

Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal ?

Antoine Bruneau¹, Minh-Tam Baylatry¹, Anne Christine Joly¹, Harry Sokol²

Reçu le 25 octobre 2017
Accepté le 30 octobre 2017
Disponible sur internet le :

1. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, pharmacie hospitalière, 184, rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
2. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service de gastro-entérologie et nutrition, 184, rue du faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris, France

Correspondance :

Harry Sokol, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service de gastro-entérologie et nutrition, 184, rue du faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.
harry.sokol@aphp.fr

Mots clés

Cancer colorectal
Microbiote intestinal
Carcinogenèse colique
Dépistage

■ Résumé

Le microbiote intestinal, composé de 10^{14} micro-organismes, est aujourd'hui considéré comme un « organe caché », de par ses fonctions digestives, métaboliques et immunitaires bénéfiques à son hôte. Les progrès en biologie moléculaire de ces 15 dernières années ont permis de mettre en évidence une perturbation de la composition du microbiote au cours de nombreuses pathologies, dont le cancer colorectal. L'abondance de certaines bactéries est augmentée au cours du cancer (*Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* notamment) tandis que c'est le contraire pour d'autres (*Faecalibacterium prausnitzii*). De nombreux mécanismes, propres à chaque bactérie, sont impliqués dans la carcinogenèse colique, mettant en jeu le plus souvent des toxines bactériennes impliquées dans des phénomènes pro-inflammatoires et l'activation de voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'angiogenèse et la prolifération cellulaire. L'identification de ces bactéries permet d'envisager le microbiote intestinal comme un potentiel outil de dépistage non invasif du cancer colorectal. Des études récentes ont également mis en évidence une relation entre le microbiote intestinal et l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies (oxaliplatine, irinotecan) et des immunothérapies (ipilimumab notamment). Des thérapies (probiotiques, transplantation de microbiote fécal...) permettent aujourd'hui de moduler le microbiote intestinal. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont ainsi évoquées, associant une chimiothérapie et/ou immunothérapie à un traitement adjuvant ciblant le microbiote, afin d'optimiser la réponse et de limiter les effets indésirables des traitements.

Keywords

Colorectal cancer
Gut microbiota
Carcinogenesis
Screening

■ Summary

Gut microbiota: What impact on colorectal carcinogenesis and treatment?

The gut microbiota, composed of 10^{14} microorganisms, is now considered as a "hidden organ", regarding to its digestive, metabolic and immune functions, which are helpful to its host. For the

last 15 years, advances in molecular biology have highlighted the association of gut microbiota dysbiosis with several diseases, including colorectal cancer. An increased abundance of some bacteria (including Fusobacterium nucleatum, Bacteroides fragilis, Escherichia coli) is associated with cancer, whereas others seem to be protective (Faecalibacterium prausnitzii). Several mechanisms, which are species-specific, are involved in colorectal carcinogenesis. Most of the time, bacterial toxins are involved in pro-inflammatory processes and in activation of angiogenesis and cellular proliferation pathways. The identification of these bacteria leads to envisage the gut microbiota as potential screening tool for colorectal cancer. Recent studies showed a relation between the gut microbiota and the efficacy and toxicity of chemotherapies (oxaliplatin, irinotecan) and immunotherapies (including ipilimumab). Therapeutic approaches targeting the gut microbiota are now available (probiotics, fecal microbiota transplantation...). New therapeutic strategy combining both chemotherapy and/or immunotherapy with an adjuvant treatment targeting the gut microbiota can now be developed in order to improve treatment response and tolerance.

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) représente le 3^e cancer chez l'homme et le 2^e chez la femme en termes d'incidence dans le monde. On dénombre 1,4 millions de nouveaux cas par an et 700 000 décès. En France, en 2015, 43 068 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 17 833 décès ont été attribués au cancer colorectal. Le cancer colorectal se situe au 2^e rang chez l'homme et au 3^e rang chez la femme en termes de mortalité [1]. Les cancers coliques représentent 65 % des cancers colorectaux avec une localisation préférentielle au niveau du sigmoïde (60 %), les cancers rectaux représentent 35 % des cancers colorectaux.

Le cancer colorectal est diagnostiqué dans 95 % des cas après 50 ans. L'incidence augmente ensuite avec l'âge. Depuis plusieurs années, le pronostic de la maladie tend à s'améliorer avec un taux de survie à 5 ans de près de 65 % tous stades confondus en France aujourd'hui, mais le pronostic reste péjoratif dans les formes métastatiques (survie à 5 ans d'environ 10 %). Un programme national de dépistage organisé a été mis en place depuis 2009 en France, afin d'augmenter significativement les chances de guérison des patients atteints de cancer colorectal.

Les cancers colorectaux peuvent être classés en trois catégories. Près de deux tiers sont dits sporadiques, en raison de leur survenue indépendante de l'histoire familiale ou de maladie inflammatoire associée. Ils apparaissent généralement après 50 ans et résultent de mutations somatiques, pouvant cependant être influencées par l'environnement local et les prédispositions génétiques des individus [2]. La deuxième catégorie concerne les cancers colorectaux associés aux colites, et plus particulièrement aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), débutant souvent à un âge jeune et augmentant le risque de cancer colorectal. Enfin, 3 à 5 % des cas concernent des formes héréditaires : la polyposse adénomateuse familiale et la maladie de Lynch.

Plusieurs facteurs de risque de développer un cancer colorectal ont été identifiés : âge élevé, MICI, antécédents familiaux de cancer colorectal, consommation de viandes rouges et de viandes transformées, alcool, tabagisme, obésité, diabète [3]. Il s'agit pour la plupart de facteurs environnementaux, dépendant des habitudes de vie et de l'environnement de chacun.

Depuis plusieurs années, des études ont été menées, mettant en évidence une relation entre ces facteurs de risque de cancer colorectal et une perturbation de la composition en micro-organismes de l'intestin, notamment en bactéries. Les recherches s'intensifient aujourd'hui autour de l'influence de la composition du microbiote intestinal sur la survenue du cancer colorectal, et inversement sur une potentielle modification du microbiote intestinal induite par le cancer colorectal.

Le microbiote intestinal

Composition

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes vivant au sein du tractus digestif humain, principalement localisé au niveau de l'intestin grêle et du côlon, l'acidité gastrique freinant la colonisation de l'estomac. Environ 10^{14} micro-organismes sont hébergés par l'homme au sein de son tube digestif : bactéries, virus, levures et archées. Ces micro-organismes sont répartis suivant un gradient de concentration le long du tractus digestif, la densité étant maximale au niveau du côlon. La densité est 100 fois plus importante au sein du côlon distal en comparaison au proximal, dû à l'augmentation des bactéries anaérobies strictes (figure 1).

Chaque individu possède au sein de son microbiote plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes. Le microbiome (ensemble des gènes du microbiote) représente ainsi une très grande diversité estimée à environ 100 à 150 fois le génome humain. Vivant dans un environnement très spécifique, ces bactéries sont difficilement cultivables en laboratoire. Les progrès en biologie moléculaire, et particulièrement le séquençage

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8785620>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8785620>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)