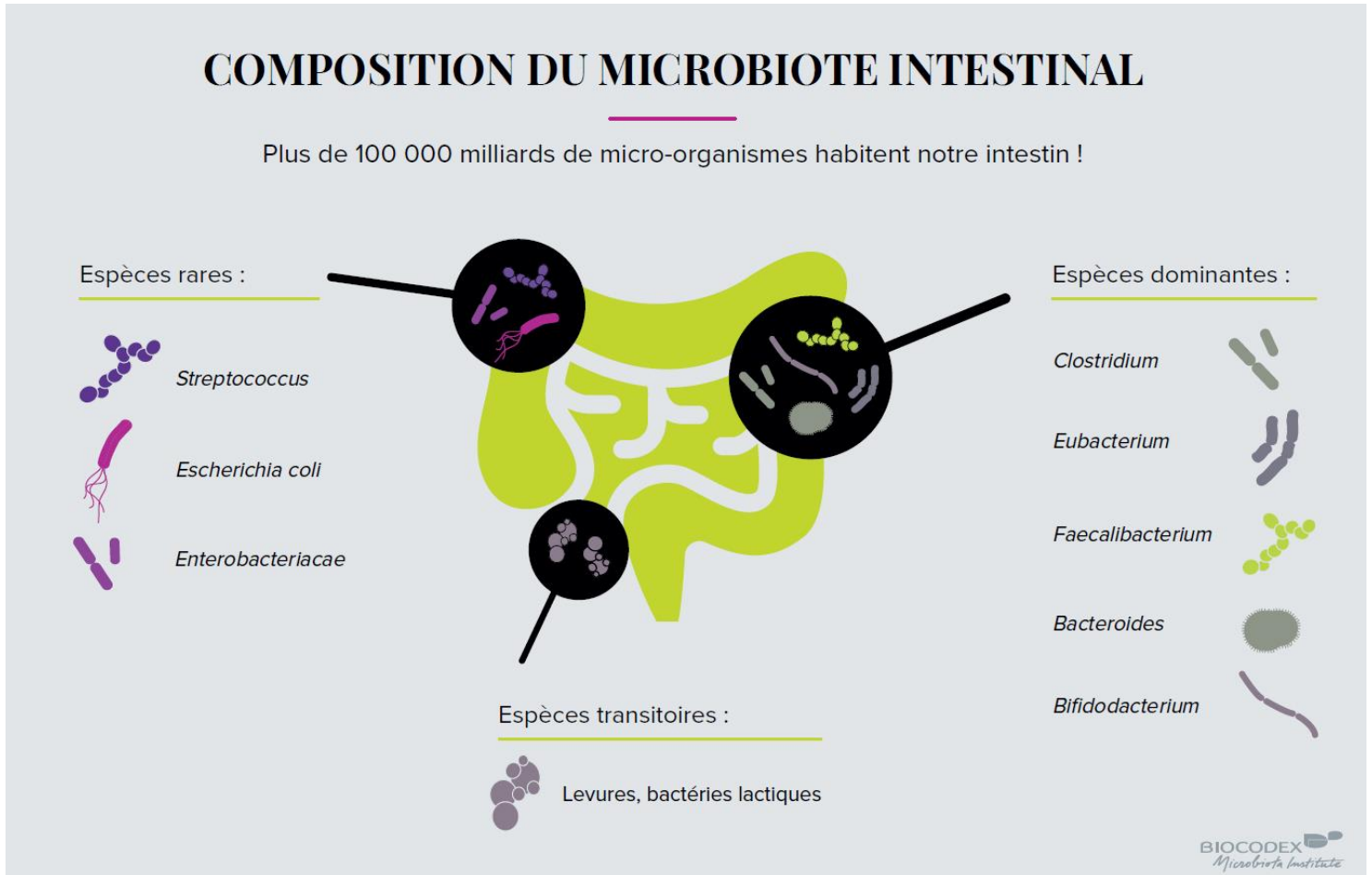


Figure 02 : Schéma simplifié de la présence de certaines bactéries en fonction de la rareté

Le microbiote intestinal est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon – l'acidité gastrique rendant la paroi de l'estomac quasi stérile. Il est réparti entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur que forme le mucus intestinal sur sa paroi intérieure (l'épithélium intestinal).

La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plus d'un siècle et on a vite présumé qu'il existait une véritable symbiose entre notre organisme et cette flore. Mais, jusque récemment, les moyens techniques permettant d'étudier les détails de cette interaction étaient limités : seule une minorité d'espèces bactériennes du microbiote pouvait être cultivée *in vitro*. La mise au point des techniques de séquençage haut débit du matériel génétique ont donné un nouvel élan à cette recherche et il existe aujourd'hui un réel engouement de la recherche pour décrire la nature des interactions hôte-microbiote, celles des micro-organismes entre eux, et leur incidence en matière de santé.

Chapitre 1 : Revue générale

Ainsi, le rôle du microbiote intestinal est de mieux en mieux connu. On sait désormais qu'il joue un rôle dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique. En conséquence, la Dysbiose, c'est-à-dire l'altération qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale, est une piste sérieuse pour comprendre l'origine de certaines maladies, notamment celles sous-tendues par des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires. Cette thématique est devenue centrale pour la recherche biologique et médicale.

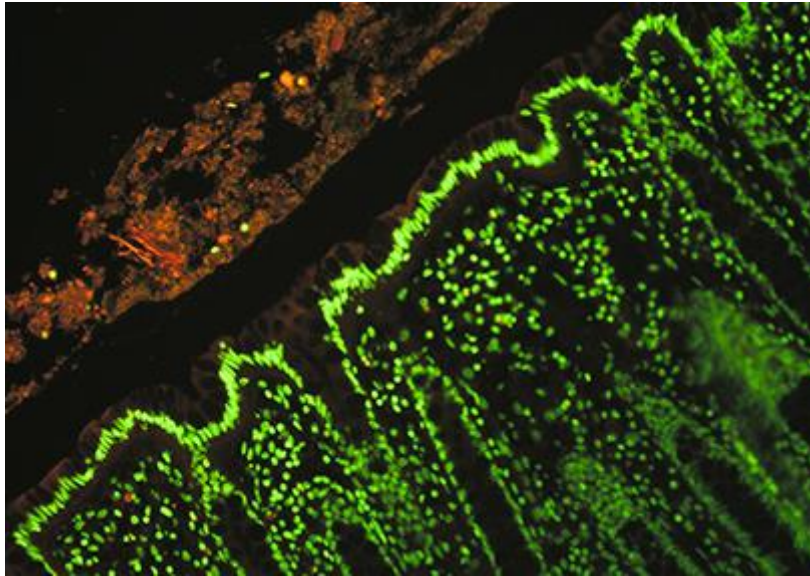


Figure 03 : (marquage rouge par la méthode FISH) et intestin (marquage vert/conversion DAPI). Mise en évidence du positionnement de la flore intestinale commensale pour l'essentiel à distance de la surface épithéliale du fait de la présence de mucus et des molécules antimicrobiennes à qui il sert de matrice. Illustration de l'environnement auquel *Lactobacillus* est confronté lors de son processus de colonisation et d'établissement

A l'instar de l'empreinte digitale, le microbiote intestinal est propre à chaque individu : il est unique sur le plan qualitatif et quantitatif. Parmi les 160 espèces de bactéries que comporte en moyenne le microbiote d'un individu sain, une moitié est communément retrouvée d'un individu à l'autre. Il existerait d'ailleurs un socle commun de 15 à 20 espèces en charge des fonctions essentielles du microbiote. Bien que cela soit discuté, il semble que l'on puisse distinguer des groupes homogènes de population, selon la nature des espèces qui prédominent dans leur microbiote : on distingue trois groupes – ou entérotypes – principaux : bacteroides, prevotella et clostridiales.

3,1 - Effet barrière :

Votre intestin est confronté à un défi important : tolérer les bactéries du microbiote, bénéfiques, tout en s'opposant efficacement à la colonisation des bactéries dangereuses, dites pathogènes. Le microbiote participe à cette fonction de barrière. Les « bonnes » bactéries du microbiote luttent directement contre les pathogènes par compétition pour les mêmes nutriments. Par ailleurs, certaines libèrent des molécules antimicrobiennes contre les

Chapitre 1 : Revue générale

germes pathogènes. Enfin, d'autres stimulent la production de mucus pour protéger les cellules intestinales des agressions et éviter les effets délétères sur votre organisme.

3,2 - Stimulation du système immunitaire :

Les bactéries de la flore intestinale interviennent dans la maturation et l'activation des cellules du système immunitaire intestinal qui vous protège contre les agressions d'agents pathogènes tels que les bactéries ou les virus. En effet, l'intestin représente le premier réservoir de cellules immunitaires de l'organisme. De son côté, le système immunitaire influence le microbiote dans sa composition et sa diversité.

Les virus bactériens (qui infectent les bactéries) sont aussi très nombreux au sein du microbiote. Ils peuvent modifier le patrimoine génétique des bactéries intestinales ou son expression. Ainsi, le *virome* constitue sans doute une autre pièce dans le puzzle de la physiopathologie propre à la flore intestinale, tout comme le microbiote fongique qui regroupe levures et champignons. Autant de sujets d'étude à explorer.

Le Microbiote peut être considéré comme un organe fonctionnel du corps humain. Il est en étroite interaction avec votre intestin et joue différents rôles majeurs. Un microbiote sain met en place un véritable partenariat, une symbiose, avec votre intestin et assure des fonctions aussi bien locales que systémiques, c'est-à-dire à l'échelle de tout votre corps.

LE RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL

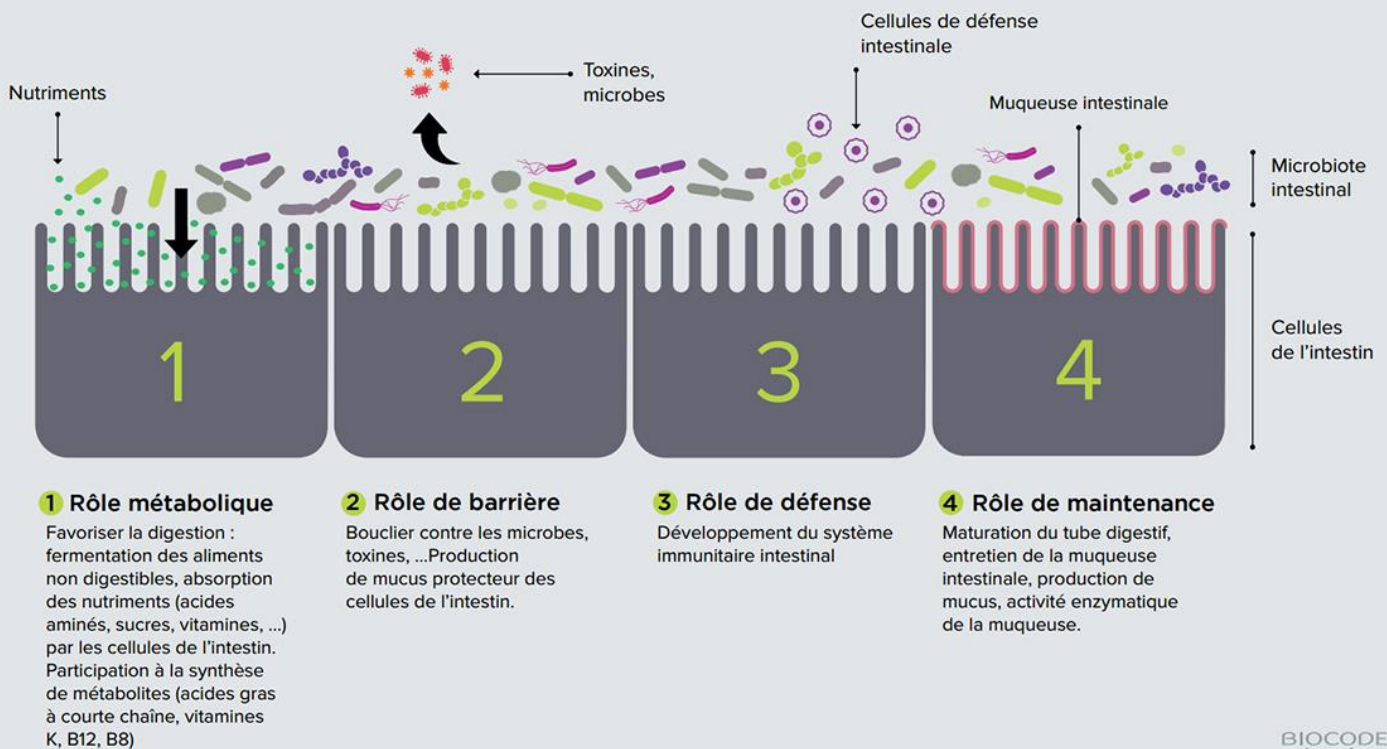


Figure 04 : Schéma simplifié du rôle des bactéries dans l'appareil intestinal

3,2,1 Les Entérocoques : (4)

Les entérocoques sont des bactéries anaérobies facultatives à Gram positif, catalase négative, non sporulées, qui habitent généralement le tube digestif des humains en plus d'être isolées de sources environnementales et animales. Ils sont capables de survivre à une gamme de stress et d'environnements hostiles, y compris ceux de températures extrêmes (5–65 °C), pH (4–10) et concentration élevée de NaCl, ce qui leur permet de coloniser un large éventail de niches. Les facteurs de virulence des entérocoques comprennent la protéine extracellulaire Esp et les substances d'agrégation (Agg), qui contribuent toutes deux à la colonisation de l'hôte. La pathogénicité nosocomiale des entérocoques est apparue ces dernières années, ainsi qu'une résistance croissante aux antibiotiques glycopeptidiques. Comprendre l'écologie, l'épidémiologie et la virulence d'*Enterococcus* L'espèce est importante pour limiter les infections des voies urinaires, la septicémie hépatobiliaire, l'endocardite, l'infection des plaies chirurgicales, la bactériémie et la septicémie néonatale, ainsi que pour freiner le développement ultérieur de la résistance aux antibiotiques. Dont font partie entre autres les espèces de : *-E. faecalis*, *-E. hirae*

Chapitre 1 : Revue générale

3,2,2 Les *Barnesiella* : (5)

Barnesiella, du nom de la microbiologiste britannique Ella M. Barnes, qui a beaucoup contribué à nos connaissances de la bactériologie intestinale et de la bactériologie anaérobie en général, et est un genre de la famille des *Porphyromonadaceae* dont découlent deux espèces :

- *B. intestinhominis*
- *B. viscericola*

CHAPITRE 2

Bactéries et cancer

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

1. Microbiotes intestinal et ses fonctionnalités

Le microbiote intestinal a évolué avec ses hôtes et fait partie intégrante du corps humain. Le microbiote acquis à la naissance se développe parallèlement au développement de l'hôte et maintient sa stabilité temporelle et sa diversité à l'âge adulte jusqu'à la mort. Les développements récents des technologies de séquençage du génome, de la bioinformatique et de la culturomique ont permis aux chercheurs d'explorer le microbiote et en particulier ses fonctions à un niveau plus détaillé qu'auparavant. Les preuves accumulées suggèrent que bien qu'une partie du microbiote soit conservée, les membres dynamiques varient le long du tractus gastro-intestinal, des nourrissons aux personnes âgées, des tribus primitives aux sociétés modernes et dans différentes conditions de santé. Bien que le microbiote intestinal soit dynamique, il remplit certaines fonctions de base dans les domaines immunologique, métabolique, paysages structurels et neurologiques du corps humain. Le microbiote intestinal exerce également une influence significative sur la santé physique et mentale d'un individu. Une compréhension approfondie du fonctionnement du microbiote intestinal a conduit à des développements très intéressants dans le domaine thérapeutique, tels que les prébiotiques, les probiotiques, les médicaments et la transplantation fécale conduisant à une meilleure santé. (6)

1,1 La santé du microbiote intestinal du nourrisson

Le microbiote intestinal humain est engagé dans de multiples interactions affectant la santé de l'hôte pendant toute sa durée de vie. Les microbes colonisent l'intestin du nouveau-né immédiatement après la naissance. On pense que l'établissement et le développement interactif de ce microbiote intestinal précoce sont (au moins partiellement) entraînés et modulés par des composés spécifiques présents dans le lait maternel. Il a été démontré que certains génomes de commensaux intestinaux infantiles, en particulier ceux d'espèces bifidobactériennes, sont génétiquement adaptés pour utiliser des glycanes spécifiques de ce liquide sécrétoire humain, représentant ainsi un exemple très intrigant de coévolution hôte-microbe, où les deux partenaires sont censés avantager. Au cours des dernières années, diverses études métagénomiques ont tenté de disséquer la composition et la fonctionnalité du microbiome intestinal du nourrisson et d'explorer la distribution dans les différentes niches écologiques de la biogéographie intestinale du nourrisson des consortiums microbiens correspondants, y compris ceux correspondant aux bactéries et aux virus, chez des sujets sains et malades. De telles analyses ont lié certaines caractéristiques du microbiote/microbiome, telles qu'une diversité réduite ou une composition aberrante, à des maladies intestinales chez les nourrissons ou à des états pathologiques qui se manifestent à des stades ultérieurs de la vie, notamment l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

et les troubles métaboliques. Ainsi, un nombre croissant d'études ont rapporté comment la composition/le développement précoce du microbiote intestinal humain peut affecter les facteurs de risque liés aux problèmes de santé des adultes. Ce concept a alimenté le développement de stratégies pour façonner la composition du microbiote infantile à partir de divers produits alimentaires fonctionnels. Dans cette revue, nous décrivons le microbiote infantile, les mécanismes qui régissent son établissement et sa composition, et comment les consortiums microbiens peuvent être façonnés par des interventions naturelles ou artificielles. Enfin, nous discutons de la pertinence des acteurs microbiens clés du microbiote intestinal du nourrisson, en particulier les bifidobactéries, en ce qui concerne leur rôle dans la santé et la maladie. (7)

1,2. Rôles de la flore commensale intestinale

La flore commensale joue deux rôles importants :

Premièrement elle exerce un « effet de barrière » ou « résistance à la colonisation » en s'opposant à l'implantation de microorganismes exogènes quotidiennement ingérés et potentiellement pathogènes. On explique cet effet barrière par des mécanismes complexes et multiples :

- occupation des sites d'adhésion sur la muqueuse intestinale, empêchant ainsi d'autres microorganismes de s'y fixer ;
- compétition pour des substrats nutritifs ;
- production de substances inhibitrices tels que les acides organiques (notamment d'acide lactique), les bactériocines (qui bloquent la croissance ou détruisent les bactéries en transit).

Remarque : certains traitements antibiotiques, en bouleversant la flore commensale, réduisent cet effet barrière.

Deuxièmement, la flore a un rôle nutritif. En dégradant de nombreux nutriments (protéines, stérols, lipides membranaires, glucides non digestibles comme la cellulose,) elle produit des métabolites qui sont ensuite assimilés. En outre, elle synthétise plusieurs vitamines (en particulier B12, K) (8)

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

-Tableau 01 : Bactéries présentes dans la flore intestinal

Flore dominante : 10^9 à 10^{11} UFC/g de selles		
Microorganismes anaérobies strictes	Bacilles à Gram négatif	<i>Bacteroides spp,</i> <i>Prevotella spp,</i> <i>Porphyromonas spp,</i> <i>Fusobacterium spp.</i>
	Bacilles à Gram positif non sporulés	<i>Eubacterium spp,</i> <i>Bifidobacterium spp</i>
	Coques à Gram positif	<i>Peptostreptococcus spp,</i> <i>Ruminococcus spp</i>
	Coques à Gram négatif	<i>Veillonella spp</i>
	Bacilles à Gram positif non sporulés	<i>Clostridium spp</i>
	Archées	<i>Methanobrevibacter smithii</i>
Flore sous dominante : 10^5-10^8 UFC/g de selles		
Microorganismes aérobies ou aérotolestants	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus spp</i> <i>Lactobacillus spp</i>	
Flore fluctuante $\leq 10^5$ UFC/g de selles		
Microorganismes aérobies ou aérotolestants	Autres entérobactéries : <i>Klebsiella spp, Proteus spp, Enterobacter spp, Citrobacter spp</i> Autres microorganismes : <i>Pseudomonas spp, Bacillus spp, Staphylococcus spp, Streptococcus spp</i> <i>Candida spp</i> ($\leq 10^2$ UFC/g de selles)	

Équilibre de la flore intestinale L'équilibre de la flore intestinale est atteint entre la deuxième et la troisième année de vie, en fonction du type d'alimentation ainsi que de la date et des modalités de sa diversification. Dès que l'alimentation devient, dans sa diversité, proche de celle de l'adulte, la flore a une composition voisine de celle des adultes en bonne santé. La flore intestinale renferme alors environ 10¹² bactéries. Elle varie d'un site à l'autre du tube digestif et se densifie de l'intestin grêle au côlon (Fig. 9). Chez un individu donné, la flore colique gauche est très stable, alors que celle du côlon droit, largement influencée par les substrats qu'elle reçoit, est plus variable. Un certain nombre de facteurs contrôlent la flore intestinale comme le pH dans la lumière colique, le potentiel redox, les sels biliaires, le mucus, les défensines, le système immunitaire associé à l'intestin. Les études moléculaires de la flore fécale dominante ont conduit à la description d'une diversité d'espèces qui apparaît essentiellement spécifique de l'individu sain. L'analyse des genres bactériens et/ou des grands groupes phylogénétiques permet d'identifier des groupes dominants chez tous les individus. Les groupes phylogénétiques dominants de la microflore fécale de l'adulte sont Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria. Cependant, il semblerait que chaque individu possède une flore fécale caractéristique dont la composition est stable au cours du temps, notamment grâce à un effet protecteur de la flore elle-même, appelé « effet de barrière ». Néanmoins, la diversité et la fraction non cultivable de la flore augmentent avec l'âge.

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

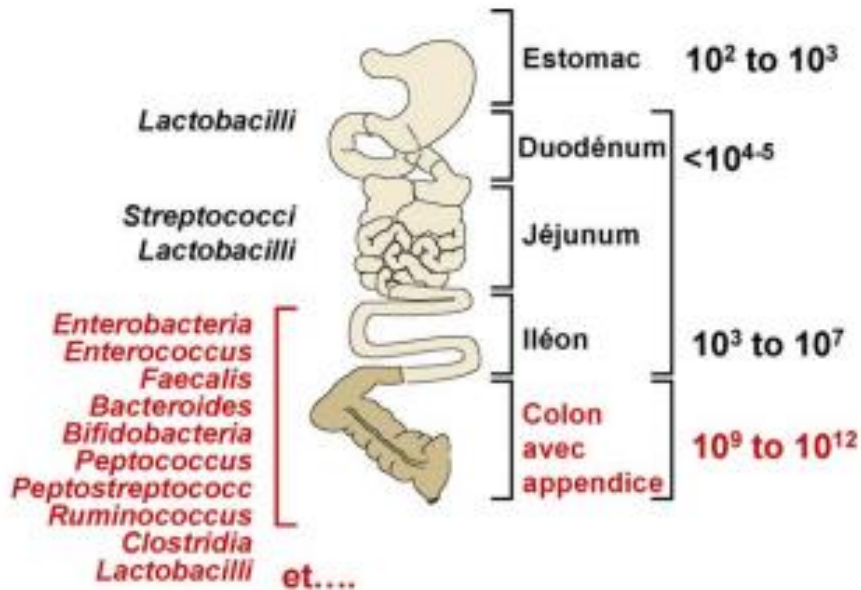


Figure 05 : Flore bactérienne intestinale.

2. Développement du cancer

2,1 De la cellule cancéreuse à la tumeur

La prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses aboutira à la formation d'une tumeur maligne.

Dès que la tumeur atteint 1 ou 2 millimètre(s), les cellules cancéreuses déclenchent l'angiogenèse, c.-à-d. la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent et alimentent la tumeur. Sans cette irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait continuer à se développer.

Les cellules cancéreuses s'insinuent dans les tissus sains voisins et s'échappent de leur lieu d'origine pour développer des tumeurs secondaires (métastases) dans d'autres organes.

Les cellules cancéreuses "détournent" à leur profit les cellules qui les entourent et les utilisent à leur avantage. Une tumeur est toujours formée par un agglomérat de cellules cancéreuses et de cellules normales qui collaborent entre elles.

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

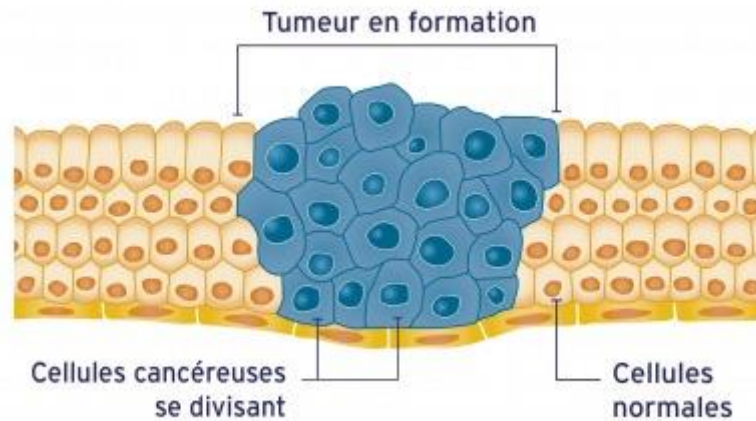


Figure 06 : Schéma présentant la manière dont les cellules cancéreuses se multiplient afin de former une tumeur

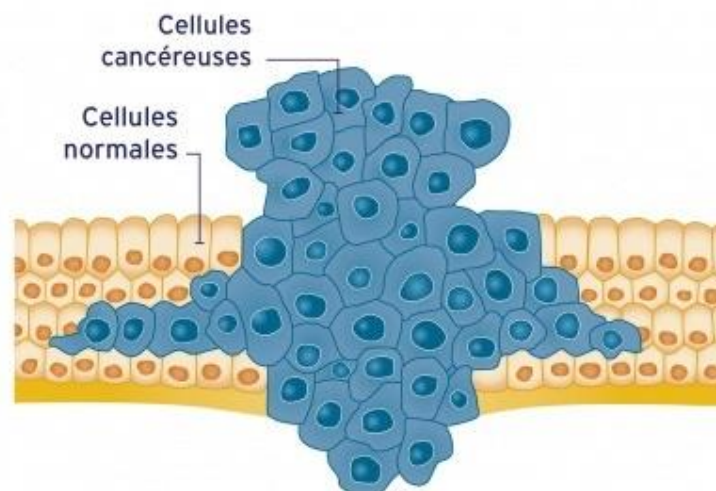
2,2 Etapes successives de l'évolution d'un cancer

En l'absence d'un traitement, la majorité des tumeurs dites "solides" (cancers) évoluent en suivant toujours les mêmes étapes, mais à des vitesses très variables et selon des modalités propres à chaque type de cancer:

Étape 1: la maladie débute par une lésion précancéreuse qui contient des cellules en cours de transformation. Toutes les lésions précancéreuses ne donnent pas forcément des cancers.

Étape 2: une cellule cancéreuse apparaît et commence à se multiplier. Dans un premier temps, la tumeur de petite taille reste localisée dans le tissu d'origine.

Étape 3: la tumeur grossit et commence à envahir les tissus voisins. Les métastases apparaissent. Souvent, elles touchent d'abord les ganglions lymphatiques. Puis les métastases s'étendent aux autres organes et sont alors responsables de la plupart des décès par cancer. (6)



Chapitre 2 : Bactéries et cancer

Figure 07 : schéma montrant une tumeur envahissant les tissus sains

2,2,1 Initiation (7)

La première étape dans le développement d'un cancer est l'initiation, au cours de laquelle un changement du matériel génétique d'une cellule (mutation) la prépare pour qu'elle devienne maligne. L'altération du matériel génétique de la cellule peut être spontanée (endogène) ou être due à un agent (exogène) qui provoque le cancer (agent cancérogène).

Les agents cancérogènes comprennent de nombreuses substances chimiques, le tabac, les virus, les radiations et les rayons solaires. Toutes les cellules ne sont cependant pas également sensibles aux cancérogènes. Une anomalie génétique héréditaire ou acquise dans une cellule peut la rendre plus sensible. Une irritation physique chronique peut faciliter la sensibilité aux agents cancérogènes.

2,2,2 Promotion

La seconde et dernière étape du développement d'une tumeur est la promotion. Les agents responsables, dits promoteurs, peuvent être des substances rencontrées dans le milieu extérieur ou certains médicaments comme les hormones sexuelles (par exemple, la testostérone prise pour stimuler la libido et l'énergie sexuelle chez les hommes âgés). Contrairement aux cancérogènes, les promoteurs ne sont pas, en eux-mêmes, la cause directe du cancer. Cependant, ils permettent à la cellule qui a subi l'initiation de devenir cancéreuse. La promotion n'a cependant aucun effet sur les cellules non initiées.

Certains cancérogènes sont suffisamment puissants pour ne pas avoir besoin des promoteurs pour induire un cancer. Par exemple, les rayonnements ionisants (utilisés pour les radiographies et produits dans les centrales nucléaires et lors des explosions de bombes atomiques) peuvent entraîner toutes sortes de cancers, notamment des sarcomes, des leucémies et des cancers de la thyroïde et du sein.

2,2,3 Propagation

Un cancer peut se développer (envahir) directement dans le tissu environnant ou se propager dans des tissus ou organes adjacents ou éloignés. La maladie peut également se propager à travers le système lymphatique, ce qui est typique dans le cas des carcinomes. Par exemple, un cancer du sein se propage en général dans les ganglions voisins de l'aisselle. Ce n'est que par la suite qu'il se propage dans des sites éloignés. La tumeur peut aussi se propager par l'intermédiaire du réseau sanguin. Ce type de propagation est typique des sarcomes. (7)

3. Le cancer du côlon (ou cancer colorectal)

Le cancer du côlon est une maladie qui se développe à partir de cellules de la muqueuse du côlon, c'est-à-dire dans la partie moyenne du gros intestin, située entre le cæcum et le rectum. Le côlon représente la plus grande partie du gros intestin. Comme les cancers du côlon et du rectum sont assez proches, ils sont souvent regroupés sous le terme de cancer colorectal.

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

3,1 Diagnostic et symptômes du cancer du côlon

Dans le côlon, les tumeurs touchent souvent le sigmoïde, situé près du rectum. Les symptômes pouvant apparaître sont des douleurs abdominales inhabituelles, une occlusion intestinale ou une perforation. Le cancer du côlon se développe à partir d'un adénome (polype adénomateux) et le diagnostic se fait par coloscopie. Les polypes sont des excroissances, des tumeurs bénignes susceptibles d'évoluer en tumeurs cancéreuses. Le cancer du côlon se traite généralement par chirurgie, en retirant la partie de côlon portant la tumeur.

3,2 Traitement et prévention du cancer du côlon : coloscopie

Le cancer du côlon est favorisé par l'âge, des prédispositions génétiques, un régime riche en viandes et charcuteries. La prévention du cancer du côlon passe par la coloscopie car, au cours de cet examen, il est possible de retirer des polypes. (8)

Le cancer du côlon (ou cancer colorectal) est un cancer mixte (affectant les hommes comme les femmes). Il s'agit du cancer le plus fréquent.

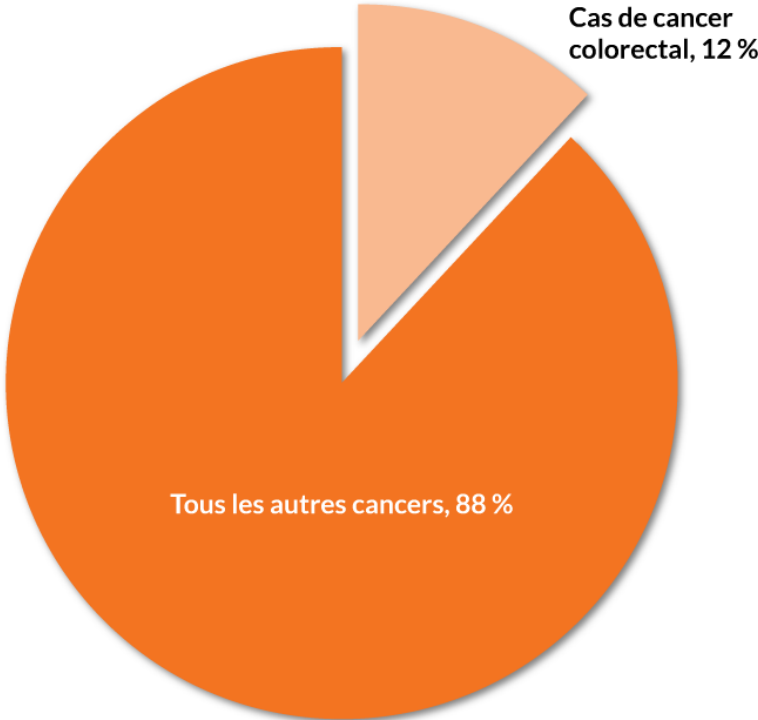
Chaque année, près de 40 000 nouveaux cas sont diagnostiqués en Algérie et la maladie provoque le décès de plus de 17 000 personnes.

Pourtant, détectée suffisamment tôt, les cancers du côlon peuvent être pris en charge de manière efficace et guérir dans neuf cas sur dix.

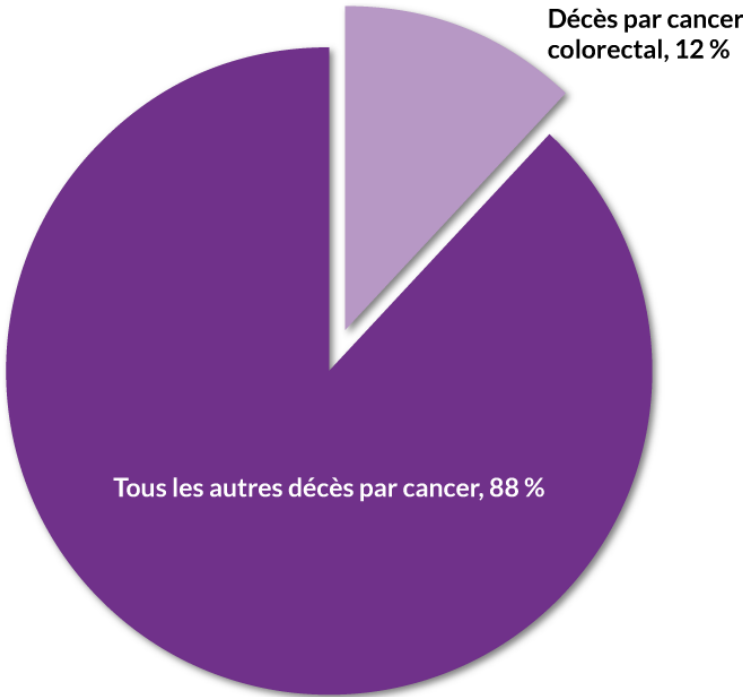
Les cancers du côlon touchent un peu plus les hommes que les femmes et sont généralement découverts chez des personnes âgées de plus de 40 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 60 à 65 ans.

Les cancers du côlon se développent le plus souvent à partir de cellules de la muqueuse du gros intestin (dans 90 % des cas). Il s'agit d'adénocarcinomes dont on distingue deux types, ceux qui sont dits mucineux et ceux à cellules en bague à chaton. Dans les seconds, les cellules cancéreuses contiennent du mucus, alors que dans les premiers le mucus est autour des cellules. La majorité des adénocarcinomes du côlon sont localisés dans la partie du gros intestin nommé sigmoïde. (9)

Chapitre 2 : Bactéries et cancer



Pourcentage de tous les nouveaux cas de cancer estimés en 2020 chez les deux sexes combinés



Pourcentage de tous les décès par cancer estimés en 2020 chez les deux sexes combinés

Figure 08 : Statistiques « cercle » des cas (orange) et des décès (violet) causé par le cancer colorectal

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

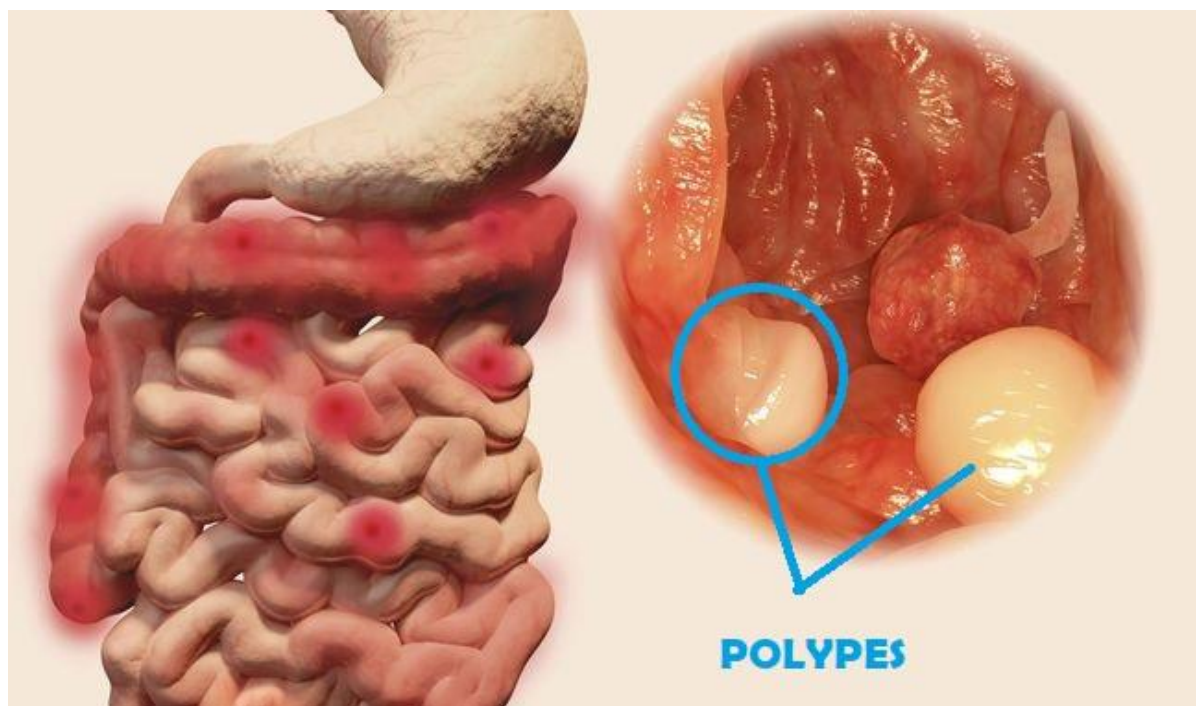


Figure 09 : Polypes Cancérigène (tumeurs malignes) du colon

3,3 Tendances pour le cancer colorectal

Les taux d'incidence du cancer colorectal diminuent chez l'homme et chez la femme. Ces baisses récentes sont vraisemblablement attribuables à un plus grand recours au dépistage du cancer colorectal qui permet d'identifier et d'enlever les polypes précancéreux, ce qui peut réduire l'incidence.

Les taux de mortalité sont également à la baisse. Une grande partie de cette diminution est probablement attribuable à la réduction de l'incidence ainsi qu'aux améliorations apportées au diagnostic et aux traitements.

3,3,1 Cancer colorectal : les traitements progressent

Les progrès thérapeutiques ainsi que les diagnostics plus précoces ont entraîné une amélioration des taux de survie au cours des dernières décennies. Du fait du vieillissement de la population française, le cancer colorectal concerne de plus en plus de personnes. D'après les estimations, le nombre de cancers colorectaux devrait augmenter dans les prochaines années pour atteindre 45 000 nouveaux cas annuels en 2020. Mais si l'on s'affranchit de ces modifications démographiques, on observe une baisse des taux de mortalité. (10)

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

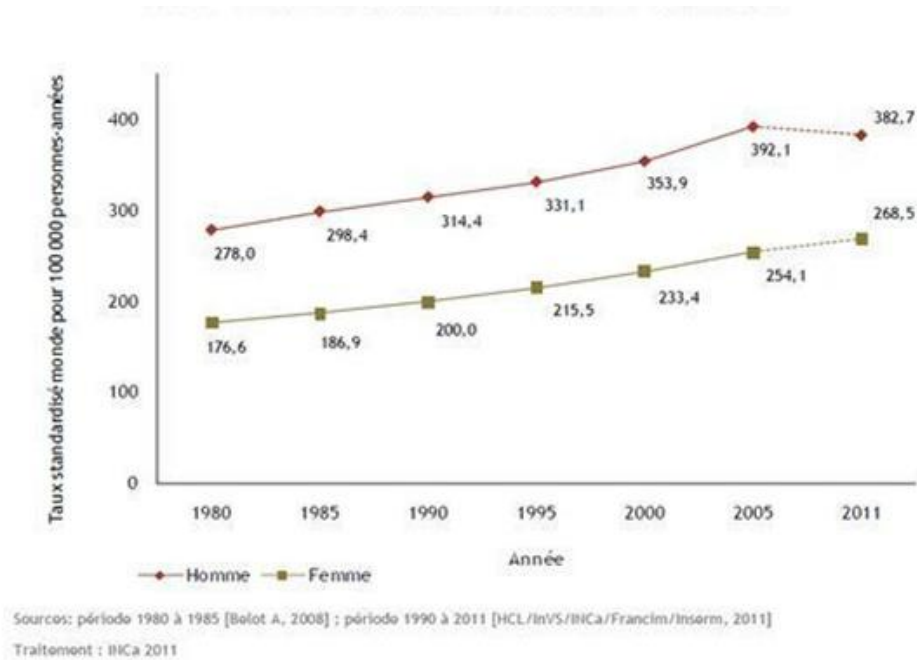


Figure 09 : évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) des cancers de 1980 à 2005 selon le sexe, projection pour l'année 2011

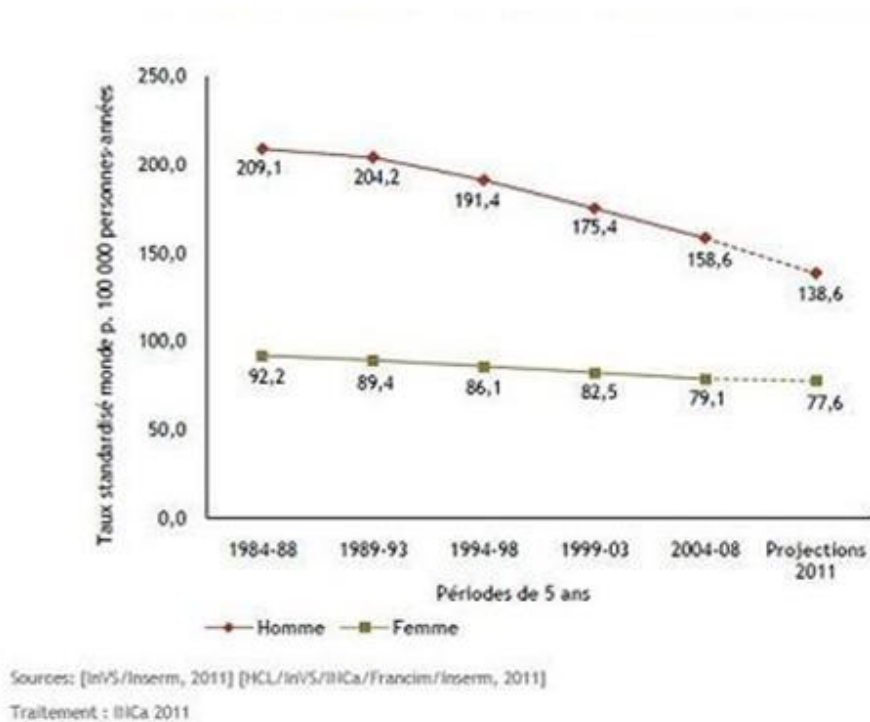


Figure 10 : évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par cancer de 1984-1988 à 2004-2008 selon le sexe projections pour l'année 2011

Ces progrès devraient encore se poursuivre, avec la systématisation des traitements complémentaires et l'amélioration du dépistage. (11)

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

4. Qu'est-ce que la chimiothérapie ?

La chimiothérapie (appelée aussi chimio) est un traitement du cancer, qui repose sur l'utilisation de médicaments. Elle vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps. Y compris celles qui n'ont pas été repérées par les examens d'imagerie. La chimiothérapie agit soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie agit par voie générale. On parle aussi de traitement systémique. (12)

4,1 Voies d'administration de la chimiothérapie

La chimiothérapie est souvent utilisée en complément de la chirurgie (avant ou après) pour améliorer les chances de guérison. La chimiothérapie peut également être utilisée seule.

Elle est administrée le plus souvent par injection. Il existe plusieurs possibilités d'injecter ce traitement : par un boîtier placé sous la peau du thorax (site implantable) qui est relié à une veine par un petit tuyau (cathéter), ou directement dans une veine. On installe alors une perfusion.

L'administration de la chimiothérapie peut aussi se faire par la bouche (voie orale). Le traitement prend alors la forme de comprimés ou de gélules.

Le traitement est administré sur un ou plusieurs jours. On parle de cure de chimiothérapie. L'équipe médicale adapte le nombre de cures et le mode d'administration en fonction de chaque patient. Les durées d'hospitalisation sont variables. Elles ne sont pas proportionnelles à la gravité de la maladie. Les médicaments ne sont pas préparés à l'avance ; cela explique l'attente parfois longue avant leur administration.

4,2 Les Effets indésirables de la chimiothérapie

Une chimiothérapie peut entraîner des effets indésirables temporaires. Ils ne sont pas systématiques et peuvent être modérés.

L'importance de ces effets indésirables n'est pas le signe de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement. Une chimiothérapie peut être efficace même si elle n'entraîne pas d'effet secondaire.

Les effets indésirables sont plus ou moins accentués en fonction des traitements utilisés : chaque médicament de chimiothérapie a une toxicité spécifique. Ils sont directement liés :

- au type de médicaments administrés ;
- à leurs doses et à leur association ;
- à la réaction individuelle de chaque patient ;
- à son état général.

Ils varient d'une cure de chimiothérapie à l'autre. Certains effets indésirables peuvent être limités, voire évités, par des soins et des médicaments adaptés. (13)

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

Ces effets indésirables n'apparaissent pas tous en même temps. Une fièvre égale ou supérieure à 38°C depuis 24 heures, une fièvre de 38,5°C ou plus ou une température inférieure à 36,5°C, des frissons, une rougeur, un écoulement ou une douleur au niveau du cathéter, etc. doivent amener la personne malade à consulter un médecin en urgence.

4,3,1 Quand propose-t-on la chimiothérapie ?

Le médecin propose une chimiothérapie généralement dans trois situations :

- avant une chirurgie. On parle alors de chimiothérapie néoadjuvante. Cette chimiothérapie a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter ainsi l'opération. Elle a également pour objectif de diminuer les risques de récurrence du cancer. De plus, elle permet d'évaluer rapidement si les médicaments de chimiothérapie sont efficaces sur la tumeur ;
- après une chirurgie complète de la tumeur, c'est-à-dire lorsque le chirurgien a enlevé toutes les cellules cancéreuses visibles. C'est alors une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie a pour but de diminuer les risques de récurrence locale ou à distance. La chimiothérapie complète alors la chirurgie ;
- pour traiter des métastases, c'est-à-dire des cellules cancéreuses qui se sont propagées dans d'autres parties du corps. On dit que c'est une chimiothérapie métastatique.

La chimiothérapie est parfois utilisée comme unique traitement. C'est une chimiothérapie exclusive. Lorsqu'elle est associée à un traitement par radiothérapie, on parle alors de radiochimiothérapie. (14)

4,3,2 La chirurgie adjuvante pour réduire les risques de métastase :

Une chimiothérapie adjuvante est fréquente, mais pas systématique. Elle est envisagée lorsqu'elle peut réduire les risques d'apparition de métastases.

Lors d'une chirurgie, le chirurgien retire le plus possible les cellules cancéreuses visibles. La chimiothérapie vise ensuite à détruire le maximum de cellules cancéreuses qui pourraient éventuellement rester dans toutes les parties du corps, qu'elles soient visibles ou non. Elle améliore ainsi les chances de guérison.

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

4,3,3 Quand les métastases sont-elles susceptibles d'apparaître ?

Le risque d'apparition de métastases dépend du stade d'évolution du cancer. Celui-ci est lié à :

- la taille de la tumeur ;
- la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions (ces petits renflements répartis le long des vaisseaux lymphatiques qui jouent un rôle essentiel dans la protection du corps contre les infections) ;
- le type de cellules cancéreuses ;
- l'envahissement ou non des vaisseaux sanguin ou lymphatique.

Ces caractéristiques sont appelées des facteurs de risque de récurrence.

La décision de proposer une chimiothérapie adjuvante tient compte de ces facteurs de risque, mais aussi de l'âge de la personne soignée, de son état général, de son avis, ainsi que de ses antécédents médicaux et chirurgicaux.

4,4 A quoi sert la surveillance régulière de la chimiothérapie ?

Pendant le traitement, le chimiothérapeute effectue régulièrement une surveillance au cours d'une consultation. Il vérifie le bon déroulement du traitement, contrôle l'apparition de la moindre anomalie et propose si nécessaire des traitements complémentaires.

Après le traitement, un calendrier de surveillance est défini avec le patient. Le médecin propose les examens de surveillance adaptés à chaque patient (examens sanguins, examens radiologiques).

Seule une surveillance régulière et adaptée détermine si une chimiothérapie est ou a été efficace.

4,5 Préparation de la chimiothérapie

Une chimiothérapie utilise des médicaments particuliers qui demandent des précautions spécifiques. Ce sont des produits toxiques et potentiellement dangereux pour les personnes qui les manipulent très fréquemment. Leur préparation est donc soumise à des procédures particulières et complexes. Les médicaments ne sont pas préparés à l'avance, mais au début de chaque séance. Chaque préparation est destinée à un patient en particulier. Elle nécessite un temps de réalisation bien précis que l'on ne peut pas réduire, cela explique l'attente parfois longue avant que les médicaments de chimiothérapie soient administrés.

Certaines chimiothérapies sont administrées sous forme de perfusion au domicile du patient (hospitalisation à domicile, abrégée en HAD). D'autres le sont grâce à un appareillage spécial programmé à l'hôpital. Une infirmière libérale et le médecin traitant passent ensuite au domicile du patient pour surveiller si tout se passe bien (soins à domicile, abrégés en SAD).

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

Tout dépend du protocole de chimiothérapie utilisé Cet appareillage s'appelle pompe de perfusion continue ambulatoire (PCA). C'est une sorte de réservoir qui contient les médicaments de chimiothérapie. Ce réservoir est relié au cathéter* ; il perfuse ainsi les médicaments dans une veine du patient. La pompe est programmée par l'équipe médicale pour délivrer les médicaments de chimiothérapie en fonction de la dose et du rythme prévus par le protocole*. Elle est peu encombrante (elle mesure environ 10 à 15 centimètres). La pompe permet de se déplacer facilement et de poursuivre le traitement à domicile. Le médecin informe le patient sur les précautions qu'il doit prendre. (15)



Figure 11 : Machine à chimiothérapie appelé pompe PCA

5. La Cyclophosphamide

La cyclophosphamide appartient au groupe de médicaments qui éliminent les cellules cancéreuses appelés antinéoplasiques, et plus précisément encore au groupe des agents alkylants. La cyclophosphamide prévient la prolifération des cellules cancéreuses en parasitant l'action du matériel génétique (ADN) qui est nécessaire à leur reproduction. Le médicament cible les cellules cancéreuses parce que celles-ci se reproduisent plus rapidement que les cellules normales.

La cyclophosphamide s'utilise pour traiter de nombreux types de cancers, y compris les cancers du sang (par ex. la leucémie, un lymphome), la maladie de Hodgkin, le cancer pulmonaire à petites cellules, un myélome multiple, un neuroblastome, un rétinoblastome et les cancers des tissus mous (y compris ceux des muscles). Sa formule est : $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

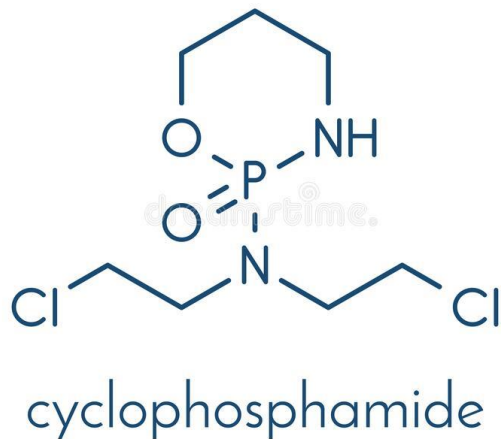


Figure 12 : Structure moléculaire du Cpm

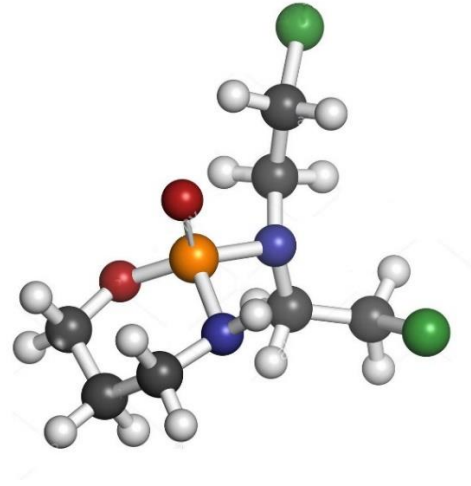


Figure 13 : Représentation moléculaire en 3D du Cpm

Anecdote historique ;

Les « gaz moutarde » ont été utilisés durant la première guerre mondiale. Des médecins ont observé l'action de ces gaz sur la moelle osseuse et leurs propriétés immunosuppressives. Les moutardes à l'azote ont ensuite connu un développement clinique en particulier en cancérologie dont le cyclophosphamide est le principal représentant. Il a été intégré de longue date dans des protocoles.

Le microbiote intestinal assure de nombreuses fonctions physiologiques au sein du corps humain afin d'entretenir la relation symbiotique qui les unit. Récemment, de nouvelles propriétés lui ont été attribuées. Certains commensaux sont en effet nécessaires à la mise en place d'une réponse anti-tumorale efficace et participent aux mécanismes d'action de certaines thérapies anti-cancéreuses, telles que les chimiothérapies et les immunothérapies.

5,1 Les bactéries en question

Les principaux acteurs parmi les genres cités (Ch01) auparavant sont *Barnesiella intestinhominis* et *Enterococcus hirae*,

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

5,2 *Barnesiella intestinihominis* :

Domaine	Bactéries
Phylum	Bactéroïdètes
Ordre	Bactéroïdes
Famille	Barnesiellaceae
Genre	Barnesiella
Espèce	<i>Barnesiella intestinihominis</i>

Tableau 02 : Nom et classification taxonomique de *Barnesiella intestinihominis*

Nom scientifique complet : *Barnesiella intestinihominis* Morotomi et al. 2008

5,2,1 Morphologie :

Le tableau ci-dessous présente les différentes caractéristiques morphologiques et physiques de *Barnesiella intestinihominis* de par sa forme, taille, couleur, conditions optimales en température et en pH.

Coloration de Gram	négatif
Longueur de cellule	1-3 µm
Largeur de cellule	0,4-1 µm
Forme de la cellule	En forme de tige
Motilité	non
Période d'incubation	2-3 jours
Fabrication de pigment	oui
Milieu de culture	COLUMBIA BLOOD MEDIUM (DSMZ Medium 693), anaérobie
Température	Optimal / de croissance 37°
Ecart de température	Mésophile
pH	Optimal / de croissance 37°
Tolérance à l'oxygène	Anaérobie
Capacité de formation de spore	non
Observation	Agrégats en chaîne

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

5,2,2 Utilisation de métabolites :

Utilisation des métabolites suivant comme source de carbone dans la croissance de la bactéries et leur cycle de vie.

Métabolites	Activités d'utilisation	Types d'utilisation testée
Glucose	+	Source de carbone
Lactose	+	Source de carbone
Mannose	+	Source de carbone
Maltose	+	Source de carbone

5,2,3 Activité enzymatique

Les enzymes suivant entre en action dans l'effet catabolique de certain métabolisme en vue de son activité métaboliques et anti cancérigène.

Phosphatase acide	+
Phosphatase alcaline	+
Alpha-galactosidase	+

5,2,4 Isolement, échantillonnage et Informations environnementales

La découverte s'est fait dans la région de l'Asie de l'est, dans le pays du soleil levant par Morotomi et al. Dans des échantillons de selles.

Type d'échantillon / isolé de :	Excrément humain
Continent	Asie
Pays	Japon
Situation géographique	Tokyo

5,2,5 Information sur la sécurité : risque de niveau 1 (classification allemande).

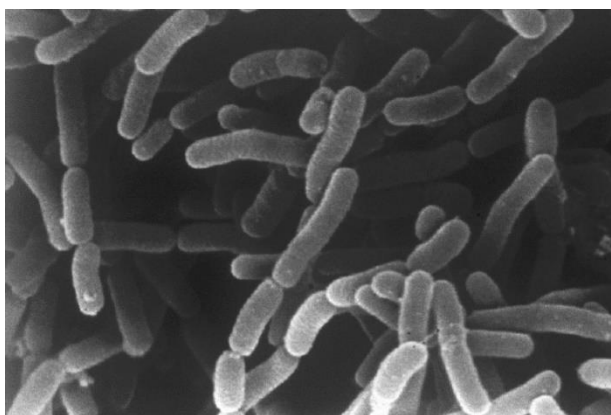


Figure 14 : Observation au microscope électronique de *Barnesiella intestihominis*

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

5,3 Enterococcus hirae :

Domaine	Bactéries
Phylum	Firmicutes
Classe	Bacilles
Ordre	Lactobacillales
Famille	Entérococcacées
Genre	Entérocoque
Espèce	<i><u>Enterococcus hirae</u></i>

Tableau 03 : Nom et classification taxonomique d'Enterococcus hirae

Nom scientifique complet : *Enterococcus hirae* Farrow et Collins 1990

5,3,1 Morphologie

Le tableau ci-dessous présente les différentes caractéristiques morphologiques et physiques d'*Enterococcus hirae* de par sa forme, taille, couleur, conditions optimales en température et en pH.

Coloration de Gram	Positif
Type d'hémolyse	Gamma
Longueur de cellule	1 3-3 µm
Largeur de cellule	0 4-1 µm
Forme de la cellule	En forme de coque « cocci »
Motilité	Non
Période d'incubation	1-2 jours
Milieu de culture	COLUMBIA BLOOD MEDIUM (DSMZ Medium 693), anaérobie
Température	Optimal / de croissance 30-37°
Ecart de température	Mésophile
pH	Optimal / de croissance 37°
Tolérance à l'oxygène	Micro aérophile
Capacité de formation de spore	non
Observation	Agrégats en grappe

Chapitre 2 : Bactéries et cancer

5,3,2 Activité enzymatique

Utilisation du métabolite suivant comme source de carbone dans la croissance de la bactérie et leur cycle de vie suggère que cette bactérie est mono-enzymatique.

Cytochrome- C Oxydase	-
-----------------------	---

5,3,3 Information sur la sécurité

Le niveau de sécurité requis lors de la manipulation et le confinement de la bactérie suivante fait de cette dernière partie du «groupe a risque» ce qui suggère que la bactérie est difficilement inoculable en tant que greffe bactérienne.

Pathogénicité (homme)	Oui
Pathogénicité (animal)	Oui
Niveau de Biosécurité	NIV 2 « groupe à risque » (classification allemande)

CHAPITRE 3

Efficacité en chimiothérapie

Chapitre 3 : Efficacité en chimiothérapie

1. Identification des deux espèces et leurs effets

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Institut Gustave-Roussy, ont identifié deux espèces bactériennes de notre organisme, *Enterococcus hirae* et *Barnesiella intestinihominis*, qui potentialisent l'effet d'un traitement courant de chimiothérapie : le cyclophosphamide. Les scientifiques avaient déjà prouvé récemment le rôle de notre microbiote dans l'efficacité des chimiothérapies. Cette fois-ci, ils ont caractérisé deux bactéries responsables de cette activité.

1,2 Interaction a la cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une molécule de chimiothérapie, couramment utilisée dans le traitement de plusieurs cancers (du poumon, du sein, de l'ovaire, etc.). Il figure d'ailleurs dans la liste des « médicaments essentiels » de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), c'est-à-dire ceux qui satisfont aux besoins de santé de la population. On sait que l'un des effets secondaires fréquents du cyclophosphamide est l'inflammation des muqueuses intestinales. La barrière intestinale est fragilisée. Les bactéries de notre intestin (microbiote) franchissent alors cette barrière et passent dans la circulation sanguine et les ganglions lymphatiques. L'organisme identifie généralement ces envahisseurs pour les éliminer, mais les patients sous chimiothérapie sont souvent aussi sous antibiotiques pour éviter l'infection.

Paradoxe de cette inflammation de l'intestin, nos bactéries intestinales viennent en renfort de la chimiothérapie (découverte de l'Institut Pasteur et de l'Institut Gustave-Roussy, en 2013). L'efficacité de la chimiothérapie repose en partie sur des bactéries intestinales appelées "oncomicrobiotiques".

Jusqu'à présent, on ne savait pas quelles bactéries, parmi les milliards de notre microbiote, franchissaient la barrière intestinale et aidaient à la destruction de la tumeur. Dans l'étude qui vient de paraître début octobre, les mêmes chercheurs de l'Institut Pasteur (Paris), de l'Institut Pasteur de Lille et de l'Institut Gustave-Roussy ont identifié deux espèces bactériennes, *E.hirae* et *B. intestinihominis*, qui entrent en jeu au cours du traitement par cyclophosphamide.

Ce mécanisme d'action restait jusqu'à présent une énigme. La bactérie contribue donc à empêcher la progression de la tumeur. Par ailleurs, les chercheurs ont prouvé que *B.intestinihominis* est impliquée dans l'établissement d'une mémoire immunitaire contre les tumeurs.

Ainsi, *E. hirae* renforce la réponse immunitaire naturelle de l'organisme contre la tumeur. Cet effet bénéfique de l'entérocoque est transitoire mais *B.intestinihominis* maintient cette réponse sur le long terme.

Chapitre 3 : Efficacité en chimiothérapie

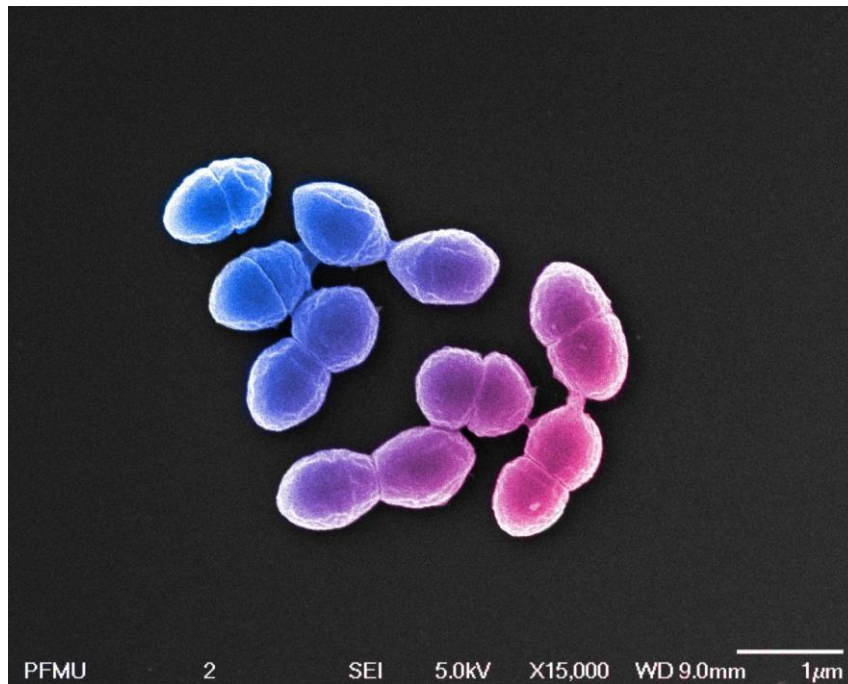


Figure 15 : d'*Enterococcus hirae*, produite à l'Ultrapole de l'Institut Pasteur. © Chantal Ecobichon / Institut Pasteur

2. Observation du traitement

Autre aspect de la découverte 2016 : sur une cohorte de 16 patients atteints de cancer du poumon et de l'ovaire à stades avancés, et traités par cyclophosphamide, une observation a été faite sur ceux chez qui les bactéries *E. hirae* et *B. intestinihominis* étaient présentes répondaient mieux au traitement.

Donc, *E. hirae* et *B. intestinihominis* sont des bactéries de notre organisme précieuses pour améliorer l'efficacité d'un des traitements les plus courants en chimiothérapie. Il y a probablement d'autres bactéries utiles dans notre microbiote. On constate que tous les patients sous chimiothérapie ne réagissent pas de la même façon au traitement. On peut l'expliquer par le fait que chaque individu possède son propre microbiote, pas forcément composé des mêmes bactéries.

2,1 Possibilité à envisager

De ce constat, deux questions émergent : pourrait-on « donner » les bactéries manquantes aux patients qui ne les ont pas ? Ou, si ce n'est les bactéries elles-mêmes, au moins les composants de la bactérie impliqués dans cette activité anti-cancer ? Car injecter les bactéries elles-mêmes dans le microbiote constitue un risque d'infection. Il faudrait caractériser les molécules responsables de cette activité, pour mimer l'action des bactéries.

Chapitre 3 : Efficacité en chimiothérapie

2,1,1 Médecine personnalisée

Cette piste confirme la possibilité d'une médecine personnalisée dans le traitement des cancers, pour tenter d'aider les patients qui, aujourd'hui, répondent mal au traitement chimiothérapique. (16)

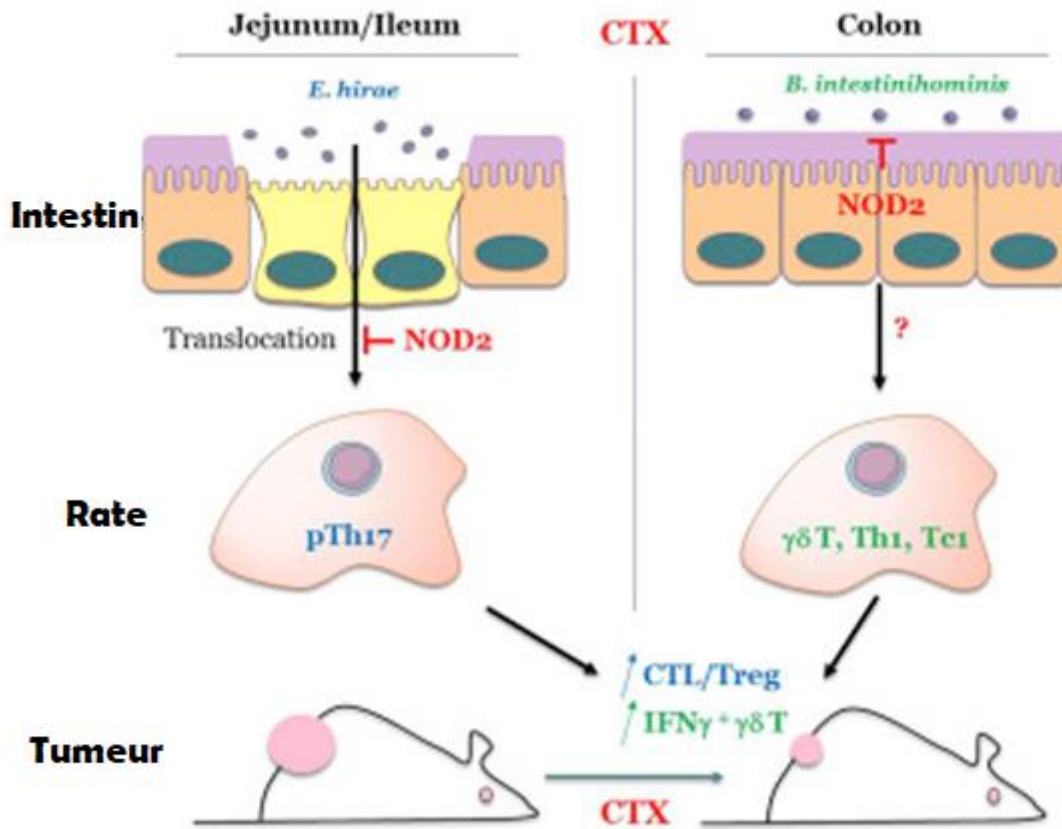


Figure 16 : Fonctionnement de *Enterococcus hirae* et *Bacteroides intestinalis*

Des recherches antérieures ont montré que les mécanismes d'action des médicaments tels que l'activité chimiopréventive du célécoxib et les effets de la metformine chez les patients diabétiques de type 2 semblent être façonnés par les communautés microbiennes intestinales.

Une étude récente, dirigée par le Dr Laurence Zitvogel de l'Institut de Cancérologie Gustave Roussy Cancer Campus à Villejuif (France), a montré que l'efficacité antitumorale du cyclophosphamide est renforcée par les deux espèces commensales *E. hirae* et *B.intestinalis* chez la souris.

Chapitre 3 : Efficacité en chimiothérapie

Le cyclophosphamide (CTX) est un médicament de chimiothérapie immunosuppresseur utilisé pour traiter plusieurs types de cancers. Le même groupe de recherche a précédemment montré que le CTX induisait la translocation des bactéries Gram+ (principalement *Lactobacillus johnsonii* et *Enterococcus hirae*) qui provoquait des réponses cellulaires liées au contrôle des tumeurs. Une compréhension croissante du rôle du microbiote intestinal dans le contrôle du microenvironnement tumoral a conduit au domaine émergent des « oncomicrobiotiques » (OMB), qui vise à élucider la relation entre les commensaux immunogènes et les réponses immunitaires anticancéreuses.

Dans le même groupe de souris dysbiotiques traitées au CTX et induites par des antibiotiques, les chercheurs ont montré que le traitement oral avec *E. hirae* activait les réponses antitumorales des lymphocytes T dans les muqueuses intestinales et dans les organes lymphoïdes secondaires comme la rate, en parallèle avec les effets anticancéreux de CTX. En plus de cela, le traitement oral avec *B. intestinihominis* une bactérie Gram- qui réside dans le côlon a obtenu un effet similaire en induisant l'infiltration de cellules T dans plusieurs tumeurs de souris. Les travaux ont également démontré que les récepteurs NOD2 exprimés par les cellules épithéliales intestinales limitaient la bio activité d'*E. hirae* et de *B.intestinihominis*.

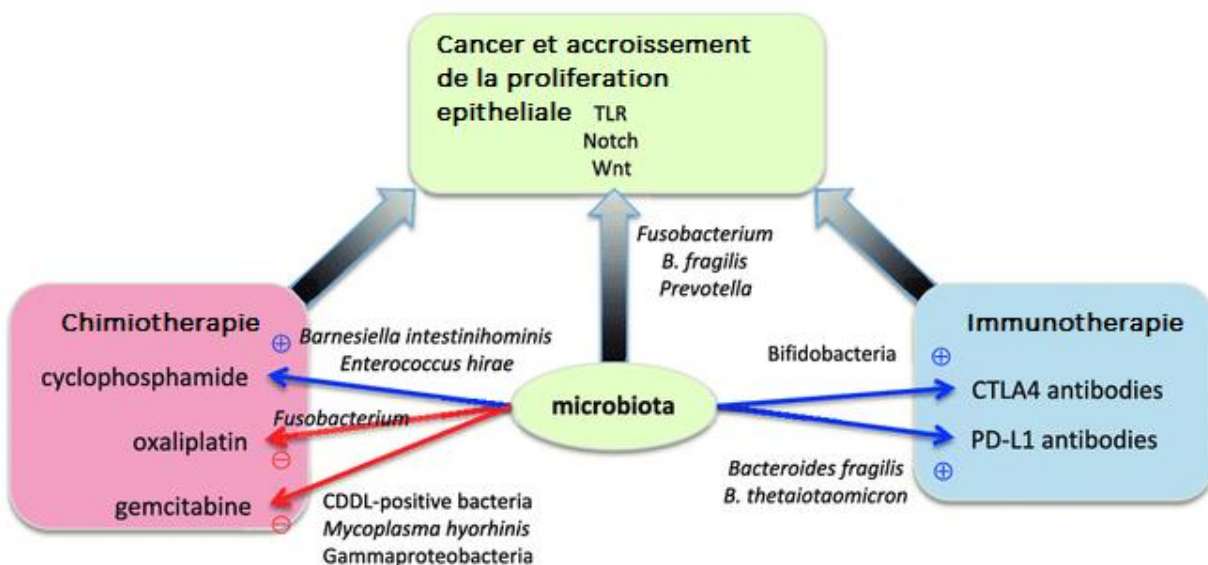


Figure 17 : Effets microbiens sur la prolifération épithéliale

D'autre part, les chercheurs ont analysé les réponses des lymphocytes T sanguins chez 38 patientes atteintes d'un cancer du poumon et de l'ovaire en phase terminale. Chez ces patientes, les réponses immunitaires des lymphocytes T mémoire spécifiques à *E.hirae* et *B.intestinihominis* ont prédit la période de temps pendant et après le traitement pendant laquelle ils ont vécu avec la maladie sans s'aggraver. (17)

CHAPITRE 4 :

Interaction bactéries lactique
et cancer

Chapitre 4 : Interaction bactéries lactique et cancer

1. Le microbiote intestinal

Notre intestin est un immense vivier de bactéries (100 mille milliards de micro-organismes appartenant à plus de 1 000 espèces différentes), dont de nombreuses bactéries lactiques. Ce microbiote est propre à chacun de nous, comme nos empreintes digitales et vit en équilibre. Il assure 3 rôles majeurs pour la santé :

- Un rôle nutritionnel par digestion des fibres, des acides aminés, du lactose ; par synthèse et absorption de vitamines (B2, B5, B6, B8, B12, K) ...
- Un rôle de barrière s'opposant à l'entrée et/ou la fixation de pathogènes dans l'organisme par divers mécanismes ;
- Un rôle immunitaire (maturation du système immunitaire, contrôle de l'allergie...).

Ces bénéfices dépendent des bactéries : ainsi certaines ont plus une visée digestive (*Lactobacillus paracasei*, *acidophilus*, *plantarum*, *Bifidobacterium longum*...), d'autres une visée immunitaire, en particulier *Lactobacillus rhamnosus* LGG (qui a fait l'objet de très nombreuses publications). (18)

Tableau 04 : Principaux produits issus de la fermentation des bactéries lactiques

Principaux produits issus de la fermentation des bactéries lactiques (d'après Spinnler)			
Famille	Genre	Substrat	Exemples
Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	lait	laits fermentés, yaourts, kéfirs, la plupart des fromages
		viande	saucissons secs, jambons secs
		poissons	nuoc mam
		végétaux	choucroute, olives, "yaourts" au lait de soja
		céréales	pain au levain, bières, huangjiu
	<i>Pediococcus</i>	végétaux	choucroute, ensilage
		viande	saucisses semi-séchées, saucissons secs
		poissons	nuoc mam
Streptococcaceae	<i>Lactococcus</i>	lait	fromages blancs, à pâte molle ou pressée non cuite, kéfirs
	<i>Streptococcus</i>	lait	yaourts, laits fermentés, fromages à pâte pressée cuite
Enterococcaceae	<i>Tetragenococcus</i>	végétaux	sauce de soja, miso
		poissons	saumure d'anchois, sauce de poisson, nuoc mam
Leuconostocaceae	<i>Leuconostoc</i>	végétaux	choucroute, olives, vin, cidre
		lait	fromages, kéfirs
	<i>Oenococcus</i>	végétaux	vin
Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	lait	laits fermentés

Chapitre 4 : Interaction bactéries lactique et cancer

2. Fonctionnement des bactéries lactiques

Leur "fabrication" implique une fermentation, processus microbien par lequel le lactose (le sucre du lait) est transformé en acide lactique. En s'accumulant dans le lait, l'acide lactique modifie les protéines et, par conséquent, la texture du lait. Les qualités et les aspects particuliers qui caractérisent les différents produits sont dus à d'autres variables telles que la température ou la composition du lait.

C'est l'acide lactique qui donne aux laitages fermentés cette saveur légèrement aigrelette caractéristique. D'autres sous-produits des bactéries lactiques donnent saveurs et arômes supplémentaires. Par exemple, l'acétaldéhyde donne au yaourt son arôme si caractéristique; le diacétyl donne une saveur crémeuse à d'autres laitages fermentés.

On peut rajouter aux cultures d'autres micro-organismes, comme la levure lactique, pour leur donner des saveurs uniques. Par exemple, l'alcool et le CO₂ produits par la levure lactique contribuent au goût mousseux si rafraîchissant du kéfir, et du leben. D'autres techniques qui consistent à enlever le petit-lait ou à ajouter des saveurs différentes servent aussi à créer une gamme de produits très variés qu'on trouve sur le marché.

Le yaourt est le résultat de la symbiose de deux types de bactéries lactiques qui répondent au doux nom de *Streptococcus thermophilus* et de *Lactobacillus bulgaricus*. Chacune des deux bactéries stimule la croissance de l'autre. Ce lien symbiotique donne un produit différent des produits obtenus par les bactéries simples, prises séparément. Grâce à la symbiose des deux bactéries, la fermentation a lieu plus rapidement que s'il n'y avait qu'une seule espèce de bactérie.

Le yaourt et d'autres laitages fermentés nous donnent l'occasion de nous servir des bactéries lactiques comme de cultures probiotiques. Les cultures probiotiques favorisent le bon fonctionnement de notre flore intestinale. Le marché mondial de ces produits se développe de plus en plus, pour répondre aux besoins d'un public de plus en plus à l'écoute de sa forme et de sa santé. (19)

2,1 Production de substances antimicrobiennes

Pour conserver un environnement naturel du tractus digestif, l'une des caractéristiques majeures liées aux probiotiques est la production de substances antimicrobiennes. Ces substances telles que les acides organiques (Gilliland & Speck, 1977; Fernández et al., 2003) et les bactériocines (Yildirim et Johnson, 1998) pourraient agir en inhibant l'implantation des bactéries indésirables ou pathogènes. A titre d'exemple, la production d'acides organiques (acide lactique ou acide acétique) à partir de glucides ingérés lors de la prise alimentaire limite le développement des *Escherichia coli* et de *Salmonella* en abaissant le pH. La production de peroxyde d'hydrogène et d'acide lactique peut bloquer le développement de certaines espèces pathogènes telles que certains champignons comme *Candida albicans*, ou encore certaines bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Clostridium*

Chapitre 4 : Interaction bactéries lactique et cancer

perfringens. Les bactériocines, sont d'autres substances antimicrobiennes produites par les bactéries probiotiques. Présentement, l'application des bactériocines dans le but de prévenir la croissance des pathogènes se résume à l'utilisation de la nisine dans les produits alimentaires commercialisés. En effet, la nisine est actuellement la seule acceptée dans une variété d'aliment (FDA, 1988) comme agent de conservation dans 46 pays à travers le monde dont les Etats-Unis (Delves-Broughton, 1990). Plusieurs autres bactériocines ont été découvertes après la nisine. Toutefois, leur application en tant qu'agent de conservation alimentaire n'est pas encore bien établie (20)

2,2 Élimination des bactéries lactiques ingérées

Le pourcentage de survie des bactéries dans les selles après consommation varie de 1 à 5% excepté pour *Bifidobacterium* sp. Et *Lb. Plantarum* atteignent environ 25 à 30% de survie. Par contre, la survie dans les selles des bactéries lactiques du yaourt, *S. thermophilus* et *Lb. bulgaricus* est très faible et les bactéries sont souvent en quantités inférieures au seuil de détection. Les bactéries ingérées sont généralement excrétées dans les selles pendant quelques jours après leur ingestion à la même vitesse qu'un marqueur de transit. Par exemple, *L. lactis* n'est plus détectable dans les selles 3 jours après l'arrêt de l'administration orale des bactéries. Cependant certaines souches de lactobacilles peuvent persister plus longtemps dans les selles. Deux études récentes ont notamment montré que *Lb. plantarum* 299 et 299v et *Lb. rhamnosus* GG peuvent persister dans la muqueuse jéjunale et/ou rectale chez quelques sujets. Ces souches sont encore détectables dans les selles respectivement 7 et 11 jours après arrêt de leur consommation. Ces éléments suggèrent que de nombreux facteurs environnementaux influent sur l'élimination des bactéries lactiques du tractus digestif. Mais une limitation de ces études est que le taux de bactéries dans les selles peut ne pas refléter celui de la lumière intestinale. C'est pourquoi des techniques ont été mises au point pour étudier le devenir des bactéries en transit dans le tractus digestif chez l'homme. (21)

2,2,1 Survie des bactéries lactiques dans la lumière intestinale

L'intubation intestinale est la meilleure technique pour obtenir des échantillons humains ou animaux à partir des différents segments du tractus gastro-intestinal. De plus, les techniques de perfusion permettent de déterminer non seulement les concentrations en bactéries mais également leur débit dans un compartiment bien précis du tractus digestif. À ce jour, seulement un petit nombre de bactéries lactiques ont été ainsi étudiées. (Tab 6)

Chapitre 4 : Interaction bactéries lactique et cancer

Tableau 05. Pourcentages de survie de quelques bactéries d'origine alimentaire dans l'intestin grêle humain.

Bactérie lactique	% de survie	Site de récupération
<i>Lb. plantarum</i> NCIMB 8826	7	Iléon
<i>Lb. fermentum</i> KLD	0,5	Iléon
<i>Lactococcus lactis</i> MG1363	1	Iléon
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	37,5	Iléon
<i>Lb. Acidophilus</i>	1,5	Iléon
<i>Bifidobacterium sp.</i>	23,5	Iléon
<i>Lb. Bulgaricus</i>	>1	Duodénum
<i>S. thermophilus</i>	>1	Duodénum
<i>Lb. acidophilus</i>	1,3	Iléon

2,3 Effet divers des bactéries lactiques dans l'intestin

Les bactéries lactiques (BL) sont des bactéries à Gram positif qui produisent de l'acide lactique comme produit principal de leur métabolisme. Elles regroupent 12 genres bactériens dont les plus étudiés

sont *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus* et *Bifidobacterium*. Les BL sont largement utilisées dans des procédés industriels de fermentation agro-alimentaire et certains genres comme les lactobacilles ou les bifidobactéries sont des bactéries commensales qui font partie du microbiote intestinal. Les BL sont généralement reconnues comme étant sans danger par les autorités (microorganismes Generally Recognized As Safe). Lorsqu'elles sont ingérées vivantes en grandes quantités, elles peuvent survivre dans le tractus digestif de l'hôte, où elles sont susceptibles d'exercer diverses actions bénéfiques sur l'hôte après leur ingestion (ex. amélioration de la digestion des fibres, stimulation du système immunitaire et prévention ou traitement des diarrhées). Du fait de leur parfaite innocuité et de leurs effets probiotiques (pour certaines), les BL sont de plus en plus étudiées pour le développement de nouvelles stratégies de vaccination mucoale. (22)

Chapitre 4 : Interaction bactéries lactique et cancer

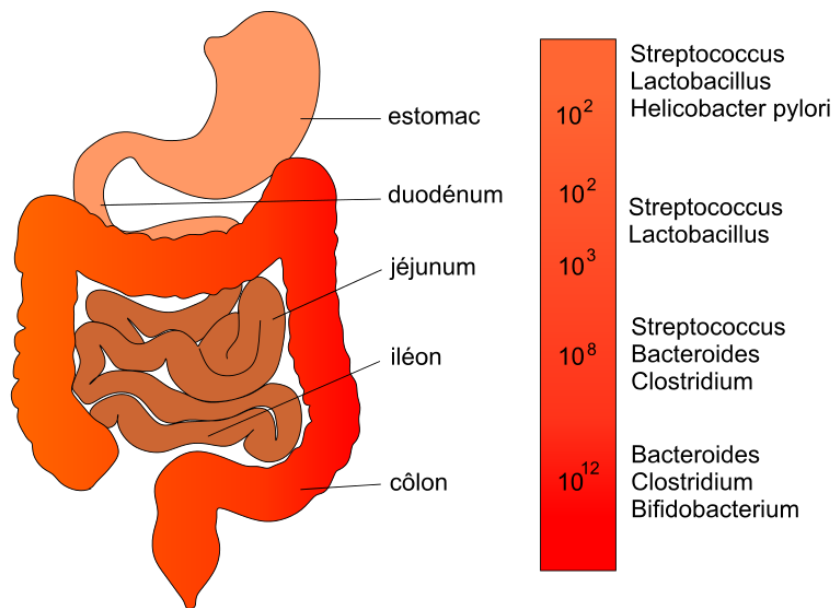


Figure 18 : Composition et concentration (cfu/ml) des espèces bactériennes du microbiote du tractus digestif

3. Cancérogénèse

La flore colique pourrait être impliquée dans la cancérogénèse. Cet effet serait médié par des enzymes bactériennes qui activent des procarcinogènes en carcinogènes. Des expériences menées avec des modèles animaux et chez l'homme ont montré que plusieurs bactéries lactiques pouvaient diminuer les taux d'enzymes responsables de l'activation de certains procarcinogènes tels que la β -glucuronidase, la β -glucosidase, l'azoréductase, ou encore la nitroréductase. Des études récentes plus spécifiques de la cancérogénèse ont permis de montrer que *B. longum* et *Lb. acidophilus* diminuent significativement, chez le rat, à la fois la formation de tumeurs coliques induites par l'azoxyméthane, l'activité ornithine décarboxylase (responsable de la formation de polyamine) et l'expression de l'oncoprotéine ras-p21. Les mécanismes d'action produisant ces effets ne sont pas encore connus. Certains auteurs associent la réduction des tumeurs à des composants de la paroi bactérienne tels que des glycopeptides. Pour d'autres, les bactéries lactiques, en altérant la microflore intestinale, supprimeraient les organismes responsables de la production de carcinogènes. Outre l'effet bénéfique des bactéries lactiques sur le cancer du côlon, plusieurs travaux épidémiologiques ont également suggéré un effet positif de la consommation de *Lb. casei* sur le risque de cancer superficiel de la vessie chez la souris et du yaourt sur le risque de cancer du sein. (23)

Chapitre 4 : Interaction bactéries lactique et cancer

3,1. Prévention du cancer

Les bactéries lactiques ont été associées à la prévention et le traitement des cancers (Nandhini et Palaniswamy, 2013) et différents mécanismes leur sont attribués. Dans une autre étude (Choi, 2006) ont démontré que des polysaccharides solubles dérivés de *Lb. acidophilus* 606 exercent une activité antioxydante significative, aussi bien qu'une activité anticancéreuse sur une variété de cellules cancéreuses. Wang (2012) a étudié les effets des lactobacilles sur le cancer du côlon et il a trouvé que les parois cellulaires de cinq souches de lactobacilles obtenues à partir d'aliments fermentés traditionnels ont une Prévention du cancer 6 activité anticancéreuse significative. Capozzi et al. (2012) ont montré que des souches de *Lb. plantarum* sont capables de dégrader les amines biogéniques dans le vin qui présentent un risque toxicologique pour la santé du consommateur. (24)

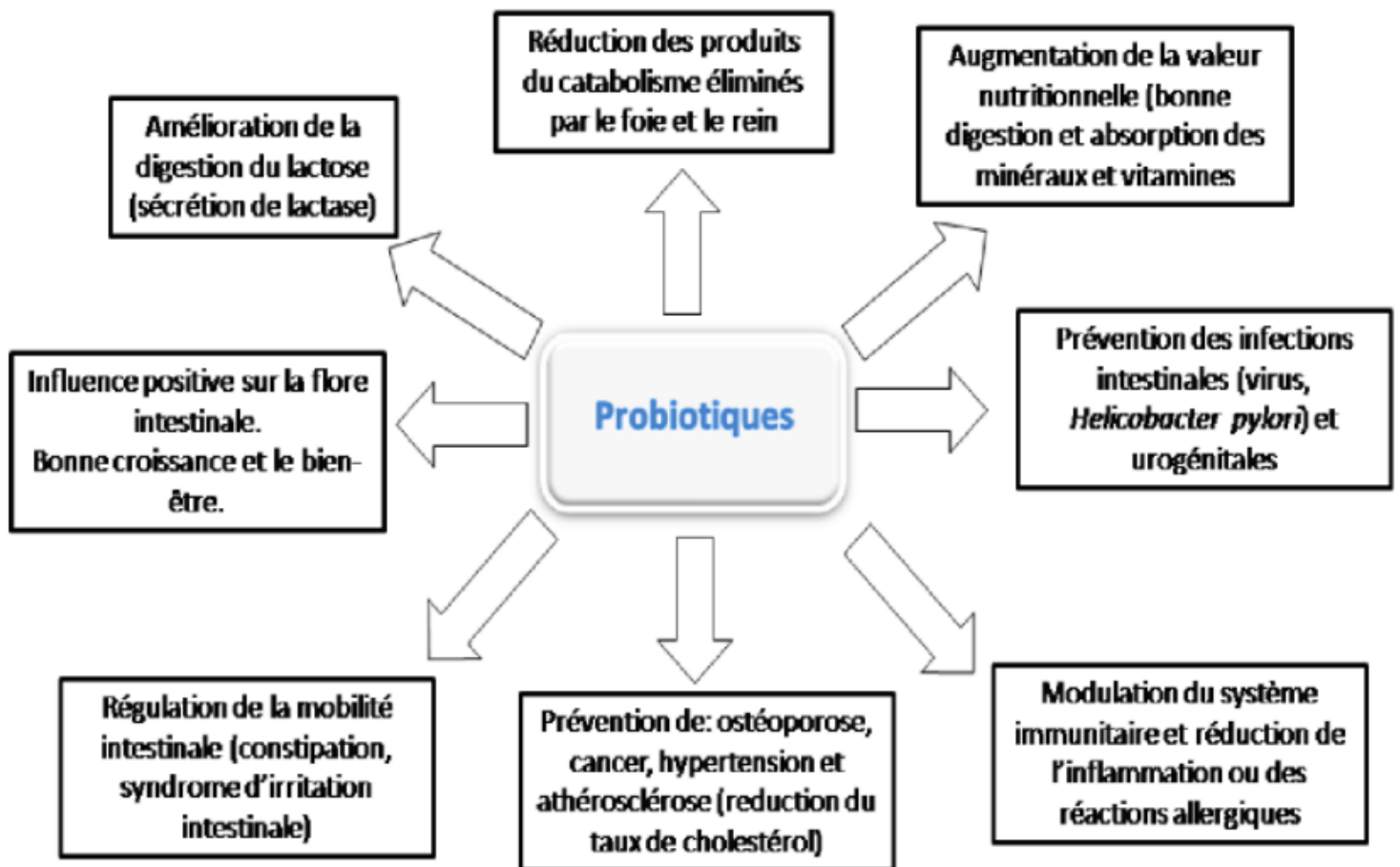


Figure 19 : Les principaux effets bénéfiques attribués aux probiotiques

Chapitre 4 : Interaction bactéries lactique et cancer

3,1,1 Stimulation du système immunitaire par les bactéries lactiques

Des souches de Lactobacillus et de Bifidobacteria et leurs produits fermentés ont été rapportées comme étant efficaces pour améliorer l'immunité (Galdeano et Perdígón 2006). Des études in vitro ont prouvé que plusieurs souches de bactéries lactiques favorisent la capacité d'immuno potentialisateur des cellules du système immunitaire inné, y compris les macrophages, les NK (Natural killer) (Kato et al. 1983) et les lymphocytes (Perdigón et al. 1986). (24)

3,1,2 Bactéries lactiques et immunité des muqueuses

Certaines recherches avaient pour thématique principale d'utiliser les bactéries lactiques pour délivrer des molécules au niveau de l'intestin. Des propriétés intrinsèques de ces bactéries ont été observées et que certaines présentaient des capacités anti-inflammatoires. Ce champ de recherche nous intéresse aux propriétés bénéfiques de ces microorganismes appelées ainsi probiotiques, notamment leur capacité à moduler le système immunitaire, puis plus récemment, à évaluer leurs propriétés potentielles vis à vis de maladies métaboliques.

Résultats et Discussion

Résultats et Discussion

Ici, nous avons identifié des espèces bactériennes clés impliquées dans les effets immunomodulateurs du CTX, un pilier majeur de l'adjuvantité utilisé dans une variété de protocoles immunothérapeutiques (Le et al., 2015 , Lee et al., 2015 , Sistigu et al., 2011). Nous avons montré que des espèces bactériennes appartenant à deux genres, *Enterococcus* et *Barnesiella* , étaient nécessaires et suffisantes pour monter des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ T effectrices et mémoires spécifiques du cancer , compensant ainsi la perte ou l'efficacité limitée du CTX observée au cours des ATB ou du cancer. Induite par dysbiose , respectivement.

L'ère des probiotiques et de la microbiothérapie est arrivée à maturité avec l'émergence de troubles inflammatoires causés par une déviation manifeste du microbiome intestinal (Cotillard et al., 2013, Kassam et al., 2013, Le Chatelier et al., 2013, Moayyedi et al., 2015). Bien que la dysbiose associée au cancer n'ait pas encore été caractérisée, on peut s'attendre à ce que le mutualisme hôte-microbe soit perturbé chez les porteurs de cancer, par exemple lors d'une mucite induite par la chimiothérapie (Zitvogel et al., 2015), IEC-killing lors du blocage de CTLA4 (Beck et al., 2006, Berman et al., 2010, Vétizou et al., 2015) ou les dommages IEC et la translocation bactérienne au cours de la thérapie CTX, exacerbés dans le contexte du déficit en NOD2 comme indiqué ici. *E. hirae* était capable de diminuer les cellules Treg , T17 et d'augmenter les TIL effectrices CD8⁺ , rétablissant l'activité CTL anti tumorale). La plupart des modifications et inflammatoires observées dans la *lamina propria* (LP) pendant la thérapie métronomique CTX ont été observées dans l'intestin grêle, principalement dans le duodénum et l'iléon (Viaud et al., 2013) qui représentent des sites de colonisation majeurs pour les entérocoques (Ghosh et al., 2013). Une densité élevée de *E. hirae* (qui tolère des conditions gastriques et concentrations haute en sels biliaires) a été trouvée associée à un important effet bactéricide contre des agents pathogènes entériques (comme *Vibrio cholerae* , *E. faecalis* , *Enterobacter aerogenes* , *Pseudomonas aeruginosa* , *E. coli* , et *Salmonella Typhi*) (Arokiyaraj et al., 2014) et concurrencent *E. coli* , prévenant ainsi la diarrhée chez les jeunes chatons (Ghosh et al., 2013). La production de bactériocines (comme l'hiracine JM79) par *E. hirae* a facilité le contrôle de niche dans l'intestin (Nes et al. 2014). Cependant, les conséquences de l'alimentation orale avec un commensal comme *E. hirae* sur l'équilibre de l'écosystème de l'intestin grêle restent à élucider.

Fait intéressant, il a été trouvé qu'une bactérie Gram⁻ améliorant les effets du CTX, exerçant des effets immunologiques différents sur les réponses immunitaires systémiques et anticancéreuses qu'*E. hirae*. Ainsi, des analyses de séquençage de matières fécales de souris présentant une meilleure réponse au CTX en l'absence de récepteurs NOD ont mis en évidence la surreprésentation du genre *Barnesiella* au détriment des membres de la famille des *Lachnospiraceae* . L'abondance de *Barnesiella* dans le côlon était en corrélation avec plusieurs autres cellules immunorégulatrices telles que les cellules B de la zone marginale et les NKT invariantes dans la rate et le foie (Presley et al., 2010). La *Barnesiella* genre corrélé avec la clairance d' *Enterococcus faecium* résistant à la *vancomycine* chez la souris (Ubeda et al., 2013). De plus, les densités de *Barnesiella* étaient anormalement élevées chez les personnes infectées par le VIH par rapport aux personnes non

Résultats et Discussion

infectées et associées à une inflammation systémique (Dinh et al., 2015). À l'appui de cette notion, *B. intestinhominis* s'est avéré surreprésenté après des rayonnements ionisants provoquant des dommages oxydatifs à l'ADN, un contexte thérapeutique où le microbiote intestinal a un rôle protecteur (Maier et al., 2014). Nous décrivons ici le rôle immunomodulateur anticancéreux de *B. intestinhominis*. Cette bactérie Gram- a fortement influencé l'abondance des cellules spléniques polyfonctionnelles Th1 et Tc1 et a augmenté le recrutement ou la prolifération des cellules IFN- γ ⁺ γ δ T dans les Lymphocyte TIL, se comportant ainsi comme des OMB avec CTX contre un large spectre de cancers de la souris même en l'absence d'ATB. Le mécanisme sous-jacent à ces effets immunitaires reste incertain, dans la mesure où, contrairement à *E. hirae*, *B. intestinhominis* n'a pas réussi à induire la production d'IL-12, IL-27, IL-1 β ou Nos2 par les CD de moelle osseuse in vitro.

Quels pourraient être les mécanismes expliquant pourquoi de tels commensaux représentent des OMB appropriés ? Premièrement, la géodistribution de ces commensaux pourrait être cruciale pour permettre l'accès des sous-ensembles de phagocytes intestinaux à la bactérie immunogène. Les commensaux muqueux (par opposition aux luminaux) ou les bactéries résidant dans les cryptes pourraient être des candidats évidents pour réguler les réponses immunitaires locales et systémiques (Farache et al., 2013 , Palm et al., 2014 , Pédrón et al., 2012). Deuxièmement, le modèle déterministe proposé par Littman et ses collègues pour la différenciation des cellules Th dans l'intestin basé sur le contexte bactérien de l'administration d'antigènes apparentés dictant le sort de l' spécifique, Les cellules T pourraient être vraies dans notre contexte, étant donné la corrélation entre la capacité des clones d' *E. hirae* à produire de fortes réponses immunitaires pTh17 et leur effet OMB. *E. hirae* a induit de manière élective l' IL-6 , l'IL-1 et l'IL-23 dans des DC propagées ex vivo , des cytokines impliquées dans la différenciation de pTh17. En effet, un tel profil inflammatoire ou immunogène d'*E. hirae* 13144 est apparu hautement protecteur chez les patients cancéreux. Les patients atteints d'un cancer en phase terminale résistants à la chimiothérapie à base de platine présentaient une SSP plus longue lorsqu'ils abritaient des réponses de mémoire Th1 importantes dirigées contre *E. hirae* (ou *B. intestinhominis*). Troisièmement, les produits bactériens pourraient changer le ton immunologique des organes lymphoïdes (Ganal et al., 2012) ou des lits tumoraux (Iida et al., 2013), facilitant l'élicitation de cellules T spécifiques de l'antigène cancéreux. (Iida et al.) a montré que le TLR4 était important pour l'efficacité des sels de platine dans la modulation de la MDSC intratumorale et l'induction d'effets antitumoraux et a démontré que le LPS pouvait partiellement compenser l' activité tumoricide réduite de l'oxaliplatine chez les souris traitées à l'ATB (Iida et al., 2013). Quatrièmement, étant donné que certaines bactéries (telles que *E. hirae* et *B. intestinhominis*) sont contrôlées de manière élective par les récepteurs NOD2, il est concevable que les fonctions du gène NOD2 et l'altération de l'expression des gardiens de la porte NOD2 dans des circonstances pathologiques faciliteront le déclenchement de réponses immunitaires contre ces commensaux/pathobiontes.

Résultats et Discussion

Cinquièmement, les réponses immunitaires adaptatives spécifiques aux bactéries amorcées dans la LN mésentérique pourraient exprimer un ensemble de récepteurs de chimiokines qui dictent leur déplacement vers les lésions inflammatoires pour rétablir l'immunité locale (Bartman et al., 2015, Viaud et al., 2013). Par conséquent, l'interruption de l'axe CCR9/CCL25 a favorisé la croissance des tumeurs productrices de CCL25 en limitant l'accumulation de cellules CD4⁺Th dans les ganglions lymphatiques drainant la tumeur (Jacquelot et al., 2016). Enfin, un potentielle mimétisme moléculaire entre des commensaux/pathobiontes distincts et des antigènes tumoraux est envisageable mais reste à établir (Rubio-Godoy et al. 2002).

Cette étude représente la justification pour reconstituer une diversité optimale du microbiote intégrant des espèces importantes des genres *Enterococcus* et *Barnesiella* pour optimiser la réponse aux agents au moins alkylants, actuellement utilisés dans les cancers du sein, les sarcomes, les hémopathies malignes et pédiatriques. Dans l'ensemble, ces résultats ouvrent la perspective de développer des OMB ou leurs produits bactériens (MAMPS ou métabolites) pour optimiser les thérapies contre le cancer (Zitvogel et al. 2015) et ouvrent la question de savoir si une OMB pourrait convenir à n'importe quel cytotoxique. Nous supposons que le futur proche dévoilera sans aucun doute de nouvelles OMB adaptées à d'autres composés thérapeutiques avec leur mode d'action particulier. (25)

Conclusion

Conclusion

Le microbiome commensal constitue un modulateur important de la physiologie de l'hôte et du risque de maladie, y compris le développement et la progression du cancer.

Les cancers de la prostate, du poumon et colorectal représentent environ 43% de tous les cancers diagnostiqués chez les hommes en 2020. Pour les femmes, les trois cancers les plus courants sont le sein, le poumon et le cancer colorectal, et ils représenteront environ 50% de tous les nouveaux cancers. Diagnostics de cancer chez les femmes en 2020.

De plus, des commensaux sélectionnés sont capables de coloniser des tumeurs solides. Ce « microbiome tumoral » peut avoir un impact supplémentaire sur les réponses tumorales locales au traitement et potentiellement être exploité pour le ciblage et l'administration thérapeutique spécifiques à la tumeur. L'efficacité d'un certain nombre de traitements anticancéreux, est discutable de la façon dont les approches de traitement anticancéreux utilisant le microbiome tumoral peuvent améliorer l'efficacité du traitement oncologique. La prise en charge est multidisciplinaire nécessitant des moyens humains et matériels considérables. La chirurgie est le traitement le plus utilisé, elle est le plus souvent associée à une chimiothérapie adjuvante.

Le microbiote intestinal peut moduler l'efficacité des thérapies anticancéreuses. Il a été démontré que le cyclophosphamide (CTX) stimule la translocation de populations sélectionnées de bactéries Gram-positives provoquant des réponses cellulaires effectrices pathogènes T helper 17

L'importance d'une bonne politique de santé axée sur le dépistage, la sensibilisation et la prise en charge précoce des cancers est incontestable ainsi que la recherche dans la greffe fécale et/ou bactérienne la réponse a la guérison du cancer se cache peut être dans notre propre corps. Les intervenants de santé jouent un grand rôle dans l'exécution de cette politique, d'où la nécessité d'une formation élargie, constante et de qualité sur ce fléau ravageur.

Références bibliographiques

- 1-Centre Paul Strauss - Histoire et définition - <https://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition#:~:text=Le%20mot%20cancer%20tire%20son,s'%C3%A9tendent%20%C3%A0%20a%20peau.>
- 2-Par Katie Fischer et Carol Phillips, Maj. 01/06/2002
<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10,1099/mic.0,026385-0>
- 3-par Sakamoto M, *Int J Syst Evol Microbiol* 2007 <https://lpsn.dsmz.de/genus/barnesiella>
- 4-Par Razali Sofiane, le 28 /06/2018, page 20, <http://e-biblio.univ-mosta.dz/bitstream/handle/123456789/6269/-Unlicensed-D%C3%A9partement%20de%20Biologie%202.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 5-Inserm, Par Rémy Burcelin, Maj **01,02,2016**, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
- 6-Fondation contre le cancer, Maj : 26/11/2020 <https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur#:~:text=L'extension%20du%20cancer&text=Stade%201%3A%20la%20tumeur%20est,de%20la%20tumeur%20d'origine.>
- 7-Par Robert Peter Gale MD PhD, Maj 2020/09,
<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9sentation-des-cancers/d%C3%A9veloppement-et-propagation-du-cancer#>
- 8-<https://microbiologiemedicale.fr/flore-commensale-du-tube-digestif/> , Maj le 06-02-2016
- 9-Par Marie Céline Ray, le 05/2019, <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/cancer-cancer-colon-15987/>
- 10-Le Figaro <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/cancer-colon/quest-ce-que-cest-0>
- 11-par A Adak , Mojibur R Khan *Cell Mol Life Sci.* Février 2019 ; 76(3) : 473-493. doi: 10,1007/s00018-018-2943-4. Publication en ligne du 13 octobre 2018.
- 12-par Mangiola F, Ianiro G, et al, *Microbiol Mol Biol Rev.* 8 novembre 2017 ; 81(4) : e00036-17. doi: 10,1128/MMBR.00036-17. Imprimé 2017 déc.
- 13-par O. Goulet, *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2009) 22, (102-106)
- 14-édité par l'institut national du cancer, date de publication janvier 2011 Maj 15/01/2019
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>

Références bibliographiques

- 15-*MediResource In* maj ressource santé cyclophosphamide 2012
<https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/procytox>
- 16 - Institut Pasteur <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/efficacite-traitements-contre-cancer-deux-bacteries-notre-microbiote-identifiees>, Mis à jour le 18/10/2016
- 17 - ESNM Par **Andreu Prados** le 16 janvier 2017
<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/anti-cancer-effect-cyclophosphamide-relies-enterococcus-hirae-barnesiella-intestinihominis/>
- 18 - par **Régis GROSSIDIER** le 2017/04/02 <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/les-nutriments/ferments-lactiques.php>
- 19 - Caducee.net le 15/05/2015 <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/eufic/bacteries-lactiques.asp>
- 20- par HAJER JEDIDI édité en Juillet 2007 EFFET DU STRESS GASTRO-INTESTINAL SUR LA PHYSIOLOGIE ET LE MÉTABOLISME DES BACTÉRIES LACTIQUES ET PROBIOTIQUES page 21
- 21- Effets des bactéries lactiques ingérées avec des laits fermentés sur la santé. *Veterinary Research, BioMed Central*, 2001, 32 (2), pp.101-117. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902692/document>
- 22- par Luis G. Bermúdez-Humarán et Philippe Langella edité par *Rev Francoph Lab.* le 2009 Dec; 2009(417): 79–89. Published online 2009 déc. 11
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270964/>
- 23- Par Sophie Drouault, Gérard Corthier page 107 édité le 01/01/2001
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902692/document>
- 24- Par Ahmed Gaid Kelthoum le Janvier 2020 http://elearning.centre-univ-mila.dz/pluginfile.php/58712/mod_resource/content/1/roles_papier_02.pdf
- 25- Daillere et al. 2016, *Immunité* 45, 931–943 18 octobre 2016 - 2016 Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.009>