

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie
Spécialité : Microbiologie Fondamentale



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Caractérisation du microbiote chez les
patients atteints de cancer.**

Présenté par :
HASSISSI Imene & IDJAKIRENE Lydia

Soutenu le 24 Juin 2023

Devant le jury composé de :

M. BENDJEDDOU Kamal	MCA	Président
M. DJOUDI Ferhat	MCA	Encadreur
M. ADJEBLI Ahmed	MCA	Examineur

Année universitaire 2022 / 2023

Dédicaces

Je remercie Allah le tout puissant qui m'a aidé, donné la force de surmonter beaucoup d'obstacles et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu...

Je dédie ce modeste travail :

À celle qui m'a mise au monde...Maman, la lumière de ma vie, qui m'a toujours épaulé, entouré d'amour et d'affection, et qui n'a jamais cessé de faire des prières pour moi. Je ne la remercierai jamais assez et je serai éternellement reconnaissante pour sa patience et son soutien tout au long de mon parcours.

À mon cher père, qui peut être enfin fier et trouvé ici le fruit de longues années de sacrifices et de privations pour mon éducation ; Merci pour tes encouragements, tes conseils et tes efforts fournis.

À mes chères sœurs « Yasmine » et « Chaima », et mon petit frère « Adem » pour leur courage et patience infinie ; Merci de m'avoir soutenu moralement durant toutes ces années d'études, merci pour votre amour, présence, humour et vos encouragements.

À toute ma famille « Hassissi » et « Benali », grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, tout particulièrement à ma tante « Soraya », merci pour votre tendresse et soutien.

À la mémoire de mon cher petit cousin parti trop tôt « Imad-eddine Benali » ; Tu nous manques énormément ..., et de ma chère cousine « KENZA Hassissi », que dieu vous accueille en son vaste paradis.

Dédicaces à mes meilleures amies qui vont se reconnaître ; merci pour vos conseils, votre aide et support dans les moments difficiles, j'ai de merveilleux souvenirs à vos côtés, je vous souhaite bonheur et réussite.

Je vous aime

JMENE

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents, à qui je tiens à exprimer toute ma reconnaissance, sans votre présence et vos sacrifices, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Vos efforts inlassables, votre confiance et les valeurs que vous m'avez inculquées ont fait que je suis arrivé là où je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ni remerciement ne pourront exprimer pleinement la gratitude que j'ai envers vous. Vous êtes mes piliers, m'apportant soutiens, courage et amour à chaque étape de ma vie, je suis extrêmement fière d'être votre fille, et me sent privilégié d'avoir des parents aussi merveilleux.

Une petite attention supplémentaire à mon cher papa, mon meilleur ami, celui sur qui je peux toujours compter, rien de tout ça n'aurait été possible sans toi, tu m'as toujours soutenu et encouragé dans mes choix, tu as mon amour et ma gratitude infinie.

À mes adorables frères et sœurs Lyes, Lisa et Ryma, vous illuminez ma vie et la remplissez de joie, je vous remercie d'être à l'écoute, de me soutenir et de me supporter depuis toujours. Je vous souhaite une réussite et un bonheur sans fin, je vous aime si fort.

À mes amis de longue date, ceux qui sont pratiquement de la famille, Yasmine F, Ismail B, Yassine M, Lisa A, Melissa B, Chanez B, Kenza M, Adib A, Menad M, et tant d'autres, merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé, sachez que ces dédicaces témoignent de mon amour et de ma reconnaissance envers chacun d'entre vous.

J'adresse une pensée spéciale à Ismail, mon camarade d'aventures (ou plutôt de mésaventures) à travers lesquelles on a pu grandir ensemble. Je suis fière de nous, pour avoir tenu bon face à chaque épreuve et galère que nous avons rencontrées, et d'avoir toujours été là l'un pour l'autre. Je nous souhaite un avenir glorieux.

LYDIA

Remerciements

D'abord et avant tout, le bon Dieu, qui nous a donné la force, le courage et la patience d'achever et mener à bien ce modeste travail.

Nos premiers remerciements vont à notre cher encadreur Mr. Djoudi Ferhat, qui a bien voulu diriger notre travail. Nous le remercions pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail ainsi que pour sa disponibilité, ses relectures attentives et recommandations avisées, ses précieux conseils, de nous avoir toujours accordé de son temps et nous avoir guidé tout au long de cette étude, nous vous en sommes donc très reconnaissantes.

De sincères remerciements au Dr Idjakirene, Dr Kacher et Dr Takbou pour leur aide précieuse et leur contribution essentielle, leur soutien et professionnalisme ont été à la hauteur de leur renommée. Grâce à eux, nous avons pu obtenir les échantillons dont nous avons tant besoin, leur générosité ont grandement enrichi notre recherche et nous en sommes extrêmement reconnaissantes.

De chaleureux remerciements à notre Co-promotrice, Mlle Mehelleb Dalila, pour son soutien inestimable. Elle nous a guidés tout au long de ce mémoire, nous prodiguant des enseignements précieux aussi bien en pratique au laboratoire qu'en théorie lors de la rédaction. Sa présence bienveillante, sa gentillesse et ses connaissances nous ont été d'une valeur inestimable. Tu es et resteras toujours un modèle de réussite pour nous, nous te souhaitons le meilleur tu le mérites plus que quiconque. Mille mercis de nous avoir pris sous ton aile et d'avoir contribué à notre travail.

A Mr Madaoui Menad qui a notre profonde gratitude, pour avoir partagé son précieux savoir avec nous, sa guidance et son soutien ont été extrêmement précieux tout au long de notre parcours. Nous sommes reconnaissantes envers ta générosité et ta disponibilité à écouter nos questions et préoccupations. Sache que ton engagement envers notre réussite a été une source d'inspiration, nous te remercions pour ton soutien constant et tes conseils éclairés.

Merci à chacun des membres du jury Mr. BENDJEDDOU et Mr ADJEBLI, d'examiner ce travail et d'assister à notre soutenance. Nous sommes convaincus que vos retours nous seront d'une grande aide afin de pouvoir nous améliorer et effectuer les corrections nécessaires dans le but d'avoir un travail de meilleure qualité.

Pour finir, un grand merci aux patients qui ont généreusement contribué à notre étude, Leur coopération à fournir les échantillons ont été d'une importance capitale pour la réalisation de notre recherche, nous leurs en sommes extrêmement reconnaissantes et leurs souhaitons un prompt rétablissement.

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction1/2

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Cancer.....4

I. Définition et généralités:.....4

II. Types de cancer :.....4

II.1. Cancer du sein:.....4

II.2. Cancer de la Thyroïde:.....5

II.3. Tumeurs du tube digestif:.....6

II.3.1. Cancer gastrique :.....6

II.3.2. Cancer colorectal :.....6

II.4. Tumeurs cérébrales.....7

II.4.1. Méningiome :.....8

III. Diagnostic:.....8

IV. Traitement:.....9

Chapitre II : Microbiote intestinal.....11

I. Définition et généralités :.....11

II. Composition du microbiote intestinal :.....12

III. Facteurs influençant l'évolution du microbiote intestinal :.....13

IV. Rôle du microbiote intestinal :.....15

Chapitre III : Lien entre le microbiote intestinal et le cancer.....17

I. Généralités :.....17

II. Lien entre le microbiote et le cancer de la thyroïde :.....18

III. Lien entre le microbiote et le cancer du sein18

IV. Lien entre le microbiote et Les tumeurs du tube digestif :.....19

IV.1. Cancer de l'estomac :.....19

IV.2. Cancer colorectal :.....19

V. Lien entre le microbiote et les tumeurs cérébrales :.....20

Partie pratique

Chapitre I : Matériel et méthodes	22
I. Description et objectif de l'étude :.....	22
II. Population étudiée :.....	22
III. Échantillonnage :.....	23
IV. Étude bactériologiques :.....	23
IV.1. Enrichissement sur le bouillon cœur-cerveille BHI :.....	24
IV.2. Inoculation sur CHROMagar Orientation :.....	24
IV.3. Repiquage et purification :.....	25
V. Identification des genres bactériens :.....	26
V.1. Coloration de Gram :.....	26
V.2. Test de la catalase:.....	26
V.3. Les galeries biochimiques (APi 20 E, APi staph, APi 20 strep) :.....	27
Chapitre II : Résultats.....	29
I. Épidémiologie :.....	29
I.1. Répartition des patients selon le type de cancer :.....	29
I.2. Répartition des patients selon le sexe et l'âge :.....	29
II. Espèce dominante:.....	30
II.1. Chez les patients :.....	30
II.2. Chez les témoins :.....	31
III. Autres espèces moins dominantes :.....	32
III.1. Chez les patients :.....	32
III 2. Chez les témoins :.....	Erreur ! Signet non défini.
Discussion Générale.....	34
Conclusion.....	40
Références bibliographiques.	
Annexes.	
Résumé.	

Liste des tableaux

Tableau I : Phyla et genres bactériens du microbiote intestinal humain.....	12
Tableau II : Information patients.....	22
Tableau III : Information personnes saines.....	23
Tableau IV : Verreries, matériel, appareils et produits chimiques utilisés.....	Annexe II
Tableau V : Composition bouillon BHI.....	Annexe III
Tableau VI : Composition gélose CHROMagar orientation.....	Annexe III

Liste des figures

Figure n° 01 : Types de cancer canalaire	3
Figure n° 02 : Tumeurs cérébrales les plus fréquente	8
Figure n° 03 : Caractéristiques et microbiote associés des différentes niches écologiques du tube digestif	11
Figure n° 04 : Modulation du microbiote intestinal	15
Figure n° 05 : Rôles du microbiote intestinal	16
Figure n° 06 : Enrichissement dans le bouillon BHI	23
Figure n° 07 : Milieu de culture CHROMagar.....	24
Figure n° 08 : Repiquage des souches.....	25
Figure n° 09 : Réalisation des galeries API	27
Figure n° 10 : Diagramme circulaire montrant la répartition des patients par type de Cancer	29
Figure n° 11 : Diagramme en bâtons montrant la répartition des patients selon l'âge et le sexe	29
Figure n° 12 : Diagramme en bâtons montrant les espèces dominantes chez les patients....	30
Figure n° 13 : Diagramme en bâtons montrant les espèces dominantes chez les témoins....	31
Figure n° 14 : Diagramme en bâtons montrant les autres espèces chez les patients	32
Figure n° 15 : Diagramme en bâtons montrant les autres espèces chez les témoins	32
Figure n° 16 : Réponse cellulaire aux cassure double-brin de l'ADN induite par la coli-Bactine.....	37
Figure n° 17 : Fiche de renseignements.....	Annexe I
Figure n° 18 : Résultats de croissance sur CHROMagar Orientation (personnes malades)	Annexe IV
Figure n° 19 : Résultats de croissance sur CHROMagar Orientation (personnes saines)	Annexe V
Figure n° 20 : Résultats du repiquage sur CHROMagar Orientation.....	Annexe VI
Figure n° 21 : Observation microscopique après coloration de gram.....	Annexe VII
Figure n° 22 : Réalisation de test de la catalase.....	Annexe VIII
Figure n° 23 : Résultats des galeries biochimiques.....	Annexe IX

Liste des abréviations

ADH : arginine dihydrolase.

AIEC : Adhèrent-invasif Escherichia coli.

API : Analytical profile index.

ATM : Ataxia telangiectasia mutated.

BHI : Brain Heart Infusion.

CIT : Citrate.

GEL : Gélatinase.

GLYG : Glycogène.

H₂S : hydrogène sulfuré.

LDC : lysine-décarboxylase.

ODC : Ornithine-décarboxylase.

PKS : Polykétide synthase.

RIB : Ribose.

URE : Urée.

VP : Voges-Proskauer.

« *Introduction générale* »

Le cancer est un problème de santé publique majeur, très répandu et extrêmement dévastateur en termes de pathologies humaines, présentant une gamme polyvalente de caractéristiques cliniques. Il est considéré comme l'une des causes principales de décès dans le monde entier avec environ 10 millions de décès estimés en 2020 (**WHO, 2022**).

En Algérie, selon les statistiques du ministère de la santé, environ 47 050 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés en 2022, le cancer du sein constitue la tumeur maligne la plus rencontrée chez les femmes, suivi du cancer colorectal, et les cancers des poumons suivis du cancer colorectal et du cancer de la prostate pour les hommes (**AFRO.WHO, 2023**).

Le corps humain abrite une communauté microbienne complexe qui constitue un véritable écosystème. L'ensemble des communautés microbiennes (bactéries, archées, virus, champignons et protozoaires) trouvées dans un environnement spécifique (par exemple un site anatomique particulier ou un organisme entier) constitue le microbiote, anciennement appelé microflore. Ces communautés microbiennes ont co-évolué avec nos cellules et tissus sous forme d'interactions mutualistes au cours des millénaires et sont donc essentielles à notre survie (**Denis et al., 2016**). Le microbiote le plus grand et le plus diversifié réside dans l'intestin, qui constitue l'habitat d'une grande variété de micro-organismes dont les bactéries sont les principales espèces (**Qin et al., 2010**).

Chaque personne possède une flore intestinale unique, car de nombreux facteurs influencent son développement et sa composition. Dès la naissance, avec les premières expositions de l'enfant à son environnement (allaitement, alimentation, etc.), des micro-organismes externes envahissent le tube digestif. Cette colonisation peut avoir des conséquences importantes sur la santé tout au long de la vie (**Bäckhed et al., 2015**).

Le microbiote intestinal constitue un véritable « organe métabolique » aux multiples fonctions, jouant un rôle indispensable dans le bien-être et la santé, mais lorsque sa composition est déséquilibrée ou considérablement altérée (dysbiose), il peut déclencher des inflammations locales et systémiques néfastes ou des maladies organiques, comme le cancer par exemple. Des rapports récents suggèrent que la dysbiose augmente avec l'âge, le microbiote intestinal des personnes âgées s'enrichissant en bactéries commensales pro-inflammatoires au dépens des microbes bénéfiques (**Ragonnaud et al., 2021**).

Ces dernières années, de nombreuses études ont exploré la flore intestinale chez les patients cancéreux, ainsi que le rôle potentiel et la capacité des espèces bactériennes de provoquer

divers types de cancer, à titre d'exemple : le cancer gastrique (**Chmiela et al., 2017**), colorectal (**Wang et al., 2012**) et les tumeurs cérébrales (**Jiang et al., 2022**).

Ces données ont constitué la motivation principale pour entreprendre une étude de la diversité bactérienne intestinale chez les patients atteints de cancer et de définir les espèces les plus abondantes. Pour cet objectif, nous avons choisi des patients hospitalisés au niveau du service oncologie du CHU de Bejaia. En suivant la même idée des études précédentes, nous avons comparé entre le microbiote fécal des personnes atteintes de divers types de cancer avec celui des personnes saines, afin de répondre à la problématique suivante : Existe-t-il un lien entre le microbiote et le cancer et quelle est la différence entre le microbiote des personnes cancéreuses et les personnes saines ? Ainsi, notre travail est structuré comme suit :

- ✚ Une synthèse bibliographique sur le cancer, le microbiote intestinal, ainsi que le lien entre les deux.
- ✚ Une partie pratique qui relate :
 - (1) La collecte des échantillons chez les populations étudiées
 - (2) L'étude bactériologique et comparaison
 - (3) L'identification des genres bactériens



*« SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE »*

Chapitre I : Cancer

I. Définition et généralités:

Un cancer est provoqué par la transformation et la division incontrôlée d'une cellule initialement normale dont les programmes de signalisation et de métabolisme sont altérés, on parle alors de dysfonctionnement. Celle-ci se multiplie et en produit d'autres anormales qui se développent de manière anarchique. Ces dernières finissent par former des masses appelées tumeurs malignes ou cancéreuses. Cette prolifération est d'abord locale, mais peut se propager dans d'autres tissus ou organes ; Ce processus est appelé métastase (**Upadhyay, 2020 ; INCa, 2016**).

Cette maladie est multifactorielle dont l'apparition dépend d'un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux qui sont impliqués également dans l'hétérogénéité tumorale (**Azevedo et al., 2020**).

II. Types de cancer:

II.1. Cancer du sein:

Le cancer du sein (BC, pour breast cancer) est la tumeur maligne la plus fréquente. Elle représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas et demeure la principale cause de mortalité chez les femmes. Environ 2,3 millions de cas de cancer du sein et 658 000 décès par ce cancer ont été enregistrés en 2020 (**WHO, 2021**). C'est une maladie qui se développe dans les lobules, les trompes ou le tissu conjonctif qui constituent la glande mammaire (**Park et al., 2022**).

Cette tumeur constitue un groupe disparate de prolifération cellulaire dites néoplasique, qui diffèrent à plusieurs égards. Les différents types de cancer du sein sont classés selon les cellules desquelles ils se forment. Les plus fréquents sont des adénocarcinomes, ils naissent le plus souvent à partir des cellules des canaux et rarement à partir des cellules des lobules. La classification histologique de Scraff, Blomm et Richardson (SBR), permet de déterminer le degré d'agressivité de la tumeur (**Dufour et al., 2009**).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle attribuable à de nombreux facteurs de risque contribuant à l'initiation et la croissance tumorale. Un âge agrandissant (plus de 40ans) et le sexe féminin sont les premiers de ces facteurs. Environ 0,5 à 1% des cancers du sein se développent chez des hommes. En outre, il peut également être associé à des

antécédents familiaux ou gynécologiques (traitement hormonal post-ménopause) (WHO, 2021). Moins de 10% des cancers du sein sont attribués à des mutations génétiques héréditaires (Rojas et Stuckey, 2016) ; les plus importantes d'entre elles sont présentes dans les gènes BRCA1 et BRCA2 (Murthy et Muggia, 2019). En plus de la génétique, des facteurs environnementaux tels que l'influence des micro-organismes pourraient être associés au développement de certains cancers, les composants bactériens, leurs produits et métabolites interagissent avec le tissu sensible (Alizadehmohajer et al., 2020).

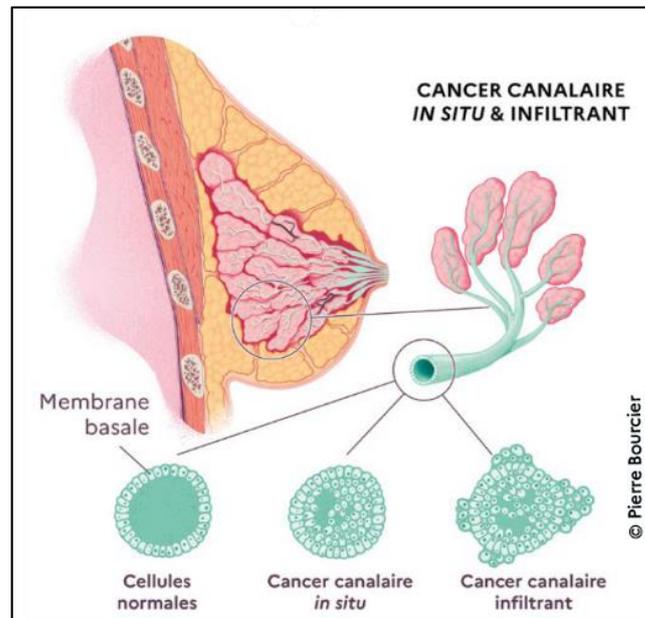


Figure n° 01 : Types de cancer canalaire.

II.2. Cancer de la Thyroïde:

Le cancer de la thyroïde (TC pour thyroid cancer) représente actuellement le cancer endocrinien le plus courant et sa prévalence a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Cependant, cette incidence accrue peut être attribuée à un surdiagnostic des nodules thyroïdiens, et à des facteurs environnementaux (Kitahara et Sosa, 2016).

Le cancer de la thyroïde est une tumeur maligne des cellules parenchymateuses de la thyroïde. Le parenchyme thyroïdien se compose de deux principaux types de cellules, les cellules folliculaires thyroïdiennes qui donnent lieu au cancer différencié de la thyroïde (DTC) et les cellules parafolliculaires ou C_ε qui donnent lieu au carcinome médullaire de la Thyroïde (MTC) (Lee et al., 2022). Les DTC comprennent le carcinome papillaire de la Thyroïde (PTC), le carcinome folliculaire (FTC) et le carcinome à cellules de Hurthle, et

représentent 90 à 95 % de toutes les tumeurs malignes de la thyroïde. Le MTC représente environ 1 à 2 % et le carcinome anaplasique de la thyroïde représente moins de 1 % de tous les cancers de la thyroïde (Noone et al., 2017).

II.3. Tumeurs du tube digestif:

II.3.1. Cancer gastrique :

Le cancer gastrique (CG) ou cancer de l'estomac est un cancer assez courant, responsable de plus de 1,09 million de cas et près de 765 000 décès estimés en 2020 (WHO, 2022). Soit 1 décès sur 13, ce qui fait du cancer gastrique la cinquième cause de décès liée au cancer (Sung et al., 2021). Le cancer de l'estomac est généralement rare chez les adultes de moins de 50 ans, son incidence augmente avec l'âge et atteint un plateau entre 55 et 80 ans. En moyenne, les hommes sont deux à trois fois plus susceptibles de développer un cancer de l'estomac que les femmes (Bray et al., 2018 ; Luo et al., 2017).

La classification du GC la plus populaire est la classification Lauren. Selon cette division, deux sous-types de GC sont représentés : intestinal et diffus (Lauren, 1965). Ils présentent des caractéristiques distinctes, notamment des caractéristiques cliniques, génétiques, morphologiques, épidémiologiques et les propriétés d'extension. Cette division a également une influence sur la prise de décision chirurgicale concernant l'étendue de la gastrectomie (Machlowska et al., 2020).

Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux contribuent au développement et à la progression du cancer gastrique, principalement l'alimentation, l'obésité, le reflux gastro-œsophagien, la consommation d'alcool et le tabagisme. Ce cancer peut être également attribué à des infections bactériennes telles que l'infection à *Helicobacter pylori* considérée comme la principale cause du cancer gastrique, ou virales comme le virus d'*Epstein-barr* (EBV) (Thrift et El-Serag, 2020 ; Machlowska et al., 2020).

II.3.2. Cancer colorectal :

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde, Au total 1,93 million nouveaux cas et 916 000 décès ont été enregistrés en 2020 (WHO,2022). Le cancer colorectal est le terme général utilisé pour le cancer du côlon, du rectum et de l'anus (Xu et al., 2020). Il s'agit dans la majorité des cas d'adénocarcinome intestinal qui se développe à partir de la muqueuse.

Parmi ceux-ci, 60 % impliquent le rectum ou le sigmoïde, et 25 % impliquent le côlon droit (Dufour *et al.*, 2009).

Plusieurs facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie ont été impliqués dans l'apparition du cancer colorectal (Song et Chan, 2019). Les maladies inflammatoires telles que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn présentent également un risque mais de façon moins importante. De plus, les antécédents familiaux jouent un rôle majeur dans le développement du CCR ; la polypose adénomateuse familiale associée à une mutation du gène APC ou du gène MYH peut provoquer le cancer CCR, ainsi que le syndrome de lynch lié à une mutation dans les gènes de réparation de l'ADN (MLH1/MSH2/MSH6) (Scotté *et al.*, 2008).

II.4. Tumeurs cérébrales:

Les cancers du cerveau et du système nerveux central (SNC) représentent 1,7 % du nombre total de nouveaux cas de cancer, soit 308 102 nouveaux cas Diagnostiqués en 2020 (WCRF, 2022). Selon le rapport statistique CBTRUS : Environ 29,1 % de toutes les tumeurs cérébrales et autres tumeurs du SNC étaient malignes et 70,9 % étaient bénignes. Près de 83 029 décès ont été attribués à des tumeurs cérébrales malignes et à d'autres tumeurs du SNC (Ostrom *et al.*, 2021).

Une tumeur cérébrale est une masse anormale issue d'une multiplication accrue de cellules accumulées au niveau du cerveau, qui peut être de nature bénigne ou maligne. Ces tumeurs cérébrales peuvent affecter directement les fonctions physiques, émotionnelles et cognitives, selon leur localisation (Jiang *et al.*, 2022). Deux principaux types de tumeurs cérébrales sont à distinguer :

- Les tumeurs primitives, dites « essentielles » qui proviennent des cellules du cerveau ou d'autres structures cérébrales adjacentes. La tumeur primitive maligne la plus fréquente est le glioblastome (49,1 %), et la tumeur non maligne est le méningiome (54,5 %) (Ostrom *et al.*, 2021).
- Les tumeurs secondaires, dites « métastases » se développent dans une autre zone ou organe du corps et se propagent au cerveau telles que le cancer du sein, du poumon ou de la thyroïde. Elles sont beaucoup plus fréquentes (Goldman, 2021).

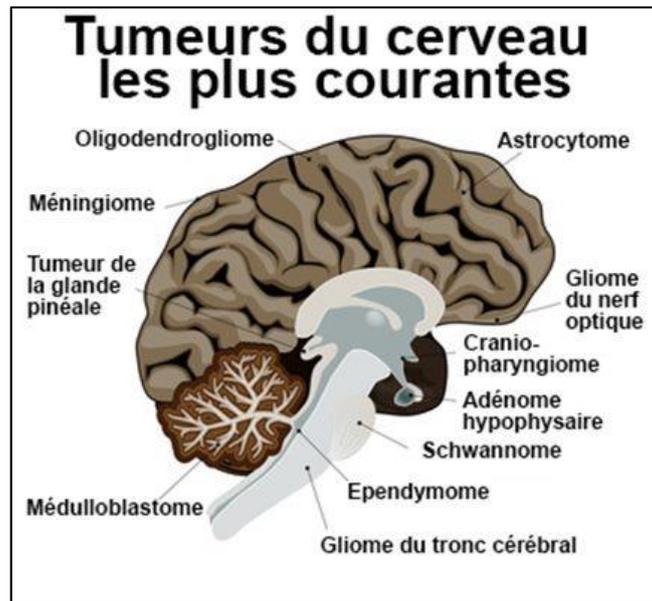


Figure n° 02 : Tumeurs cérébrales les plus fréquentes.

II.4.1. Méningiome :

Les méningiomes sont généralement bénins mais peuvent réapparaître après leur ablation. Ils sont plus fréquents chez les femmes (**Ostrom et al., 2021**), et surviennent généralement entre 40 et 60 ans mais peuvent également apparaître chez les enfants. Ces tumeurs n'envahissent pas directement le cerveau, mais peuvent comprimer le cerveau ou les nerfs crâniens, et/ou bloquer l'absorption du liquide céphalo-rachidien (**Goldman, 2021**).

Les localisations les plus fréquentes sont le parasagittal, la convexité latérale, les ailes du sphénoïde, la fosse antérieure près du nerf olfactif, la région sellaire et la fosse postérieure près du foramen magnum (**Uduma et al., 2013**). Un facteur environnemental et/ou iatrogène important est l'effet des rayonnements ionisants sur la région de la tête et du cou (**Hortobágyi et al., 2016**).

III. Diagnostic:

Le diagnostic des ou d'un cancer est établi devant des symptômes d'alerte. Cette définition s'oppose avec le dépistage, qui a pour but la découverte de tumeurs en l'absence de symptômes. Le diagnostic est le résultat d'une synthèse des données de l'anamnèse, d'imagerie et d'examen clinique. En règle générale, presque tous les cas nécessitent un examen anatomo-pathologique (**Scotté et al., 2008**).

Les valeurs anormales indiquées dans les résultats de laboratoire peuvent être liées à la présence d'un cancer, pour cela un bilan est fortement recommandé. Il comprend différents tests tels que la formule sanguine complète, taux de créatinine, d'électrolytes, ou bien les marqueurs biologiques tumoraux qui sont des molécules produites par les cellules cancéreuses ou par la réaction de l'hôte au cancer (Cancer-antigène 15-3 pour le cancer du sein, et la thyrocalcitonine pour le cancer de la thyroïde médullaire, Cancer-antigène 19-9 pour le cancer du côlon). La méthode d'imagerie radiologique permet également de confirmer la présence d'un cancer et détermine le meilleur endroit pour prélever un échantillon pour une biopsie ; par exemple la mammographie et l'échographie mammaire sont les examens de référence pour le sein, l'échographie et l'écho-endoscopie pour le rectum, et le scanner abdomino-pelvienne pour le bilan d'extension du cancer gastrique, et l'imagerie par résonances magnétiques IRM pour les tumeurs cérébrales). Pour des examens anatomo-pathologiques, il est possible de réaliser des biopsies qui permettent d'étudier le type histologique. Les examens endoscopiques sont utiles pour les organes creux tels que la fibroscopie considérée comme un examen clef pour le cancer de l'estomac et la coloscopie pour le cancer colorectal (**Scotté et al., 2008 ; Wilkinson, 2021**).

IV. Traitement:

Tous les patients atteints d'un type de cancer, malgré leur diversité génétique, reçoivent généralement des plans de traitement similaires. (**Upadhyay, 2020**). Dans la plupart des cas, le plan reste limité à la résection chirurgicale, à la chimiothérapie ciblée, à la radiothérapie, à l'hormonothérapie et à l'immunothérapie moderne, selon leur complexité, leur stade et leur localisation (**Palumbo et al., 2013**).

La chirurgie du cancer est en effet le traitement le plus ancien et le plus radicale des tumeurs solides. Il existe différents types de chirurgie tels que : la chirurgie digestive (gastrectomie Majeure/totale) et la chirurgie mammaire (mastectomie totale), et un autre type de chirurgie qui est le curage ou le prélèvement ganglionnaire, pour les tumeurs ganglionnaires telles que la thyroïde. L'hormonothérapie joue également un rôle important dans le traitement du cancer. En inhibant la prolifération tumorale, le cancer du sein fait partie des tumeurs sensibles à l'hormonothérapie (**Scotté et al., 2008**).

L'immunothérapie et les thérapies ciblées semblent avoir des avantages considérables en délivrant des effets inhibiteurs de croissance ou cytotoxiques d'une manière plus spécifique

aux cellules (**Palumbo et al., 2013**). L'immunothérapie consiste à stimuler le système immunitaire pour attaquer les cellules tumorales qui ont échappé aux mécanismes de défense, et il existe deux types de thérapie biologique : l'immunothérapie non spécifique (interférons/cytokines) et la thérapie ciblée (anticorps monoclonaux) (**Scotté et al., 2008**).

La chimiothérapie cytotoxique conventionnelle a un rôle important dans la prise en charge des patients diagnostiqués avec un cancer, mais l'utilisation de ces agents est clairement associée à des toxicités à long terme chez les survivants à long terme (**Palumbo et al., 2013**). Elle est utilisée sous la forme d'association de plusieurs drogues, administrées pour la plupart d'entre elles par voie intraveineuse ou par voie orale (**Scotté et al., 2008**).

L'ablation chirurgicale des parties affectées du corps ou de fortes doses de médicaments chimio thérapeutiques et de radiations à haute énergie peut entraîner une défiguration physique, avec une immunité affaiblie et une perte de poids qui s'ensuit. Tous ces facteurs travaillent ensemble pour influencer la psychologie des patients avec la plus grande volonté (**Upadhyay, 2020**)

Chapitre II : Microbiote intestinal

I. Définition et généralités :

À l'origine, le terme microbiote était destiné à décrire la communauté écologique des symbiotes, des commensaux et des micro-organismes pathogènes vivant dans le corps humain (Stitaya Sirisinha, 2016). La flore intestinale, ou connu sous le nom de « microbiote intestinal », se compose de trillions (Ley et al., 2006) de micro-organismes qui peuplent nos intestins, tels que des bactéries, des virus, des champignons et même des parasites. Bien que la quantité de bactéries dans l'intestin humain dépasse d'un facteur dix le nombre de cellules humaines, plusieurs mécanismes permettent à ces microbes de coloniser et de survivre au sein de l'hôte dans une relation mutuelle. Le microbiote intestinal humain à Co évolué avec les humains pour établir une relation symbiotique qui a abouti à une homéostasie physiologique (Mondot et al., 2013). Chacun individu possède un microbiote unique, comme une empreinte digitale (Ley et al., 2006).

Le microbiote intestinal contient environ 10^{14} de bactéries avec 500 à 1000 espèces différentes, dont la plupart résident au niveau du colon. La structure et la biodiversité du microbiote intestinal varient fortement selon le niveau anatomique du tractus gastro-intestinal. En particulier, le nombre de bactéries variait de l'œsophage au gros intestin, avec 10^1 à 10^{12} bactéries par gramme (ce dernier contenant environ 70 % du microbiote humain). Ce gradient de densité bactérienne est également proportionnel à l'augmentation du pH, à la diminution de la tension d'O₂ et une baisse de la vitesse du transit (Denis et al., 2016)

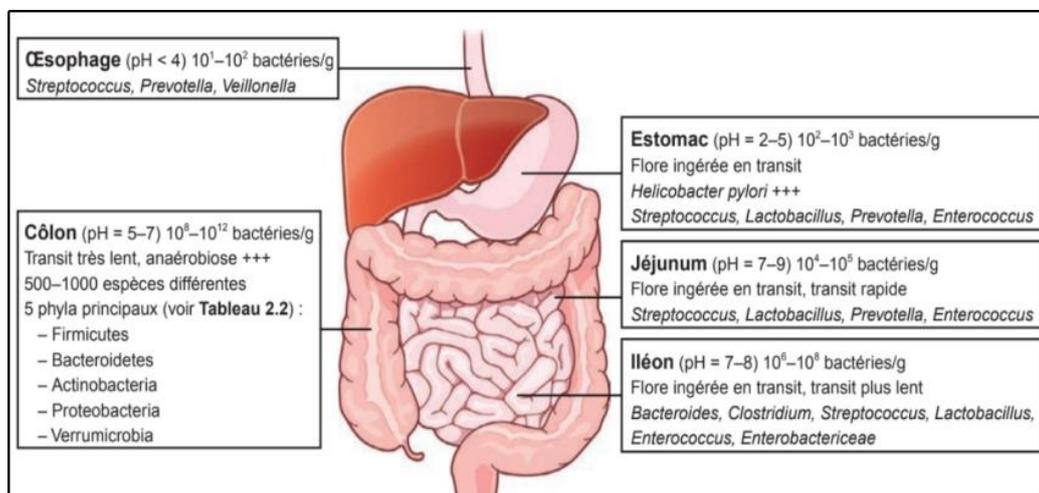


Figure n° 03 : Caractéristiques physiologiques et microbiotes associés des différentes niches écologiques du tube digestif (Denis et al., 2016).

II. Composition du microbiote intestinal :

Les microbes intestinaux sont divisés en anaérobies, anaérobies facultatifs et aérobies. Les bactéries anaérobies sont les bactéries intestinales les plus courantes (Sommer *et al.*, 2013). Ces bactéries sont principalement distribuées dans le côlon et l'intestin grêle distal. La plupart des bactéries vivent à la surface de la muqueuse intestinale. Ils adhèrent à la surface des cellules épithéliales intestinales et finissent par former une couche de biofilm bactérien qui affecte le métabolisme des nutriments intestinaux, la perméabilité intestinale et la fonction du système immunitaire intestinal (Sheng *et al.*, 2018). Le microbiote est représenté à 95% par 5 Phyla bactériens : Firmicutes et Bacteroidetes sont dominants tandis que Actinobacteria, Proteobacteria et Verrumicrobia sont sous-dominants (Denis *et al.*, 2016).

Tableau I : Phyla et genres bactériens du microbiote intestinal humain (Denis *et al.*, 2016).

<i>Phyla</i>	<i>Genres (espèces principales)</i>
Firmicutes	Ruminococcus (R. albus, R. flavefaciens, R. gnavus, R. torque) Coprococcus (C. eutactus) Anaerotruncus (A. colihominis) Clostridium (C. coccoides, C. hylemonae, C. methylpentosum) Eubacterium (E. rectale) Lactobacillus Butyrivibrio (B. crossotus) Faecalibacterium (F. prausnitzii) Roseburia (R. intestinalis) Veillonella Streptococcus Enterococcus
Bacteroidetes	Bactéroïdes (B. uniformis, B. thetaiotaomicron) Prevotella (P. copri) Xylanibacter
Actinobacteria	Collinsella Atopobium Bifidobacterium
Proteobacteria	Escherichia (E. coli) Desulfovibrio Helicobacter (H. pylori)
Verrumicrobia	Akkermansia

Selon le rôle au sein de l'hôte, le microbiote intestinal peut être divisé en trois catégories. La première catégorie comprend les bactéries physiologiques qui vivent en symbiose avec leurs

hôtes. Ils adhèrent aux cellules épithéliales des muqueuses profondes et sont pour la plupart des bactéries anaérobies. Ils constituent le microbiote intestinal majeur (*Bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, etc.) et jouent un rôle important dans la nutrition et la régulation immunitaire. La deuxième catégorie comprend les agents pathogènes conditionnels habitant l'hôte. Il s'agit principalement de bactéries aérobies facultatives et d'entérobactéries non dominantes (telles que *Enterococcus* et *Enterobacter*). Ces microbes sont inoffensifs lorsque l'équilibre micro écologique intestinal est maintenu, mais peuvent être nocifs pour l'homme dans certaines conditions. La troisième catégorie contient principalement des agents pathogènes (tels que *Proteus* et *Pseudomonas*). Si l'écologie microbienne est équilibrée, la colonisation à long terme par des agents pathogènes est rare, et ces microbes sont peu nombreux et non pathogènes. Les changements dans l'intestin et l'environnement externe entraînent une diminution du microbiote intestinal, entraînant un déséquilibre de la flore conduisant à une augmentation des agents pathogènes ou des agents pathogènes opportuniste au point de provoquer des maladies (Shen et al., 2018).

III. Facteurs influençant l'évolution du microbiote intestinal :

Le développement du microbiote humain commence dès la naissance. Pendant la grossesse, le fœtus se trouve dans un environnement stérile. Cependant, au moment de la naissance, le bébé entre en contact avec les micro-organismes présents dans le canal de naissance de sa mère et sa peau. Ces premières expositions jouent un rôle crucial dans la colonisation initiale du microbiote, le microbiote maternel peut exercer un effet indirect sur le fœtus par l'intermédiaire de facteurs maternels tels que les réponses immunitaires maternelles ou les métabolites microbiens qui traversent le placenta ou plus indirectement par l'intermédiaire de facteurs susceptibles d'influencer la programmation épigénétique chez le fœtus tels que l'alimentation, le stress ou l'exposition neuroendocriniens, qui affectent également le microbiote maternel, de la sorte l'humain hérite du microbiote primordial de sa mère, grands-mères et de la lignée matrilineaire, avec une transmission verticale microbienne s'étendant jusqu'aux ancêtres les plus anciens (Moeller et al., 2014).

Les premières années de la vie sont essentielles pour le développement du microbiote humain. Les facteurs tels que le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), l'allaitement maternel ou au biberon, l'environnement dans lequel l'enfant grandit, l'exposition aux antibiotiques, et même la présence d'animaux domestiques, peuvent influencer la composition et la diversité du microbiote. Les bactéries acquises pendant

l'accouchement comprennent des bactéries lactiques qui digèrent le lactose, et d'autres qui utilisent des substrats indigestes pour les bébés (glycans du lait indigestible connus sous le nom de "glycans"), le lait contient également de l'urée et de l'oxalate, deux produits finaux du métabolisme humain. Les glycans peuvent façonner le microbiote intestinal du nourrisson en particulier les espèces de *Bifidobacterium*. Dans des conditions naturelles, le nouveau-né et le microbiote se développent de manière orchestrée sous l'effet nutritionnel, immunologique, hormonal et prébiotique du lait maternel et sous sa pression sélective qui façonne les communautés microbiennes de l'intestin, dont les métabolites favorisent la génération de cellules T régulatrices périphériques. Immédiatement après la naissance il semble y avoir une diminution de la diversité alpha de l'intestin, reflétant probablement cette pression sélective, et dès l'âge d'une semaine, la diversité alpha de l'intestin s'améliore, le microbiote intestinal est déjà très similaire à celui d'un bébé d'un mois. Les molécules bactériennes induisent également le tissu lymphoïde associé à la muqueuse de l'intestin, par l'intermédiaire des récepteurs de type Toll, et façonnent l'immunité intestinale médiée par les cellules Th.

Après la fin de l'allaitement strict, la dentition commence, et le système gastro-intestinal du bébé est mûr pour traiter les solides alimentaires qui atteignent les sites post-absorptifs et apportent de nouveaux substrats. Ces solides modifient les conditions dans l'intestin, sélectionnant les populations bactériennes ayant des activités métaboliques pertinentes. La diversité microbienne de l'intestin augmente régulièrement jusqu'à l'âge de 3 ans au moins, une augmentation de la diversité qui peut refléter la diversité chimique accrue d'un régime complexe et la maturation intestinale et immunitaire de l'hôte. La convergence des produits métaboliques produits par le répertoire des microbes de l'écosystème intestinal est un exemple de redondance fonctionnelle. La redondance fonctionnelle est une caractéristique du microbiote chez les adultes ce qui entraîne une grande variabilité interindividuelle et, surtout, une résilience accrue de l'écosystème. La redondance augmente probablement avec l'âge, du moins au cours des trois premières années de la vie ce qui a des effets préjudiciables sur la résilience qui régit les interactions métaboliques complexes (**Dominguez-Bello et al., 2019**).

La consommation d'alcool peut également perturber l'équilibre du microbiote et peut avoir des effets toxiques sur les cellules et endommager la muqueuse intestinale, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité. Cela permet notamment aux toxines, aux bactéries et

aux sous-produits métaboliques de passer à travers la paroi intestinale et d'entrer dans la circulation sanguine, et donc provoquer une inflammation et une dysbiose.

Le tabagisme a aussi été associé à des altérations du microbiote intestinal car en effet les fumeurs ont une composition du microbiote différente de celle des non-fumeurs, et ce à cause des substances chimiques présentes dans la fumée de tabac, telles que les composés toxiques et les métaux lourds par exemple le goudron, qui pourraient affecter la diversité bactérienne et l'équilibre du microbiote.

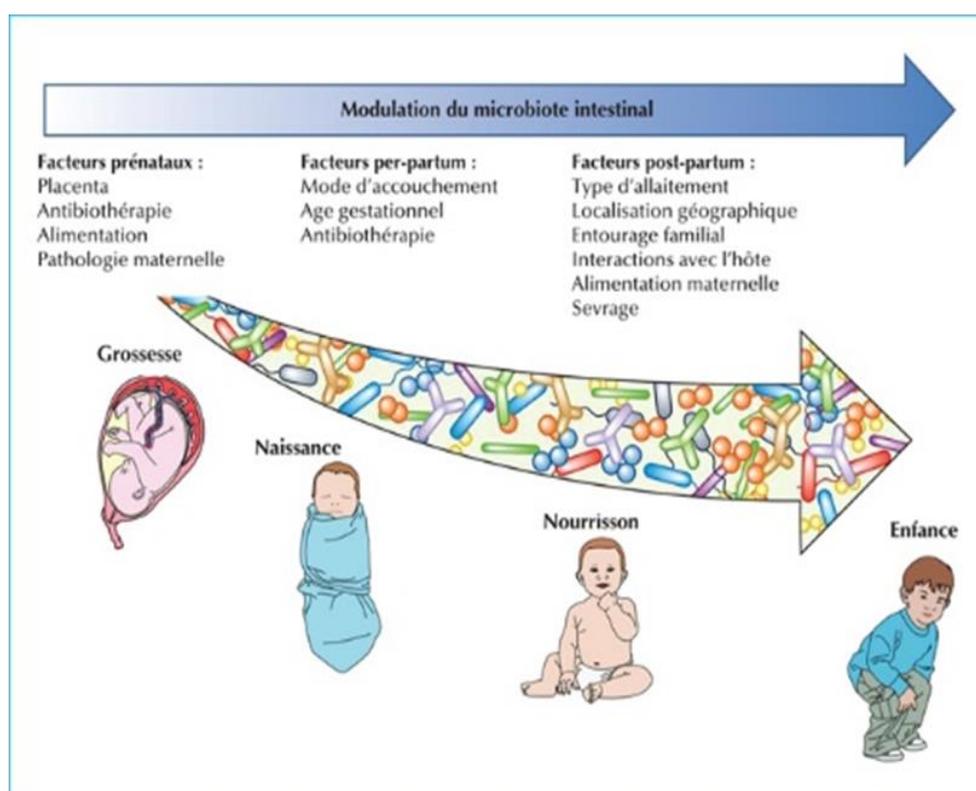


Figure n° 04 : Modulation du microbiote intestinal (Milani et al., 2017).

IV. Rôle du microbiote intestinal :

Le microbiote humain remplit de nombreuses fonctions importantes pour la santé. Il contribue à la digestion et à l'absorption des nutriments et aide notamment à décomposer les aliments que nous consommons et à digérer les composés complexes tels que les fibres alimentaires. Il produit des enzymes et des substances chimiques qui facilitent cette digestion, ce qui nous permet d'extraire davantage de nutriments de notre alimentation. Le microbiote est également impliqué dans le métabolisme des glucides, des lipides et des

acides aminés certaines bactéries sont aussi capables de produire certaines vitamines essentielles pour notre santé, comme la vitamine K et certaines vitamines du groupe B. De plus, le microbiote est capable de produire des composés bioactifs tels que des acides gras à chaîne courte, qui ont des effets bénéfiques sur la santé intestinale et générale. En outre il joue également un rôle clé dans le développement et la maturation du système immunitaire, il aide à éduquer ce dernier en stimulant la production de cellules immunitaires et en régulant les réponses inflammatoires. Un microbiote sain contribue à maintenir un équilibre immunitaire approprié et à prévenir les réactions immunitaires inappropriées, telles que les allergies et les maladies auto-immunes. En effet, il exerce une fonction de barrière contre les pathogènes en occupant l'espace et en empêchant les micro-organismes nuisibles de se développer. Les bonnes bactéries du microbiote entrent en compétition avec les pathogènes pour les ressources et produisent des substances antimicrobiennes qui inhibent leur croissance. Pour finir, de récentes études ont mis en évidence le lien entre le microbiote et le cerveau, ce qui a conduit à l'émergence du concept de l'axe microbiote-intestin-cerveau. Le microbiote influence la production de neurotransmetteurs et de molécules bioactives qui peuvent affecter l'humeur, le comportement ainsi que les fonctions cognitives. Ainsi, après avoir établi le lien entre le microbiote et le système immunitaire, des altérations du microbiote ont été associées à des troubles gastro-intestinaux tels que la maladie inflammatoire de l'intestin, l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les allergies et même certaines maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer (Dominguez-Bello et al., 2019)

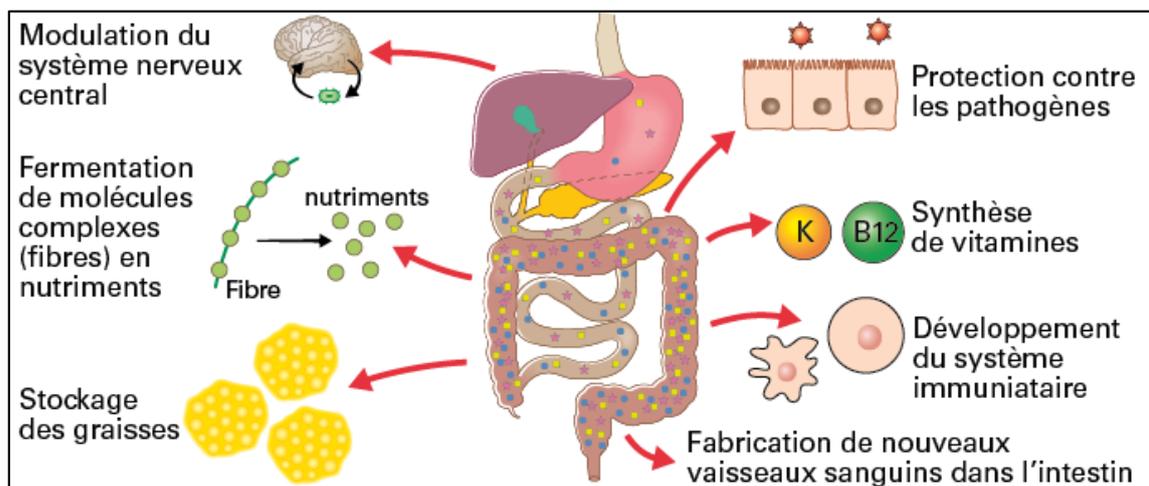


Figure n° 05 : Rôles du microbiote intestinal.

Chapitre III : Lien entre le microbiote intestinal et le cancer

I. Généralités :

La relation entre le cancer et le microbiote est étroitement liée et complexe, en effet bien que le cancer soit généralement attribué à des facteurs génétiques ou bien issus de facteurs environnementaux, cependant les microorganismes sont impliqués dans environ 20 % des tumeurs malignes humaines (**Wong et al., 2019**).

Les bactéries présentes sur les sites muqueux peuvent faire partie du microenvironnement des tumeurs malignes du tractus aérodigestif, et les microbes intra tumoraux peuvent avoir une fonction carcinogène indirecte en favorisant les déséquilibres dans la composition du microbiote ou plus communément appelé dysbiose, engendrer l'inflammation des muqueuses, provoquer des troubles systémiques tels que les systèmes immunitaire, nerveux, respiratoire, digestif, hormonal et métabolique (**Shvets et al., 2022**), et affecter la croissance et la propagation du cancer de diverses façons (**Long et al., 2023**).

Les barrières de surface des muqueuses permettent une symbiose hôte-microbe, elles sont sensibles aux agressions environnementales constantes et doivent se réparer rapidement pour rétablir l'homéostasie. En contrepartie, le microbiote intestinal joue également un rôle dans la détoxification des composants alimentaires, la réduction de l'inflammation et le maintien de l'équilibre dans la chaîne alimentaire et la prolifération des cellules de l'hôte.

Néanmoins, l'enrichissement d'un microorganisme sur le site d'une tumeur ne signifie pas que ce microbe est directement associé, et encore moins causal, au cancer, au contraire, les microbes peuvent trouver la tension de l'oxygène ou les sources de carbone d'une tumeur permissives et en tirer profit. La diminution de l'abondance de certaines bactéries peut également accroître le risque de développement d'un cancer chez un hôte, que ce soit à proximité ou à distance de la tumeur (**Garrett, 2015**).

Les façons dont le microbiote contribue à la cancérogenèse, que ce soit en augmentant ou en diminuant le risque pour l'hôte, se répartissent en trois grandes catégories :

- Modification de l'équilibre entre la prolifération et la mort des cellules de l'hôte,
- Orientation ou modification de la fonction du système immunitaire,
- Influence du métabolisme des facteurs produits par l'hôte, des aliments ingérés et des produits pharmaceutiques.

Les microbes sont également à l'origine de transformations en affectant la stabilité génomique, l'apoptose et la signalisation de la prolifération. De nombreuses bactéries ont développé des mécanismes pour endommager l'ADN, afin de tuer leurs concurrents et de survivre dans le monde microbien. Malheureusement, ces facteurs de défense bactériens peuvent entraîner des mutations qui contribuent à la cancérogenèse. À titre d'exemple, la colibactine est apparue comme une molécule intéressante dans la carcinogenèse colorectale, étant donné la détection d'*E. coli* dans les cancers colorectaux humains, des données de plus en plus nombreuses confirment également le rôle de *Bacillus fragilis* et *Fusobacterium nucleatum* entérotoxigène dans les tumeurs du colon, ainsi qu'*Helicobacter pylori* associé aux gastrites, carcinomes et aux lymphomes de l'estomac grâce à leurs capacité de survivre dans un dans un environnement acide et les types hautement oncogènes du papillomavirus humain provoquent des tumeurs malignes du col de l'utérus, du vagin et de l'anus (**Garrett, 2015**).

II. Lien entre le microbiote et le cancer de la thyroïde :

Les maladies thyroïdiennes et intestinales coexistent fréquemment, La thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Graves sont les maladies thyroïdiennes auto-immunes les plus courantes et coexistent souvent avec la maladie cœliaque et cela peut s'expliquer par l'endommagement de la barrière intestinale et l'augmentation de la perméabilité qui s'ensuit, permettant aux antigènes de pénétrer dans l'organisme et d'activer le système immunitaire ou d'avoir une réaction croisée avec les tissus extra-intestinaux. La dysbiose n'a pas seulement été observée dans les 'MTAI' (maladies thyroïdiennes auto-immunes), mais a également été signalée dans le carcinome thyroïdien où l'on a observé un nombre accru de souches bactériennes cancérigènes et inflammatoires. En outre, la composition du microbiote intestinal a une influence sur la disponibilité des micronutriments essentiels tel que l'iode, le fer et le cuivre qui sont essentiels à la synthèse des hormones thyroïdiennes, le sélénium et le zinc sont aussi nécessaires à la conversion de T4 en T3, et la vitamine D qui contribue à la régulation du système immunitaire (**Knezevic et al., 2020**).

III. Lien entre le microbiote et le cancer du sein :

Le développement du cancer du sein dépend de la transformation de cellules saines en cellules malignes, deux théories tentent d'expliquer l'apparition des cellules cancéreuses dans le tissu mammaire : le modèle stochastique (évolution clonale) et le modèle hiérarchique (cellules souches cancéreuses) (11, 12), c'est-à-dire qu'une cellule cancéreuse

mammaire se développe à cause d'une instabilité génétique qui provoque des modifications, plus précisément des mutations séquentielles dans différents gènes essentiels à la régulation de la cellule comme ceux impliqués dans la réparation de l'ADN, la prolifération et l'apoptose. Les mutations peuvent se produire de façon intrinsèque lors de la réplication de l'ADN des cellules en division qui cause parfois des erreurs aléatoires dans le génome (14). Des facteurs extrinsèques comme des infections virales, des substances chimiques ou des radiations ont aussi une influence significative sur la promotion ou la réduction de l'instabilité génétique. La prolifération excessive des cellules dysfonctionnelles induit une expansion clonale qui peut mener à l'établissement d'une masse cellulaire maligne (tumeur) au sein du tissu mammaire. Il a été néanmoins prouvé que les associations microbiennes du lait maternel sont uniques et ne correspondent pas à celles de l'intestin de la femme, et de nombreuses études suggèrent l'existence d'un mécanisme sélectif spécial de transport vertical, qui permet de représenter dans le microbiote du lait maternel les types de bactéries provenant de l'intestin de la mère qui sont les plus bénéfiques pour le bébé en développement. Trois mécanismes physiologiques principaux de pénétration des micro-organismes dans le sein sont actuellement envisagés : la colonisation des bactéries à partir du microenvironnement de la peau, par le biais de la cavité buccale du nourrisson pendant l'allaitement et en troisième lieu, le transport des bactéries des intestins de la femme vers le sein (Shvets et al., 2022 ; Pagé, 2020).

IV. Lien entre le microbiote et Les tumeurs du tube digestif :

IV.1. Cancer de l'estomac :

La dysbiose, qui fait référence à des altérations compositionnelles et fonctionnelles du microbiome intestinal, contribue au développement de divers états pathologiques tel que la colonisation par *Helicobacter pylori*, provoquant une inflammation persistante et conduisant à une gastrite, entraînant une tumeur maligne gastrique chez une partie des personnes infectées. Une analyse plus approfondie a révélé que *H. pylori* favorise la tumorigénèse par l'activation de la voie de signalisation β -caténine.¹⁵ Inversement, l'éradication de *H. pylori* diminue le risque de cancer gastrique chez les personnes infectées, ce qui confirme son rôle dans les premiers stades de la carcinogénèse gastrique (Li et al., 2022).

IV.2. Cancer colorectal :

L'importance du microbiote dans l'initiation et la progression du cancer colorectal (CCR) est de plus en plus reconnue, en effet les données provenant d'études épidémiologiques

transversales ont permis de découvrir des taxons spécifiques et des facteurs bactériens tels que les toxines et des bactéries dites oncomicrobes, telles que *Escherichia coli* exprimant la Polykétide synthase (pks+), *Bacteriodes fragilis* entérotoxigène (ETBF) et *fusobacterium nucleatum* (Fn) qui sont des anaérobies facultifs à Gram négatif très épanus, mais pas très abondants dans le tractus gastro-intestinal distal et qui ont un rôle dans le risque de survenance ou de progression du cancer colorectal. L'altération de la fonction de barrière peut permettre aux bactéries de pénétrer dans l'épithélium intestinal, ce qui permet la transmission de toxines, ces toxines bactériennes, telles que la colistine produite par *Escherichia coli*, potentialisent le cancer colorectal (Clay et al., 2022).

V. Lien entre le microbiote et les tumeurs cérébrales :

Le microbiome joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'hôte en régulant plusieurs processus physiologiques importants, notamment le métabolisme des nutriments, la maturation et la stimulation de l'angiogenèse (Zmora et al., 2019), des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les structures et les métabolites de la flore intestinale pourraient être des facteurs environnementaux importants dans plusieurs maladies cérébrales par le biais d'une voie bidirectionnelle appelée l'axe intestin-cerveau (Rutsch et al., 2020 ; Morais et al., 2021). On souligne par exemple, la protéine emblématique de la maladie de Parkinson, qui est générée par les bactéries intestinales et transportée vers le cerveau via le nerf vague (Cryan et al., 2020). Des études épidémiologiques ont, en outre, démontrés que la dysbiose dans l'activation micro gliale et les voies du métabolisme des acides aminés pouvait être déclenchée par une maladie de l'estomac (Li et al., 2022 ; Jiang et al., 2022).



Journal de la Chambre d'agriculture de France

« PARTIE PRATIQUE »

Chapitre I : Matériel et méthodes

I. Description et objectif de l'étude :

Ce travail porte sur l'étude comparative du microbiote fécal chez les patients atteints de cancers, admis au CHU de Bejaïa et de personnes saines. Le traitement des échantillons a été effectué au sein du laboratoire de génie biologique des cancers de la faculté de médecine à l'université Abderrahmane Mira, durant la période du 20 février au 20 mai 2023.

II. Population étudiée :

L'étude a été menée sur une population de patients atteints de divers cancers et une population de personnes saines comme groupe témoins. Une fiche de renseignements détaillée a été utilisée, après consentement et questionnement des patients ou de leurs gardes malades. Les données collectées refferment l'ensemble des informations épidémiologiques à savoir ; l'âge, le sexe, la profession, le type de cancer, l'hospitalisation antérieure et antécédents cliniques tels que la prise de traitements (antibiotique, anti-inflammatoire) ou autres thérapies (chimiothérapie, antibiothérapie, radiothérapie et autres chirurgies).

Nous avons pu collecter 10 échantillons de personnes malades du CHU Khalil Amrane de Bejaïa, qui sont listés dans le tableau suivant :

Tableau II : Information patients.

Type de cancer	Age	Sexe	Autre maladie	Traitement	Hospitalisation antérieure
Cancer de l'estomac	39	FEMME	psoriasis, hernie discale	/	/
Cancer du sein	53	FEMME	tyroïde	Céfacidol, Lovenox	Mastectomie en février 2023
Cancer colorectal	62	FEMME	Diabète	insuline	2020/2021
Cancer du rectum	74	HOMME	/	/	/
Cancer du colon	84	FEMME	Insuffisance rénale	/	/
Cancer de la tyroïde	62	FEMME	/	/	2022
Cancer de la tyroïde	66	FEMME	Diabète, hypertension	/	/
Tumeur cérébrale	49	FEMME	/	/	/
Tumeur cérébrale	50	HOMME	Goutte	/	intervention orthopédique 1998
Tumeur cérébrale	70	FEMME	/	/	/

Nous avons également réussi à obtenir 10 échantillons au prés de personne saines de notre entourage qui sont listés dans le tableau qui suit :

Tableau III : Information personnes saines.

Age	Sexe	Autre maladie	Traitement	Hospitalisation antérieure
40	FEMME	/	/	Covid 2022
43	FEMME	/	/	/
47	FEMME	diabète/ WPM	/	/
53	FEMME	Hyper tension	Xalaton	Covid 2021
63	FEMME	/	/	/
65	FEMME	/	/	/
85	FEMME	Maladie cardiaque	Xarelto	mars-22
57	HOMME	Sciatique /HD	/	/
59	HOMME	/	/	Il y a 10ans
70	HOMME	/	/	/

III. Échantillonnage :

Des pots de coprocultures stériles sont remis aux patients, après leur admission aux services, en général la veille de leurs interventions, les instructions sont expliquées au même moment et la fiche de renseignement est remplie après avoir eu l'accord du patient.

Les pots sont récupérés le lendemain matin en toute discrétion, après leur entrée au bloc opératoire, ils sont alors mis au frais dans une glacière prévue à cet effet et sont directement acheminés au laboratoire où ils sont ensuite vérifiés, étiquetés et stockés au congélateur a -20°C. L'étape de l'étiquetage comprend l'attribution d'un code propre à chaque échantillon, le reliant à la fiche technique du patient. Les échantillons sont ainsi conservés jusqu'au moment de l'utilisation.

IV. Étude bactériologiques :

Le matériel, les milieux de culture et les produits chimiques utilisés sont donnés en Annexe II ;

IV.1. Enrichissement sur le bouillon cœur-cervelle BHI :

C'est un milieu de culture enrichi, non sélectif, hautement nutritif et tamponné qui favorise la croissance d'une grande variété de micro-organismes qu'ils soient ou non exigeants, aérobies ou anaérobies (levures ou moisissures) à partir d'échantillons cliniques ou non cliniques. À l'aide de l'anse de platine nous avons prélevé environ 1 g de selle de chaque échantillon, que l'on a mis en suspension dans 5 ml de bouillon BHI, puis homogénéisé les préparations pendant quelques secondes à l'aide d'un agitateur vortex. Dans une étuve, nous avons laissé incuber à 37°C pendant 24/48h.



Figure n° 06 : Enrichissement dans le bouillon BHI.

IV.2. Ensemencement sur CHROMagar Orientation :

C'est un milieu de culture chromogène, non sélectif, qui a pour but l'identification rapide des agents pathogènes, et une détection plus facile des cultures polymicrobiennes. Il est considéré comme un remplaçant rentable, puisque son utilisation réduit considérablement le besoin de sous culture et de tests de confirmations complémentaires (Manickam *et al.*, 2013).

À l'aide d'un ose d'inoculation stérile en plastique, nous avons prélevé une goutte de suspension bactérienne et ensemencé en appliquant la technique des quadrants ou par épuisement, afin d'obtenir des colonies isolées, donc une culture pure des espèces bactériennes. Nous avons laissé incuber les boîtes dans l'étuve à 37°C pendant 24h.



Figure n° 07 : Milieu de culture CHROMagar Orientation

IV.3. Repiquage et purification :

Le repiquage permet de séparer des souches bactériennes d'un échantillon après les avoir sélectionné, puis les transféré sur un milieu frais ou elles continueront à croître, afin d'obtenir une culture pure et représentative de celles sélectionnées initialement. Dans des conditions stériles, nous avons prélevé une colonie isolée et représentative de chaque souche, puis l'étalé en stries sur une nouvelle boîte de CHROMagar. Nous avons laissé incuber dans l'étuve à 37°C pendant 24 h.

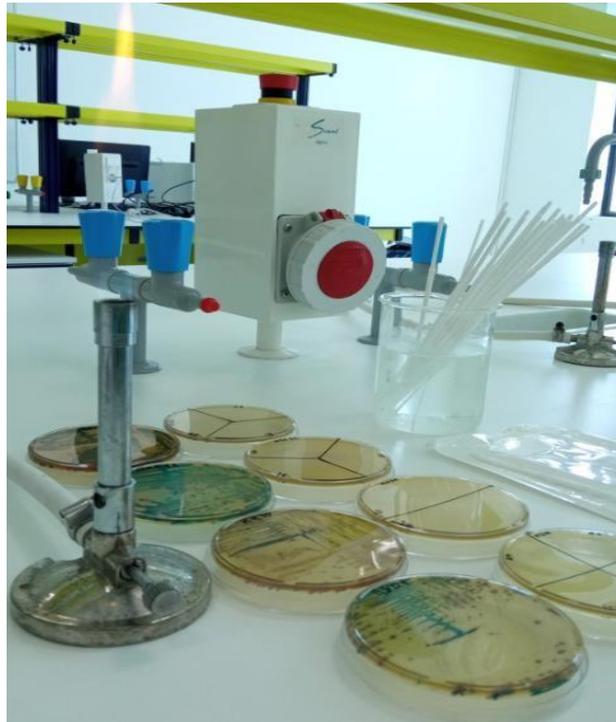


Figure n° 08 : Repiquage des souches.

V. Identification des genres bactériens :

V.1. Coloration de Gram :

La coloration de GRAM est la base de la taxonomie bactérienne (**Bergey and Holt, 2000**). C'est une coloration différentielle qui permet de diviser les bactéries en deux groupes distincts à savoir ; les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif.

V.2. Test de la catalase :

Le test de catalase est utilisé pour détecter la présence de l'enzyme catalase par la décomposition du peroxyde d'hydrogène pour libérer de l'oxygène et de l'eau comme le montre la réaction suivante : $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

- La réaction de la catalase se manifeste par la formation rapide de bulles.

Nous avons prélevé à l'aide d'une pipette pasteur une colonie isolée, et déposé sur une lame contenant une goutte d'eau oxygénée ; une effervescence indique la présence d'une catalase.

V.3. Les galeries biochimiques (APi 20 E, APi staph, APi 20 strep) :

Les galeries biochimiques sont des galeries miniaturisées contenant 20 microtubes de tests contenant du milieu déshydraté à utiliser avec des tables de lecture et une base de données ou un logiciel d'identification.

- Les réactions générées lors de l'incubation entraînent des changements de couleur, spontanés ou révélés par l'ajout de réactifs.
- Pour la préparation de la suspension bactérienne, nous avons suspendu quelques colonies bien isolées à partir d'une culture jeune dans 4 ml d'eau physiologique.
- Puis nous avons reparti l'eau distillée dans les alvéoles au fond de la boîte d'incubation afin de créer une atmosphère humide et déposé la galerie.
- Ensuite à l'aide d'une micropipette nous avons rempli les microtubes avec la suspension bactérienne.

✚ Nous avons utilisé 3 types de galeries ; Api 20E, Api 20 strep, et Api staph qui suivent les mêmes étapes et conditions de réalisation.

- pour les tests CIT, VP et GEL, nous avons rempli tube et cupule,
- pour les autres tests, nous avons rempli uniquement les tubes (et non les cupules),
- pour les tests : ADH, LDC, ODC, H₂S, URE afin de créer une anaérobiose nous avons rempli leur cupule d'huile de paraffine.

Pour la galerie Api 20 Strep : dans la première partie de la galerie nous avons rempli les tubes avec la suspension bactérienne, Et pour la deuxième moitié (tests RIB à GLYG) nous avons prélevé presque toute la culture restante et transféré dans une suspension d'API GP medium. Après l'avoir bien homogénéisé, Nous avons reparti cette nouvelle suspension dans les tubes de la deuxième moitié de la galerie.

✚ Nous avons noté la référence de chaque souche sur la languette latérale de la boîte puis incubé les boîtes à 37° C pendant 18 à 24h.



Figure n° 09 : Réalisation des galeries APi.

Chapitre II : Résultats

I. Épidémiologie :

I.1. Répartition des patients selon le type de cancer :

Durant la période allant du 20 février au 20 mai, nous avons collecter des échantillons de selles (coproculture) auprès de patients du CHU Khalil Amrane de Bejaïa, des patients qui ont été choisis par nos soins et selon le type de cancer par lesquels ils sont atteints. La collecte des données et des informations des patients a été réalisé dans l'anonymat et le strict respect des règles de l'éthique et de la déontologie.

La répartition des patients par type de cancer est donnée dans la figure suivante (**Figure n° 10**)

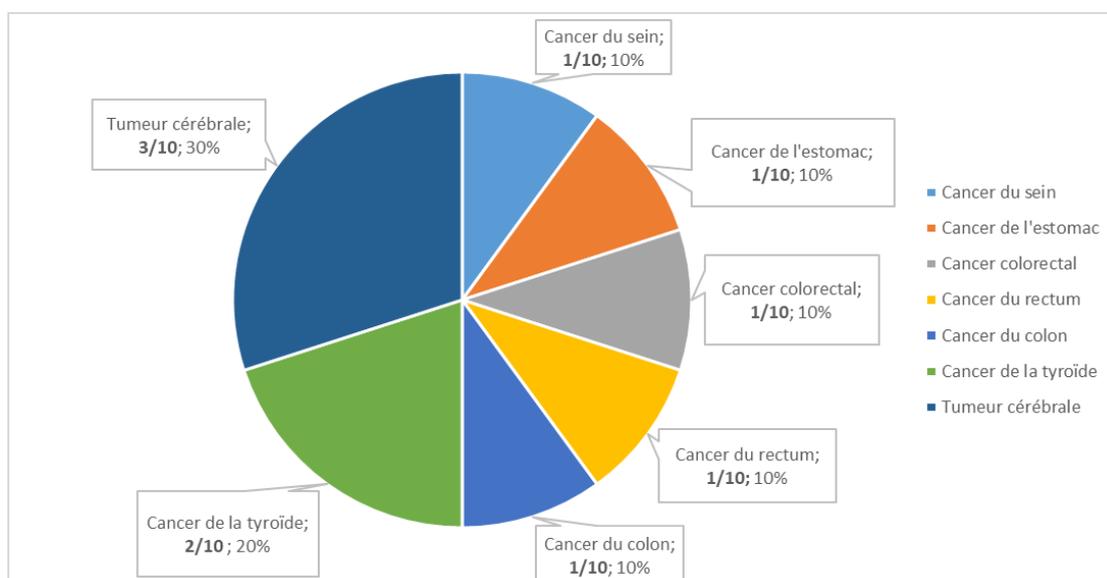


Figure n° 10 : Diagramme circulaire montrant la répartition des patients par type de cancer.

I.2. Répartition des patients selon le sexe et l'âge :

Un aperçu sur la répartition des patients est représenté dans le graphe suivant. Les patients de sexe féminin sont les plus représentés et la moyenne d'âge est de 65 ans.

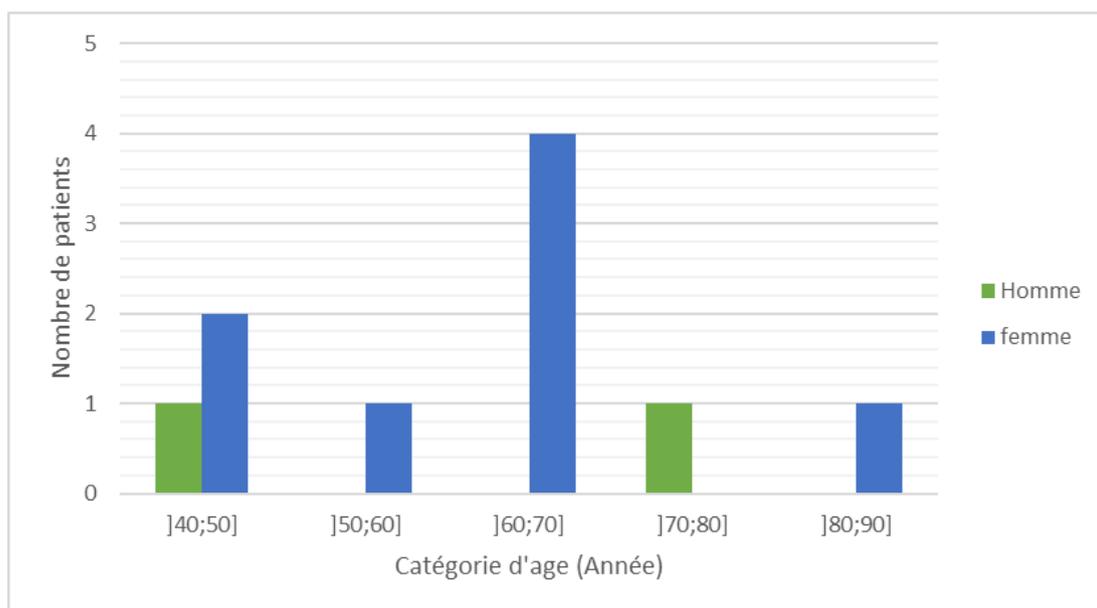


Figure n° 11 : Diagramme en bâtons montrant la répartition des patients selon le sexe et l'âge.

II. Espèce dominante:

Après l'identification des différentes espèces isolées, la diversité et la richesse des échantillons patients et témoins ont été comparées pour vérifier si les flores des deux groupes sont différentes. Afin de réaliser cette étude comparative, nous avons répertorié tous les échantillons récupérés selon l'espèce dominante en fonction des résultats de croissance sur CHROMagar Orientation

Nous avons représenté les espèces dominantes des patients et celles des témoins en fonction des résultats de croissance sur CHROMagar sur le **graphe n°12** et le **graphe n°13**, respectivement.

II.1. Chez les patients :

Après une analyse visuelle des cultures, Nous avons remarqué l'abondance considérable du germe *Escherichia coli* en comparaison avec le reste des souches apparentes. Les espèces de *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* arrivent en deuxième position en terme d'abondance chez les cancéreux.

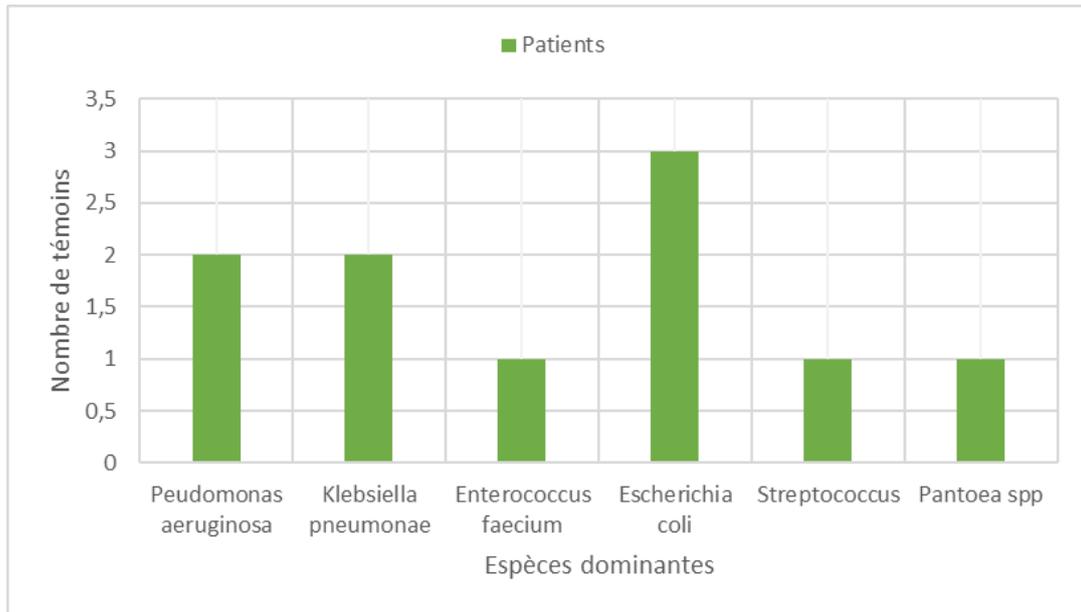


Figure n° 12 : Diagramme en bâtons montrant les espèces dominantes chez les patients.

II.2. Chez les témoins :

Après une analyse visuelle des cultures, nous avons remarqué l’abondance considérable des deux germes *Klebsiella pneumoniae* et *Enterococcus faecium* en comparaison avec le reste des souches apparentes, cependant *Escherichia coli* arrive en troisième position.

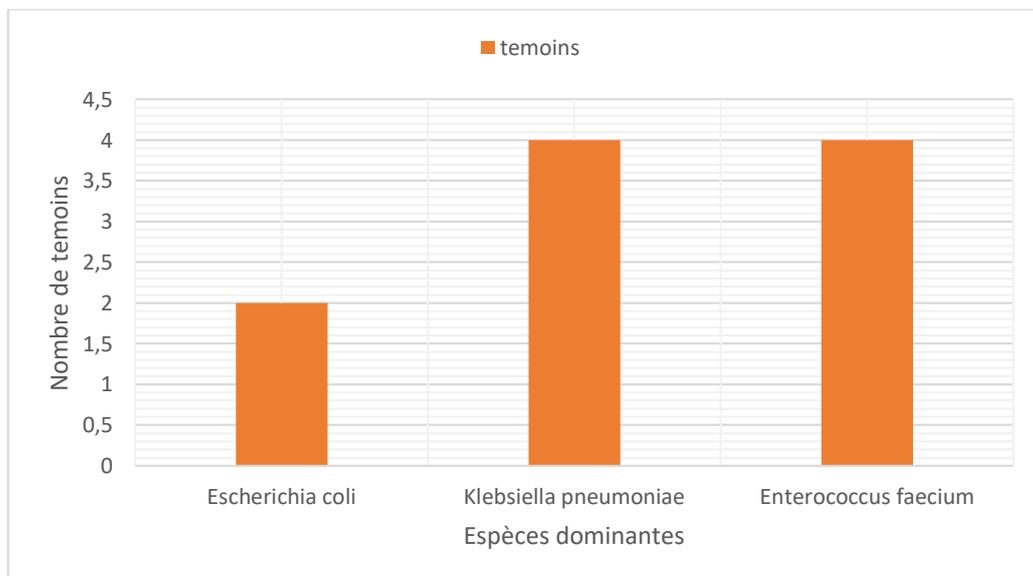


Figure n° 13 : Diagramme en bâtons montrant les espèces dominantes chez les témoins.

III. Autres espèces moins dominantes :

Nous avons représenté les autres espèces des patients et celles des témoins en fonction des résultats de croissance sur CHROMagar sur le **graphe n°14** et le **graphe n°15**, respectivement.

III.1. Chez les patients :

Lors de l'analyse visuelle des cultures des personnes malades, nous avons observé la diversité des souches présentes dans ces échantillons, ces nombreuses souches persistent néanmoins peu présentes face à *Escherichia coli*.

D'autre part une grande diversité est également observée, avec principalement 8 espèces au total.

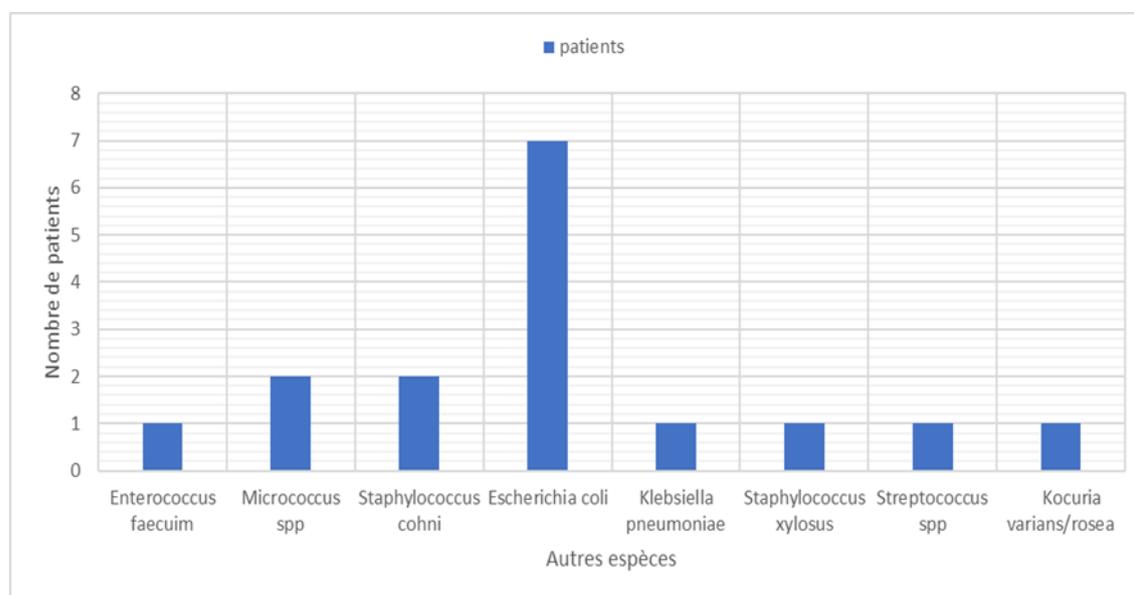


Figure n° 14 : Diagramme en bâtons montrant les autres espèces chez les patients.

III 2. Chez les témoins :

Après une analyse visuelle des cultures, nous avons remarqué que malgré la présence du germe *Escherichia coli* dans la plupart des échantillons, cette espèce reste moins dominante que *Klebsiella pneumoniae* et *Enterococcus faecium*.

À noter aussi, une diversité en terme d'espèces identifiées moins caractérisée comparé au patients, avec uniquement 6 groupes bactériens.

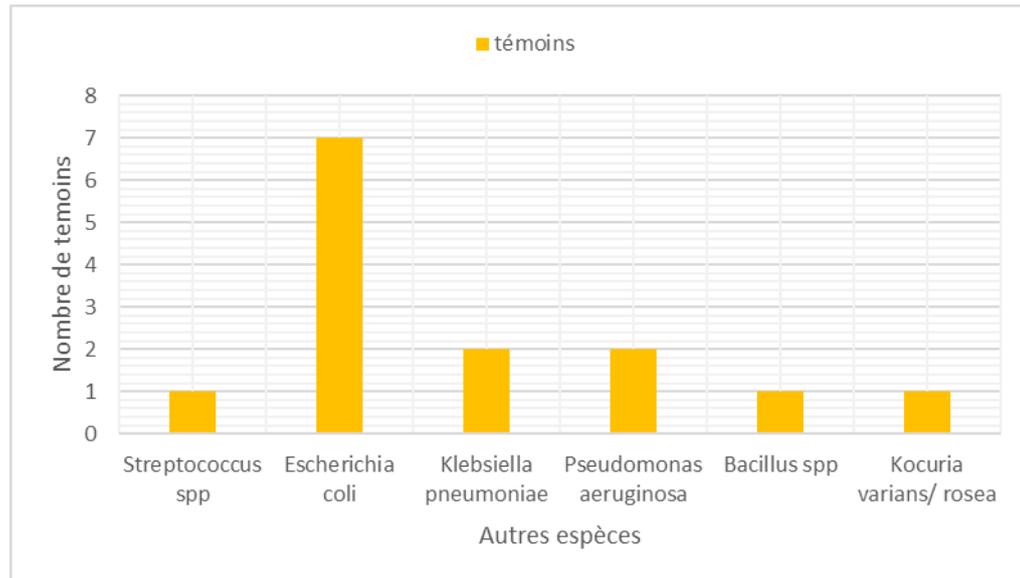


Figure n° 15 : Diagramme en bâtons montrant les autres espèces chez les témoins.

Discussion générale :

Le corps humain contient des milliards de micro-organismes qui jouent un rôle essentiel dans la santé et la maladie humaine (Clemente et al., 2012), Cependant, seules 10 espèces ont été confirmées cancérogènes pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (De martel et al., 2012). Ces organismes pathogènes infectent la plupart des humains sans devenir forcément cancéreux, car les caractéristiques de l'hôte et les génotypes microbiens influencent en effet la susceptibilité au développement du **carcinome** (Azevedo, Pina-Vaz, et Baltazar 2020).

Le microbiome humain fait donc l'objet d'une attention particulière en raison de son influence sur un grand nombre de maladies. À l'échelle mondiale, 15 % des cancers sont le résultat d'une infection par des agents pathogènes oncogènes et, dans certains cas, la co-infection avec différents agents est connue pour augmenter le risque de développement d'un cancer (Yasunaga et Matsuoka, 2018).

Durant le déroulement de notre étude comparative entre le microbiome de patients atteints de divers cancers du CHU Khalil Amrane de Bejaia et de personnes saines, nous avons eu l'occasion d'analyser et de répertorier diverses souches microbiennes et d'établir un contraste entre la composition de la microflore intestinale de ces patients et celles des témoins. Nous avons obtenu bon nombre de résultats concluant qui non seulement diffèrent d'une personne cancéreuse a une personne saine, mais qui différents également d'une personne atteinte d'un certain type de cancer a un autre.

À partir de ces résultats, nous avons constaté une différence significative en termes de Quantité de germes sur les cultures des personnes malades, en comparaison avec les personnes saines dont les cultures ont révélé une quantité nettement moins abondante de souches. Nous avons identifié des bactéries spécifiques retrouvées chez les patients tel que *Escherichia coli*, se hissant a la première place en terme de récurrence en comparaison avec *Klebsiella pneumoniae* (famille des *Enterobacteriaceae*), *Streptococcus sp.* (Famille des *Streptococcaceae*), *Enterococcus faecium* (famille des *Enterococcaceae*), *Pantoea spp* (famille des *Erwiniaceae*) et enfin *Pseudomonas aeroginosa* (famille des *Pseudomonadaceae*).

En ce qui concerne le cancer colorectal, les souches dominantes retrouvées sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterococcus faecium*. En comparant nos résultats avec l'étude de (Wang et al., 2012), nous remarquons avoir identifié approximativement les mêmes espèces. Wang et ses collaborateurs ont démontrés une différence entre les deux groupes de personnes malades et personnes saines, avec un enrichissement des genres *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella*, *Fusobacterium*, *Enterococcus* et l'espèce *Bacteroides fragilis* chez les patients atteints de CCR, mais avec une approche et une méthode différente, qui est centrée sur l'extraction d'ADN et l'amplification d'ARN 16S, ce qui leur a permis de pousser leur identification plus loin en découvrant plus de bactéries et en établissant leurs appartenances (au niveau du phylum de la famille et du genre). De plus, cette étude a validé la réduction significative des bactéries productrices de butyrate dans le microbiote intestinal des patients atteints de CCR. La réduction des producteurs de butyrate et l'augmentation des pathogènes opportunistes peuvent constituer un déséquilibre structurel majeur du microbiote intestinal chez les patients atteints de CCR.

Pour le cancer gastrique, Le genre bactérien principal obtenu fut *Pseudomonas*, ainsi qu'*Enterococcus* en genre moins dominant, contrairement aux résultats de l'étude réalisée par (Qi et al., 2019), également basée sur le séquençage du gène de l'ARN 16S, qui démontre la diversité de la composition bactérienne entre les patients et les témoins, qui à prouver que chez les cancéreux il y avait une richesse accrue en espèces, une diminution productrice de butyrate ainsi qu'un enrichissement d'autres bactéries symbiotiques principalement *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* qui sont les espèces clés dans le réseau de genres bactériens associés au cancer gastrique.

La dominance de *Pseudomonas* chez les patients atteints de cancer colorectal et gastrique peut être reliée aux autres maladies dont ils sont atteints ainsi qu'à leurs différentes hospitalisations. En effet *Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène opportuniste à Gram négatif, qui possède une capacité d'adaptation exceptionnelle, et est donc largement distribué dans divers habitats tels que le sol, la rivière, les réservoirs d'eau artificiels, le corps humain, et l'environnement hospitalier. Cette bactérie peut affecter principalement les patients immunodéprimés par exemple souffrant de cancer, Sida ou brûlures. L'hospitalisation antérieures du patient souffrant de CCR peut être l'origine de l'infection par ce germe, qui est l'un des agents responsables d'infections nosocomiales. Quand à la patiente atteinte du cancer gastrique, sa dysbiose porte à croire que les séances de chimiothérapie qu'elle a effectuées précédemment, ainsi que maladie de la peau (psoriasis) dont elle est également

atteinte pourraient être les causes de son infection au germe *Pseudomonas*. La chimiothérapie anticancéreuse, la radiothérapie, l'immunothérapie, la perturbation des barrières anatomiques tel que la peau et les muqueuses ainsi que le cancer lui-même rendent les patients oncologiques vulnérables à cette infection. La pathogénicité de *P. aeruginosa* est le résultat de la grande plasticité de son génome, de la production de nombreux facteurs de virulence, de la capacité de formation de biofilm et de la résistance aux différentes classes d'antibiotiques, ces caractéristiques sont régulées par les signaux nucléotidiques et le système de détection de quorum (**Paprocka et al., 2022**).

Pour le cancer du sein, le genre bactérien dominant fut *Streptococcus* appartenant au phylum des *Firmicutes*, ce résultat est comparable à l'étude de (**Xuan et al., 2014**) qui a utilisé la méthode de séquençage, dont les échantillons ont démontré une richesse consistante en *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*, représentant en moyenne 96,6% de toutes les séquences dans les échantillons.

Concernant les tumeurs cérébrales, les souches dominantes trouvées sont *Escherichia coli* chez deux patients sur trois, et *Pantoea sp.* pour le troisième, un germe de la flore commensale qui lorsqu'un déséquilibre de l'organisme survient, devient pathogène. En comparant nos résultats avec les travaux de (**Jiang et al., 2022**), précisément le groupe des méningiomes, nous avons obtenu également les mêmes germes principalement (*Escherichia coli*), cette étude a démontré que les bactéries pathogènes comme les Entérobactéries étaient abondantes, et les genres microbiens les plus courants étaient *Escherichia coli*, *Shigella*, *Bacteroides*, *Prevotella* et *Faecalibacterium*, de plus un panel microbien de *Escherichia coli*, *Shigella*, *Fusobacterium*, *Lachnospira*, et *Bifidobacterium* qui pourraient être utilisés comme biomarqueurs pour les patients atteints de tumeurs cérébrales.

Des études récentes ont montré que les bactéries commensales du microbiote peuvent être directement cancérogènes. C'est bien le cas de *Escherichia coli*, l'une des bactéries anaérobies facultatives les plus répandues dans la flore colon (**Nougayrède et Oswald 2011**), ce germe est retrouvé dominant chez patients cancéreux lors de l'analyse des résultats de cette étude,

Les résultats précédemment obtenus d'autres études in vitro indiquent qu'une quantité importante de souches pathogènes d'*E. coli* appartenant au type de lésion AIEC sont présentes dans la muqueuse iléale et colique des patients atteints d'une maladie

inflammatoire de l'intestin ou de CCR comparé à la muqueuse des individus sains. L'étude méta génomique a démontré une augmentation accrue des *Proteobacteria*, plus particulièrement des *Enterobacteriaceae* qui est le genre auquel appartient *E. coli* chez les patients atteints d'inflammation chronique de l'intestin. Néanmoins, cette variation bactérienne peut toujours être une conséquence et non la cause de l'inflammation intestinale (**Mukhopadhy et al., 2012**).

Il a été récemment démontré dans un modèle de souris invalidées pour le gène codant l'interleukine 10, responsable du développement des colites inflammatoires, une hausse des bactéries de type *Proteobacteria*, plus précisément *E. coli*, dans la lumière intestinale des cobayes qui ont développés une colique cancéreuse (**Arthur et al., 2012**). Dans cette étude, les chercheurs ont analysé le lien entre la prédominance de la bactérie *E. coli* et le développement du cancer colorectal (CCR) dans un contexte d'inflammation. Pour ce faire, ils ont utilisé des souches spécifiques d'*E. coli* de type AIEC NC101 et une souche d'*Enterococcus faecalis* humaines, connues pour provoquer une inflammation chronique sévère de l'intestin chez leurs hôtes respectifs. Les chercheurs ont injecté ces souches chez des souris et ont observé que seules les souris ayant reçu la souche d'*E. coli* de type AIEC NC101 ont développé une tumeur colique. Cette constatation indique que toutes les inflammations ne conduisent pas nécessairement au cancer, et met en évidence le rôle primordial de la composition microbienne dans le développement tumoral. Pour comprendre le mécanisme à l'œuvre, les chercheurs ont effectué une recherche dans le génome d'*E. coli* NC101 afin d'identifier les gènes codant pour des facteurs intervenant dans la réponse génotoxique de l'hôte. Ils ont ainsi identifié un îlot génomique appelé *pks*, qui code pour des synthèses de Polykétide et de peptides non ribosomiaux. Ces *pks* produit la colibactine, un complexe qui semble induire la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN.

Dans le but de comprendre l'influence de la colibactine dans le développement du cancer colorectal chez les souris infectées par NC101, les chercheurs ont répété l'expérience en injectant des souches dépourvues de l'îlot *pks* à des souris axéniques. Ils ont observé que les deux groupes, celui avec le *pks* et celui sans le *pks*, ont développé une inflammation de l'intestin. Cependant, seul le premier groupe, celui avec le *pks*, a développé une tumeur.

En résumé, cette étude met en évidence le lien entre la présence de l'îlot génomique *pks* chez la bactérie *E. coli* de type AIEC NC101 et le développement du cancer colorectal chez les souris. La colibactine produite par cet îlot semble jouer un rôle crucial dans la réponse

cellulaire aux dommages de l'ADN, favorisant ainsi la formation de tumeurs. Ces résultats soulignent l'importance de la composition microbienne dans le développement des cancers, et plus particulièrement dans le cancer colorectal.

L'inflammation intestinale est certes un facteur de développement du cancer mais pas suffisante pour induire l'émergence tumorale dans le modèle murin utilisé et il est fort probable que le microbiome ainsi que les produits des gènes qu'ils portent tel que les pks et la colibactine, soient des facteurs déterminant pour le développement d'une pathologie tumorale (Nougayrède *et al.*, 2006).

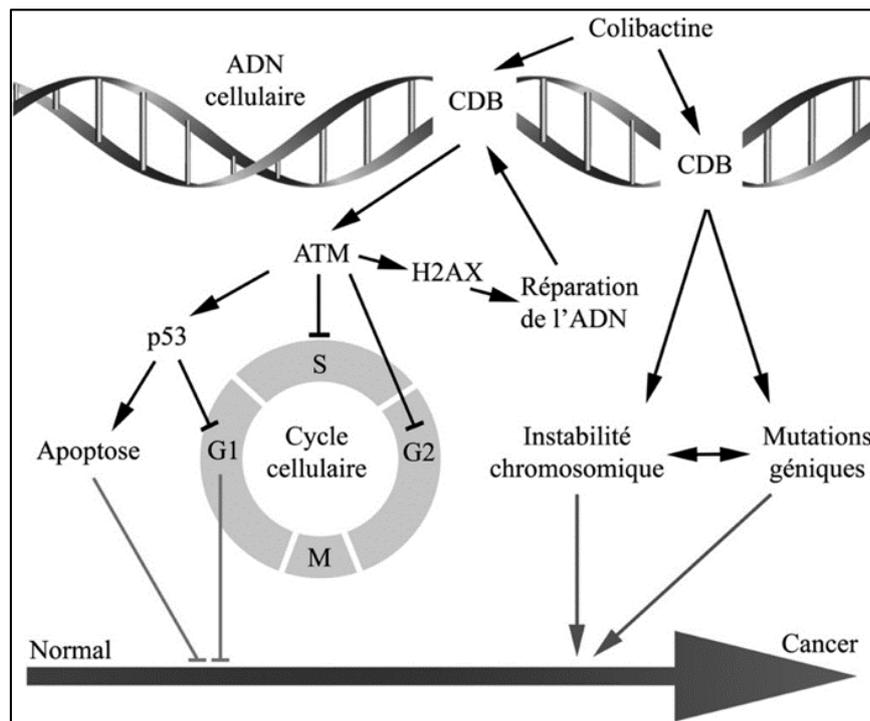


Figure n°16 : Réponse cellulaire aux cassures double-brin de l'ADN induites par la Colibactine (Nougayrède et Oswald, 2011)

E. coli portant l'îlot *pks* de synthèse du peptide-Polykétide Colibactine induisent chez les cellules eucaryotes infectées des cassures double brin de l'ADN. Les cellules activent la voie de réponse aux dommages à l'ADN, avec en premier lieu le recrutement d'ATM, aboutissant à l'arrêt du cycle cellulaire, la mise en place des systèmes de réparation et la mort cellulaire programmée (apoptose). La réparation est cruciale pour le maintien de l'intégrité du génome : incorrectement réparées, les lésions à l'ADN peuvent engendrer une instabilité chromosomique (taux accru d'aberrations des chromosomes) et l'accumulation de mutations géniques, moteurs fondamentaux dans la progression cancéreuse (Nougayrède et Oswald, 2011).

À part *E. coli*, selon de nombreuses études d'autres germes seraient associés à différents cancers (**Wong et al., 2019**) notamment l'espèce *H. pylori* responsable du cancer de l'estomac, dont le facteur de virulence VacA induit la vacuolisation cellulaire et l'autophagie et l'activation de la voie de signalisation Wnt bêta-caténine (**Meng et al., 2018 ; Yahiro et al., 2015**). *Fusobacterium nucleatum* et *Bacteroides entérotoxigène fragile* responsables du cancer colorectal, dont les facteurs de virulences sont FadA et la toxine *B. fragilis* (fragilysine) et dont le mécanisme proposé et voie affectée est respectivement d'induire la prolifération cellulaire et induire une réponse immunitaire Th-17 (**Sears et al., 2008 ; Toprak et al., 2006 ; Rubinstein et al., 2013**).

Pour finir, alors que nous entrons dans l'ère de la médecine de précision, il est important de comprendre les connaissances appliquées sur le microbiome et ses effets sur les réponses immunitaires et le cancer. Il est également important de comprendre les facteurs qui influencent le microbiome intestinal et les stratégies de manipulation du microbiome pour améliorer la réponse au traitement.

Conclusion générale et perspectives :

Les micro-organismes, en particulier les bactéries, constituent une partie importante de l'écosystème de l'organisme humain, ce que l'on appelle le microbiote. En général, cette flore bactérienne intestinale établie une relation symbiotique avec l'hôte, et rempli de nombreuses fonctions essentielles pour le maintien d'une bonne santé. Cependant, un déséquilibre du microbiote humain peut entraîner des infections qui peuvent jouer un rôle dans le développement du cancer, et la susceptibilité au cancer peut également être affectée par la composition microbienne du corps humain.

Selon les résultats préliminaires obtenus au cours de cette étude, nous avons observé une différence dans la diversité microbienne du microbiote intestinal des personnes saines et celle des patients atteints de divers cancers, mais qui diffère également d'une personne atteinte d'un certain type de cancer à un autre, parmi les genres bactériens retrouvés dominants, nous citons : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, et *Pantoea*. Cela confirme l'empreinte de la présence d'une dysbiose intestinal chez les individus malades. Néanmoins, ces résultats restent insuffisants à cause de cette étude limitée, avec un nombre d'échantillons relativement petit.

Afin d'obtenir des résultats d'identification plus précis, il serait donc souhaitable de compléter cette étude par la collecte d'un nombre plus grand d'échantillons fécaux, et l'utilisation d'autres approches moléculaire et au séquençage à haut débit.

Une meilleure identification précise de l'espèce dominante chez les patients atteints de cancer et la validation d'hypothèse de cette étude, peut nous permettre d'explorer le microbiote fécal en tant que nouveau biomarqueur potentiel et en tant qu'outil de dépistage ou de diagnostic du cancer. De plus, de nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent être développées et utilisées via l'utilisation de probiotiques et d'antibiotiques, ou via la transplantation de microbiote fécal (FMT) ou la transplantation de selles provenant de donneurs sains, peuvent contribuer à déplacer la dysbiose intestinal vers une composition similaire à celle des personnes en bonne santé réduisant ainsi le fardeau de la maladie.



*«Références
bibliographiques»*

Références bibliographiques

- 1) **Alizadehmohajer N, Shojaeifar S, Nedaeinia R, Esparvarinha M, Mohammadi F, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Manian M, Balouchi A. (2020).** Association between the microbiota and women's cancers - Cause or consequences? *Biomed Pharmacother* 127 :110203.
- 2) **Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C. (2012).** Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 338(6103) :120-3.
- 3) **Azevedo MM, Pina-Vaz C, Baltazar F. (2020).** Microbes and Cancer: Friends or Faux? *International Journal of Molecular Sciences* 21 (9): 3115.
- 4) **Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L, Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J. (2015).** Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* 17(5) :690-703.
- 5) **Bergey DH, Holt JG. (Eds). (2000).** *Bergey's manual of determinative bacteriology*, 9.ed., [Nachdr]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 6) **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel SI, Torre LA, Jemal A. (2018).** Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394–424.
- 7) **Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, Allushi B, Stączek P. (2017).** Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World J Gastroenterol* 23(9):1521-1540.
- 8) **Clay SL, Fonseca-Pereira D, Garrett WS. (2022).** Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota. *J Clin Invest* 132(4) : e155101.
- 9) **Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. (2012).** The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 148(6):1258-70.
- 10) **Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. (2020).** The Gut Microbiome in Neurological Disorders. *Lancet Neurol* 19, 179–194.
- 11) **De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. (2012).** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 13(6) :607-15.

- 12) **Denis F, Ploy MC, Martin C, Cattoir V. (2016).** **Bactériologie Médicale** : Techniques Usuelles. Issy-Les-Moulineaux. Paris, France. Elsevier Masson, 5-12 (600p).
- 13) **Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, J Blaser MJ. (2019).** Role of the microbiome in human development. *Gut* 68(6) :1108-1114.
- 14) **Dufour P, Bergerat J, Schraub S. (2009).** Guide pratique de cancérologie. Paris : Heures de France, (391p).
- 15) **Gagnière J, Bonnin V, Jarrousse AS, Cardamone E, Agus A, Uhrhammer N, Sauvanet P, Déchelotte P, Barnich N, Bonnet R, Pezet D, Bonnet M. (2017).** Interactions between microsatellite instability and human gut colonization by *Escherichia coli* in colorectal cancer. *Clin Sci (Lond)* 131(6):471-485.
- 16) **Garrett WS. (2015).** Cancer and the microbiota. *Science* 348(6230) :80-6.
- 17) **Goldman SA. (2021).** Certaines tumeurs cérébrales spécifiques. Manuels MSD Pour Le Grand Public.
- 18) **Goldman SA. (2021).** Présentation des tumeurs cérébrales. Manuels MSD Pour Le Grand Public.
- 19) **Hortobágyi T, Bencze J, Varkoly G, Kouhsari MC, Klekner Á. (2016).** Meningioma Recurrence. *Open Medicine* 11 (1): 168-73
- 20) **Institut National Du Cancer. (2016).** (Sd). Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>
- 21) **Jiang H, Zeng W, Zhang X, Pei Y, Zhang H, Li Y. (2022).** The Role of Gut Microbiota in Patients with Benign and Malignant Brain Tumors: A Pilot Study. *Bioengineered* 13 (3) : 7846-58.
- 22) **Kitahara, Cari M., et Julie A. Sosa. (2016).** The Changing Incidence of Thyroid Cancer. *Nature Reviews Endocrinology* 12 (11) : 646 53.
- 23) **Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. (2020).** Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients* 12(6) :1769.
- 24) **Lauren P. (1965).** Les deux principaux types histologiques de carcinome gastrique : carcinome diffus et dit de type intestinal. Essai de classification histo-clinique. *Acta Pathol. Microbiol. Scannez* 64 : 31–49.
- 25) **Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, Cassaro S.** Cancer de la thyroïde. [Mise à jour le 6 octobre 2022]. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023 janvier-.

- 26) **Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. (2006).** Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124(4) :837-48.
- 27) **Li Y, Jiang H, Wang X, Liu X, Huang Y, Wang Z, Ma Q, Dong L, Qi Y, Zhang H, Lu G. (2022).** Crosstalk Between the Gut and Brain: Importance of the Fecal Microbiota in Patient with Brain Tumors. *Front Cell Infect Microbiol* 12 :881071.
- 28) **Long Y, Tang L, Zhou Y, Zhao S, Zhu H. (2023).** Causal Relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation Study. *BMC Med* 21(1): 66.
- 29) **Luo G, Zhang Y, Guo P, Wang L, Huang Y, Li K. (2017).** Global Patterns and Trends in Stomach Cancer Incidence: Age, Period and Birth Cohort Analysis. *International Journal of Cancer* 141 (7) : 1333 44.
- 30) **Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. (2020).** Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (11) : 4012.
- 31) **Manickam K, Karlowsky JA, Adam H, Lagacé-Wiens PR, Rendina A, Pang P, Murray BL, Alfa MJ. (2013).** CHROMagar Orientation medium reduces urine culture workload. *J Clin Microbiol* 51 (4):1179-83.
- 32) **Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. (2018).** Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 16(1) :33-49.
- 33) **Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. (2017).** The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 81(4) : e00036-17.
- 34) **Moeller AH, Li Y, Mpoudi Ngole E, Ahuka-Mundeke S, Lonsdorf EV, Pusey AE, Peeters M, Hahn BH, Ochman H. (2014).** Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*.111(46) :16431-5.
- 35) **Mondot S, Wouters TD, Doré J, Lepage P. (2013).** The Human Gut Microbiome and Its Dysfunctions. *Dig Dis* 31 (3-4) : 278–285.
- 36) **Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. (2021).** The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 19(4) :241-255.
- 37) **Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, Hold GL. (2012).** IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9(4) :219-30.
- 38) **Murthy P, Muggia F. (2019).** Women's cancers: how the discovery of BRCA genes is driving current concepts of cancer biology and therapeutics. *Ecancer medical science* 13: 904.

- 39) **Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. (2017).** Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 26 (4) : 632-41.
- 40) **Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, Buchrieser C, Hacker J, Dobrindt U, Oswald E. (2006).** Escherichia coli induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 313(5788) :848-51.
- 41) **Nougayrède JP, Oswald É. (2011).** Microbiote et cancer colorectal : des bactéries génotoxique dans le tractus intestinal. *Bull Acad Natle Méd* 195(6) :1295-1305.
- 42) **Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. (2021).** CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol* 23(12 Suppl 2) : iii1-iii105.
- 43) **Pagé G. (2020).** Étude du microbiote intratumoral et son effet sur la survie à long terme des individus atteints du cancer du sein. Université de Montréal.
- 44) **Palumbo MO, Kavan P, Miller WH Jr, Panasci L, Assouline S, Johnson N, Cohen V, Patenaude F, Pollak M, Jagoe RT, Batist G. (2013).** Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Front Pharmacol* 4 :57.
- 45) **Paprocka P, Durnaś B, Mańkowska A, Król G, Wollny T, Bucki R. (2022).** Pseudomonas aeruginosa Infections in Cancer Patients. *Pathogens* 11(6) :679.
- 46) **Park M, Kim D, Ko S, Kim A, Mo K, Yoon H. (2022).** Breast Cancer Metastasis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci* 23(12) :6806.
- 47) **Prévention et sensibilisation contre le cancer | SGD | Bureau régional pour l’Afrique. (2023).** (Sd). DGDB Bureau régional pour l’Afrique. <https://www.afro.who.int/fr/countries/algeria/news/prevention-et-sensibilisation-contre-le-cancer>
- 48) **Qi YF, Sun JN, Ren LF, Cao XL, Dong JH, Tao K, Guan XM, Cui YN, Su W. (2019).** Intestinal Microbiota Is Altered in Patients with Gastric Cancer from Shanxi Province, China. *Dig Dis Sci* 64(5) :1193-1203.
- 49) **Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M et al. (2010).** A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464(7285) :59-65.
- 50) **Ragonnaud E, Biragyn A. (2021).** Gut microbiota as the key controllers of "healthy" aging of elderly people. *Immun Ageing* 18(1) :2.
- 51) **Rojas K, Stuckey A. (2016).** Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 59(4) : 651-672.

- 52) **Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. (2013).** Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 14(2) :195-206.
- 53) **Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. (2020).** The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol* 11 : 604179.
- 54) **Scotté F, Colonna P, Andrieu J. (2008).** Cancérologie. Paris: Ellipses, (316p).
- 55) **Sears CL, Islam S, Saha A, Arjumand M, Alam NH, Faruque AS, Salam MA, Shin J, Hecht D, Weintraub A, Sack RB, Qadri F. (2008).** Association of enterotoxigenic Bacteroides fragilis infection with inflammatory diarrhea. *Clin Infect Dis* 47(6) :797-803.
- 56) **Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, Tan B, Wang XY. (2018).** Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol* 24 (1) : 5-14.
- 57) **Shvets YV, Lykhova OO, Chekhun VF. (2022).** Human microbiota and breast cancer. *Exp Oncol* 44 (2): 95-106.
- 58) **Sirisinha S. (2016).** The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 34(4) :249-264.
- 59) **Sommer F, Bäckhed F. (2013).** The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 11(4) :227-38.
- 60) **Song M, Chan AT. (2019).** Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17 (2): 275-89.
- 61) **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021).** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71 (3) : 209-49.
- 62) **Thrift AP, El-Serag HB. (2020).** Burden of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18 (3): 534-42.
- 63) **Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, Soyletir G. (2006).** A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect* 12(8) :782-6.
- 64) **Uduma UF, Emejulu JC, Motah M. (2013).** Intracranial meningiomas in the present era of modern neuroimaging: diagnostic and management options, with radiological illustrations. *Orient Journal of Medicine* 25: 3-4
- 65) **Upadhyay A. (2020).** Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. *Genes Dis* 8(5) :655-661.

- 66) **Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, Jia W, Cai S, Zhao L. (2012).** Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J* 6(2) :320-9.
- 67) **WCRF International. (2022).** Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
- 68) **Wilkinson AN. (2021).** Diagnostic de cancer en première ligne : Six étapes pour raccourcir l'intervalle diagnostique. *Can Fam Physician* 67(4) : e99-e103
- 69) **Wong SH, Kwong TNY, Wu CY, Yu J. (2019).** Clinical applications of gut microbiota in cancer biology. *Semin Cancer Biol* 55 :28-36.
- 70) **World Health Organization: WHO. (2022).** Cancer. www.who.int. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 71) **World Health Organization: WHO. (2021).** Cancer du sein. www.who.int. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- 72) **Xu S, Yin W, Zhang Y, Lv Q, Yang Y, He J. (2020).** Foes or Friends? Bacteria Enriched in the Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer. *Cancers* 12 (2): 372.
- 73) **Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ. (2014).** Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One* 9(1) : e83744.
- 74) **Yahiro K, Akazawa Y, Nakano M, Suzuki H, Hisatune J, Isomoto H, Sap J, Noda M, Moss J, Hirayama T. (2015).** Helicobacter pylori VacA induces apoptosis by accumulation of connexin 43 in autophagic vesicles via a Rac1/ERK-dependent pathway. *Cell Death Discov* 1 :15035.
- 75) **Yasunaga JI, Matsuoka M. (2018).** Oncogenic spiral by infectious pathogens : Cooperation of multiple factors in cancer development. *Cancer Sci* 109(1) :24-32.
- 76) **Zmora N, Suez J, Elinav E. (2019).** You are What You Eat: Diet, Health and the Gut Microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 16, 35–56.



« Annexes »

Annexe I:

FORMULAIRE - PATIENT	
Nom et Prénom :	Code :
Age	
Type de cancer	
Traitement actuel	
Hospitalisation antérieure	
Maladie (autre que le cancer)	
Nombre d'enfants	
Occupation (travail)	
Niveau d'instruction	
Autres informations utiles	

FORMULAIRE - PATIENT	
Nom et Prénom :	Code :
Age	
Type de cancer	
Traitement actuel	
Hospitalisation antérieure	
Maladie (autre que le cancer)	
Nombre d'enfants	
Occupation (travail)	
Niveau d'instruction	
Autres informations utiles	

Figure n° 17 : Fiche de renseignements.

Annexe II:**Tableau IV** : Verreries, matériel, appareils et produits chimiques utilisés.

Les verreries	Le matériel utilisé	Les appareils utilisés	Les solutions et produits chimiques utilisés
<ul style="list-style-type: none"> - Pipette graduée - Éprouvette graduée - Lames - Becher - Ependorf 	<ul style="list-style-type: none"> - Pipette pasteur - Pipette en plastique - Anse de platine - Ose en plastique - Micropipette - Tubes à essai - Boîtes de pétri - Seringue - Pince - Ciseaux - Portoir - Pipeteur automatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Étuve - Autoclave - Vortex - Hotte - Microscope optique - Bec bunsen 	<ul style="list-style-type: none"> - BHIB - CHROMagar - Eau de javel - Eau physiologique - Eau oxygénée - Eau distillée - Alcool - Violet de gentiane (Cristal violet) - Lugol - Safranine - Glycérol - Huile à immersion - Réactif VP1/VP2 - Réactif NIT1/NIT2 - Réactif de kovacs - Réactif TDA - Huile de paraffine

Annexe III:

Tableau V : Composition bouillon BHI.

Composition bouillon cœur-cerveille (BHI)	
Ingrédients	Gramme /Litre
Infusion de cervelle de veau	12,5 g/l
Infusion de cœur de bœuf	5 g/l
Protéose-peptone	10 g/l
Glucose	2 g/l
Chlorure de sodium	5 g/l
Phosphate disodique	2,5 g/l
PH 7,4 ± 0,2	

Tableau VI : Composition gélose CHROMagar orientation.

Composition gélose CHROMagar orientation	
Ingrédients	Gramme /Litre
Agar	12,5 g/l
Peptone et extrait de levure	5 g/l
Mix chromogénique	10 g/l
PH 7,0 ± 0,2	

Annexe IV :

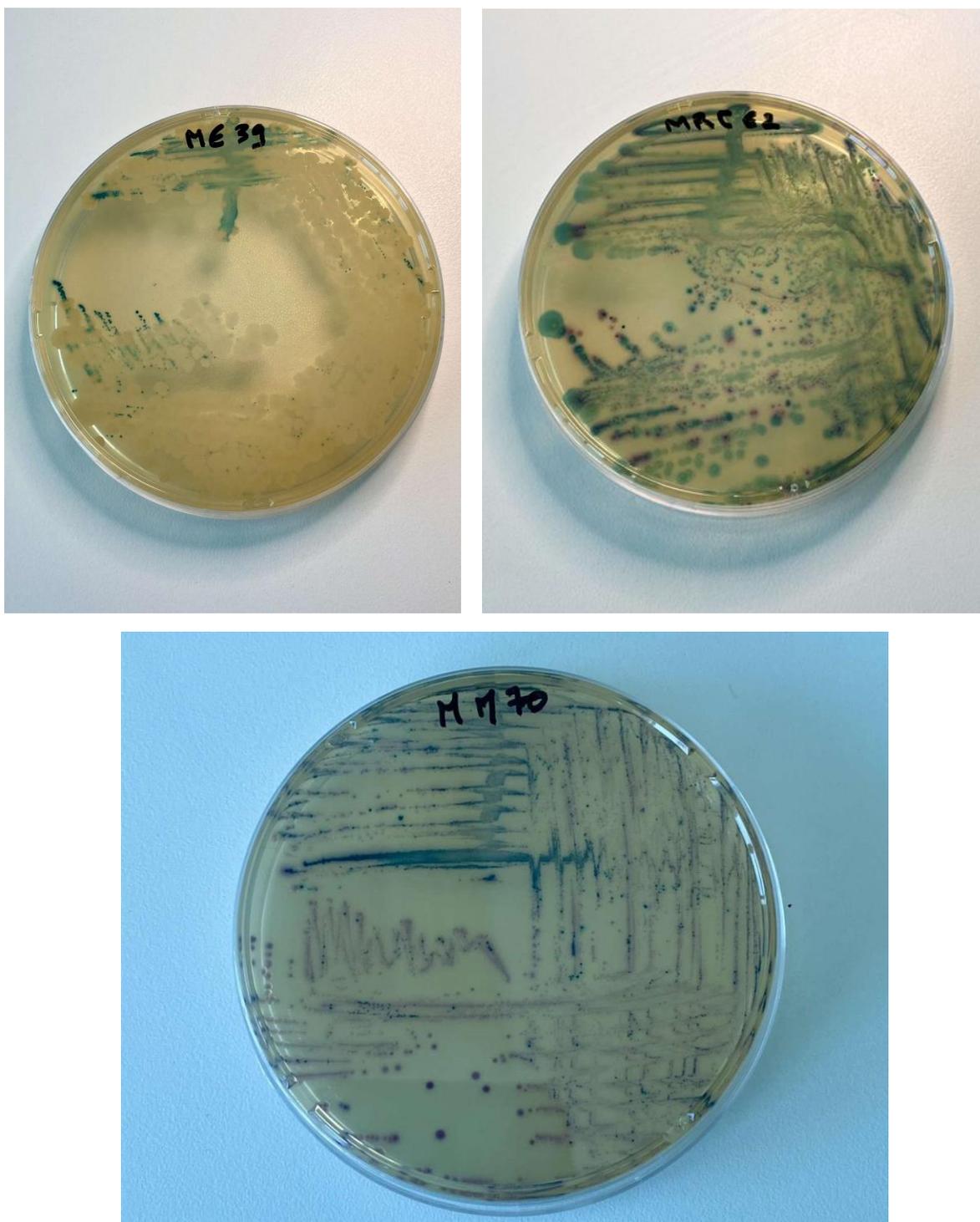


Figure n°18 : Résultats de croissance sur CHROMagar Orientation (personnes malades).

Annexe V:

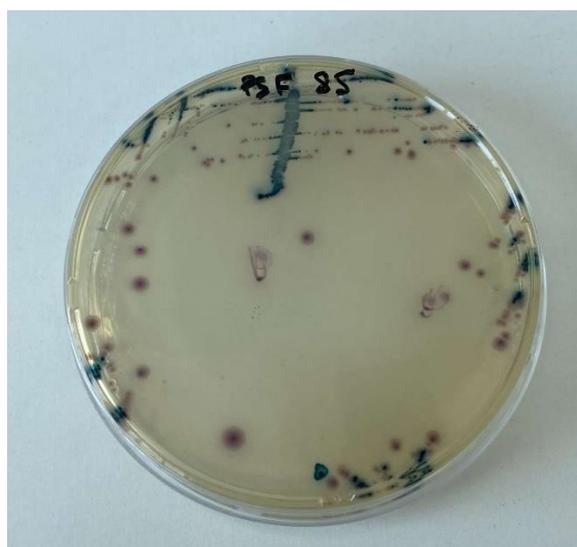
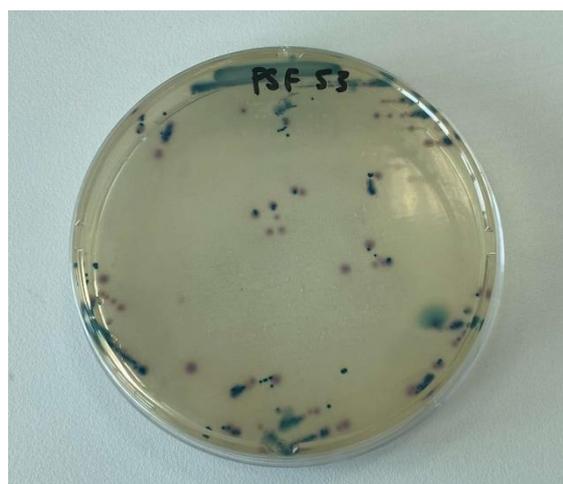


Figure n° 19 : Résultats de croissance sur CHROMagar Orientation (personnes saines).

Annexe VI :

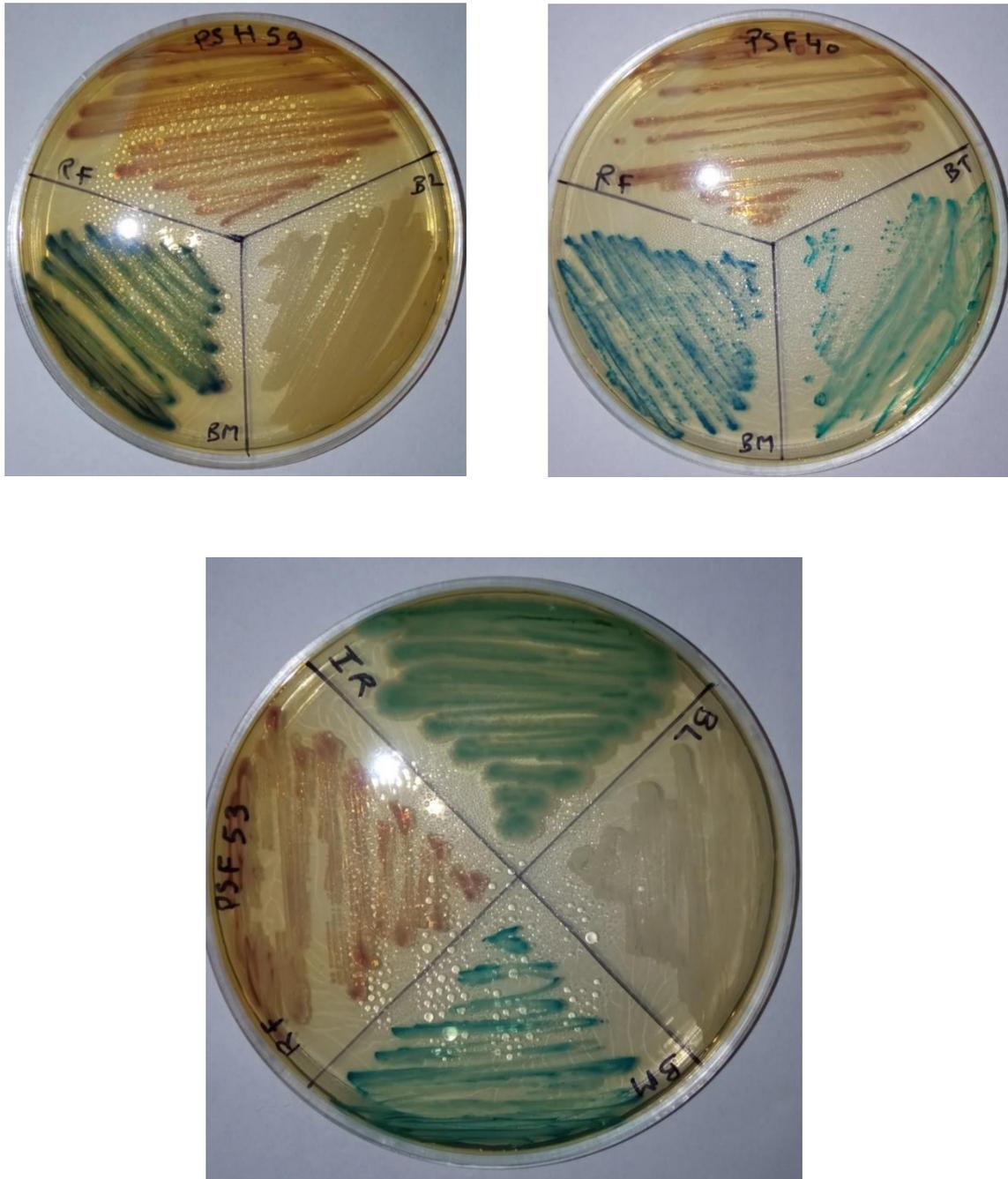


Figure n° 20 : Résultats du repiquage sur CHROMagar Orientation.

Annexe VII :

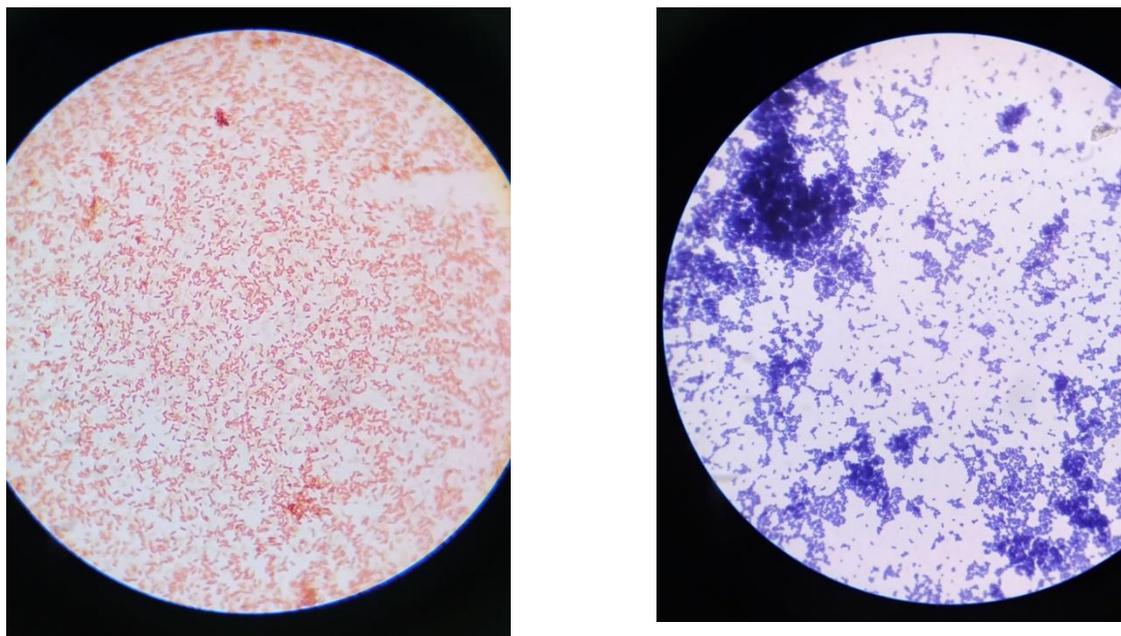


Figure n° 21 : Observation microscopique après coloration de gram.



Figure n° 22 : Réalisation de test de la catalase.

Annexe VIII :



Figure n° 23 : Résultats des galeries biochimiques.

Résumé

Les premières recherches sur le microbiote intestinal remontent à des siècles, et c'est grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire, de plus en plus de recherches menées sur ces bactéries ont révélé son rôle dans notre corps à différents niveaux pour maintenir son équilibre. Ces travaux sont toujours en cours de recherche et visent à mieux comprendre le fonctionnement du microbiote intestinal et l'association de sa perturbation à différents types de cancer. Le but de ce travail est la caractérisation du microbiote intestinal chez les patients atteints de divers cancers admis au CHU Khalil Amrane, en comparaison avec des personnes saines de la wilaya de Bejaïa. Les Résultats obtenus ont montré une différence dans la diversité microbienne intestinal des personnes saines et celle des patients atteints de divers cancers. De plus, cette diversité varie également d'un type de cancer à un autre, avec une présence plus élevée de certaines espèces bactériennes pathogènes opportunistes, provoquant ainsi une dysbiose. Parmi les genres bactériens dominants retrouvés chez les patients cancéreux figure la bactérie *Escherichia coli* en premier rang, par rapport aux autres souches apparentes telles que *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, et *Pantoea*. Ce lien entre les bactéries intestinales et le cancer ouvre la possibilité d'utiliser le microbiote fécale en tant que nouveau biomarqueur potentiel et outil de dépistage ou de diagnostic du cancer.

Mots clés: Microbiote intestinal, Cancer, dysbiose, biodiversité, *Escherichia coli*.

Abstract

The initial research on the intestinal microbiota dates back to centuries, and it's with the advent of new molecular biology techniques, an increasing number of studies conducted on these bacteria have revealed their role in maintaining the body's balance at various levels. These studies are still ongoing and aim to better understand the functioning of the intestinal microbiota and its association with different types of cancer. The objective of this work is to characterize the intestinal microbiota in patients with various cancers admitted to Khalil Amrane University Hospital, in comparison with healthy individuals from the Béjaïa province. The obtained results have shown a difference in the intestinal microbial diversity between healthy individuals and patients with various cancers. Moreover, this diversity also varies from one type of cancer to another, with a higher presence of certain opportunistic pathogenic bacterial species, thus causing dysbiosis. Among the dominant bacterial genera found in cancer patients, *Escherichia coli* ranks first, compared to other related strains such as *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterococci*, *Streptococci*, and *Pantoea*. This link between intestinal bacteria and cancer opens up the possibility of using fecal microbiota as a potential new biomarker and a screening or diagnostic tool for cancer.

Key words: Gut microbiota, Cancer, Dysbiosis, Biodiversity, *Escherichia coli*.