

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/20

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER**

**Domaine : SNV    Filière : Biotechnologies**  
**Spécialité : Biotechnologie Microbienne**

**Présenté par :**

*SAKOU Soulaf & BOUKABOUS Salima*

*Thème*

**La diversité bactérienne intestinale chez les  
patients atteints du cancer**

**Soutenu le : 24 / 09 / 2020**

**Devant le jury composé de :**

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Dr REMINI H</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Président</i>
<i>Dr RAI A</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examineur</i>
<i>Dr DJENADI K</i>	<i>MAB.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promoteur</i>

*Année Universitaire : 2019/2020*



# **R**emerciements

*Nous remercions tout d'abord la grâce de Dieu qui nous a donné la force et la patience nécessaires pour réaliser ce travail.*

*Au moment d'achever cette recherche je souhaite exprimer toute ma gratitude aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui, d'une façon ou d'une autre, ont contribué à l'élaboration de cette thèse et à l'aboutissement de ce travail.*

*Mes premiers remerciements vont au Madame « **DJENADI Katia** » qui a bien voulu diriger notre travail. Je la remercie pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail ainsi que pour sa disponibilité, ses relectures attentives et recommandations avisées.*

*Egalement, on tient à exprimer notre gratitude à Monsieur « **REMINI Hocine** » et Monsieur « **RAI Abdelwahab** » pour l'honneur d'accepter de juger notre travail.*

*On remercie vraiment Monsieur chef de département « **REMINI Hocine** » pour son soutien, son encouragement, sa sympathie et sa gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines et d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance.*

*Nous remercions toute la promotion de notre formation et de tous les enseignants qui ont contribué à l'acquisition de certaines de nos connaissances.*

*Enfin, nous remercions tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.*





# Dédicace

*'Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.'*

## A MON ADORABLE MAMAN

*Maman, grande sœur et meilleure amie. Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles. Si j'en suis arrivée là, ce n'est que grâce à toi ma maman adorée. Une vie entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion. Tu es mon exemple dans la vie. Tu es la lanterne qui éclaire ma voie. Longue vie à toi maman. Je t'aime très fort.*

## A MON TRÈS CHER PAPA

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, estime et respect que j'ai pour toi. Pour tous les sacrifices que tu as consentis et pour l'éducation que tu m'as inculqué. Tu as toujours été un exemple à suivre. Ce travail est ton œuvre, toi qui m'as donné tant de choses et continue à le faire. Que Dieu te protège et te prête longue vie.*

## A MES CHERS FRÈRES ET MES SOEURS


*AZIZ, MADJID, et surtout à BEN YAHIA; tu es le meilleure frère qui existe, je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite et de bonheur. Et aussi mes sœurs ZAHIA et AKILA.*

*Grande dédicace à mon magnifique binôme qui compte énormément pour moi « Salima »*

*Une spéciale dédicace à mes tous mes merveilleux amis Bouchra, Nadjwa, Dalal, Hind, Loubna et Lilia pour votre soutien et affection. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon affection et estime.*

*A tous mes collègues de promotion.*

*A tous ceux que j'aime.*



**TABLE DES  
MATIÈRES**

# Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale ..... 01

## Chapitre I : Microbiote intestinal chez l'humain

1. Généralité sur la flore intestinale.....	04
1.1. La composition du microbiote intestinal.....	04
1.1.1. La flore dominante.....	05
1.1.2. La flore sous dominante.....	05
1.2. La distribution des bactéries dans le corps humain.....	06
1.3. Développement compositionnel et fonctionnel du microbiote intestinal pendant la petite enfance.....	07
1.4. Changement de microbiote au cours de la vie.....	08
1.4.1. Modulation de microbiote intestinal chez le sujet sain à la naissance.....	08
1.4.2. Le régime alimentaire.....	09
1.4.3. Le sexe.....	10
1.4.4. L'usage des médicaments.....	10
1.4.5. L'âge.....	10
2. Les fonctions de microbiote intestinal.....	11
2.1. Défense contre les agents pathogènes.....	11
2.2. Rôle métabolique.....	11
2.2.1. Dégradation des glucides.....	12
2.2.2. Dégradation de gaz.....	13
2.2.3. Métabolismes des protéines.....	14
2.2.4. Métabolismes des vitamines.....	14
2.3. Développement de système immunitaire.....	15
3. Interactions hôte – microbiote dans l'intestin : Homéostasie intestinale.....	15

## **Chapitre II : Le cancer0**

1. Généralité sur le cancer.....	19
2. Prévalence de cancer.....	19
2.1. Dans le monde.....	19
2.2. En Algérie.....	22
3. Les différents types de cancer .....	22
3.1. Cancer colorectal.....	22
3.2. Cancer de sein.....	23
3.3. Cancer du poumon.....	24
4. Diagnostic .....	25
5. Traitement .....	26
5.1. La chimiothérapie.....	26
5.2. L'immunothérapie.....	26
5.3. Chirurgie et Radiothérapie.....	27

## **Chapitre III : Méthodologie d'étude de la flore intestinale chez les cancéreux**

1. Population d'étude.....	29
2. L'échantillonnage.....	29
3. Examen de la qualité des selles.....	29
3.1. Examen macroscopique.....	30
3.2. Examen macroscopique.....	30
3.2.1. Examen direct à l'état frais.....	30
3.2.2. Coloration de Gram.....	31
4. Mise en culture des cellules du microbiote intestinal.....	31
4.1. Préparation de la solution mère et la série des dilutions.....	31
4.2. Ensemencement et dénombrement .....	31
4.3. Isolement et purification.....	32
5. Identification des souches bactériennes de la flore intestinale.....	32
5.1. Méthode classique .....	32
5.1.1. Appréciation macroscopique.....	33

5.1.2. Observation microscopique.....	33
5.1.3. Identification biochimique.....	33
5.2. Identification moléculaire (PCR 16S ARN).....	34
6. Autre méthode d'étude de la diversité du microbiote (Métagénomique).....	34
7. Comparaison de la structure de microbiote entre les personnes saines et les malades	35

## **Chapitre IV : Le microbiote chez les patients cancéreux**

1. Le microbiote intestinal chez les cancéreux.....	37
a. Cancer colorectale.....	37
b. Cancer du sein.....	39
c. Cancer des poumons.....	41
d. Cancer de col de l'utérus.....	42
e. Cancer gastrique.....	42
f. Carcinome hépatocellulaire.....	43
La dysbiose et l'inflammation .....	44
Conclusion générale .....	47

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**



**LISTE DES  
FIGURES**





**LISTE DES  
TABLEAUX**



**LISTE DES  
ABRÉVIATIONS**

## **Liste des figures**

<b>Figure 01</b> : Colonisation du microbiote intestinal du fœtus à l'enfance et facteurs importants affectant ce processus.....	<b>8</b>
<b>Figure 02</b> : Principales voies métaboliques de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal humain.....	<b>13</b>
<b>Figure 03</b> : Représentation de l'effet direct et indirect des prébiotiques sur l'immunité innée de l'hôte.....	<b>17</b>
<b>Figure 04</b> : la Galerie de tests biochimiques miniaturisés.....	<b>34</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Synthèse vitaminique du microbiote ( <b>Le Blanc <i>et al.</i>, 2013</b> ).....	<b>14</b>
<b>Tableau II</b> : Représente les nouveaux cas de cancer estimés et Intervalle d’incertitude (95/UI, tous âges, en milliers), taux normalisé selon l’âge (TNA, pour 100 000 personnes-années) et risques cumulatifs jusqu’à 75 ans (/) par sexe et site de cancer dans le monde, 2018 ( <b>Bray <i>et al.</i>, 2018</b> ).....	<b>21</b>
<b>Tableau III</b> : Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinal entre les patients atteints d’un cancer colorectale et des témoins sains.....	<b>38</b>
<b>Tableau IV</b> : Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinale entre les patients atteints d’un cancer du sein et des témoins sains	<b>40</b>
<b>Tableau V</b> : Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinale entre les patients atteints d’un cancer de poumon et des témoins sains.....	<b>41</b>
<b>Tableau VI</b> : Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinale entre les patients atteints d’un cancer de col de l’utérus et des témoins sains.....	<b>42</b>
<b>Tableau VII</b> : Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinale entre les patients atteints d’un cancer gastrique et des témoins sains.....	<b>42</b>
<b>Tableau VIII</b> : Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinale entre les patients atteints d’un carcinome hépatocellulaire (CHC), des patients atteint d’une cirrhose et des témoins sains.....	<b>43</b>

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique.
<b>AGCC</b>	Acide gras à chaîne courte.
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique.
<b>GALT</b>	Gut-associated lymphoïde tissue.
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer.
<b>IDH</b>	Indice de développement humain.
<b>IgA</b>	Immoglobine A.
<b>INRA</b>	Institut international de la recherche agronomique.
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharides.
<b>MAPK</b>	Mitogen-Activated Protein kinases.
<b>MyD</b>	Myeloid Differentiation Primary Reponces.
<b>NF-K<math>\beta</math></b>	Nuklear factor –Kappa B.
<b>NOD</b>	Nucleotid-binding Oligomezation Domaine Proteins.
<b>PAMP</b>	Pathogen Associated Molecular Patterns.
<b>PRR</b>	Pattern Recognition Receptor.
<b>RNS</b>	Espèces réactives d'Azote.
<b>ROS</b>	Espèces Réactives d'Oxygène.
<b>TLR</b>	Toll Like Receptor.
<b>TRIF</b>	Domain- containing adapter-inducing interferon- $\beta$ .
<b>UI</b>	Unité Internationale.



# INTRODUCTION



Chaque fois qu'un bébé humain naît, un écosystème riche et dynamique se développe à partir d'un environnement stérile. Des populations microbiennes colonisent les organes du corps tels que la peau, la cavité buccale, et les intestins, ces derniers constituent un écosystème complexe appelé microbiote. Le microbiote le plus grand et le plus diversifié est celui de tube digestif. Le système digestif de l'homme, de la bouche à l'anus est un lieu où réside une formidable diversité de microorganismes tels que les bactéries, eucaryotes et des archées, dont la majorité c'est des bactéries (**Qin et al., 2010**). L'établissement et la diversité de ces populations bactériennes est influencée par plusieurs facteurs tels que le mode d'accouchement, le terme de naissance et le régime alimentaire, l'antibiothérapie et certaines situations cliniques, générant dès lors une flore microbienne propre à chaque personne (**Rinninella et al., 2019**). Après l'implantation du microbiote, une association mutualiste se produit entre les commensaux et l'hôte où les microorganismes bénéficient de l'environnement riche en nutriments et contribuent à leurs tour à diverses fonctions, telles que la maturation de système immunitaire (**Tibbs et al., 2019**) et le métabolisme de quelques aliments, ces communautés sont donc des acteurs importants pour le développement normal et pour le maintien de la santé (**Den Besten et al., 2013**).

Au niveau de tractus intestinal, la communauté bactérienne est estimée à  $10^{14}$  (**Den Besten et al., 2013**). Ce microbiote est considéré comme équilibré chez les personnes saines, c'est l'eubiose. Malgré ces fonctions bénéfiques pour l'hôte, le microbiote peut aussi se retrouver impliqué en pathologie intestinale comme les maladies inflammatoires de l'intestin ou extra-intestinales comme l'obésité et le diabète (**Rinninella et al., 2019**). Généralement le microbiote des personnes atteintes de ces maladies est caractérisé par un déséquilibre entre les différentes populations bactériennes d'où le concept de dysbiose. Ces dernières années, la relation entre la modification de microbiote et le cancer a fait l'objet des recherches intenses. Des études ont prouvées la capacité de certaines espèces bactériennes colonisatrices de tractus intestinales à provoquer certain types de cancer comme le cancer gastrique (**Chmiela et al., 2017**) et colorectal (**Gagnière et al., 2017**).

L'ensemble de ces études impliquent le microbiote intestinal dans le développement du cancer. Ce qui nous a motivés pour nous lancer sur l'étude de la diversité bactérienne intestinale chez les patients atteint du cancer et de définir les espèces les plus et les moins abondantes. Pour cette étude nous avons choisi des patients hospitalisés au niveau du service oncologie de nos régions Algériennes (Bouira, Béjaia et Alger).

A défaut de la situation sanitaire de COVID 19 qui a touché le monde et notre pays, nous n'avons pas pu poursuivre la démarche expérimentale telle qu'elle a été programmée au début de l'année universitaire. De ce fait, nous nous sommes limités à une synthèse bibliographique dans laquelle on va vérifier l'hypothèse : A l'opposé des personnes saines, les sujets atteints d'un cancer présentent une dysbiose. Et les facteurs environnementaux et sociaux, l'alimentation et l'âge peuvent contribuer dans la modélisation de la diversité du microbiote intestinal, ce qui peut influencer sur le développement et l'évolution du cancer chez les personnes atteintes d'un cancer.

Ce présent manuscrit est divisé en quatre chapitres :

- Le premier chapitre : nous avons réalisé une synthèse sur le microbiote intestinal.
- Le deuxième chapitre est consacré pour la présentation du cancer et les prévalences du cancer dans le monde et en Algérie.
- Le troisième chapitre est destiné à la méthodologie de travail suivie pour réaliser une étude du microbiote intestinal chez des patients du service oncologie
- Le quatrième chapitre : présente une synthèse de la diversité du microbiote intestinal chez les patients atteints du cancer.



# CHAPITRE I

## MICROBIOTE INTESTINALE CHEZ L'HUMAIN

## 1. Généralité sur la flore intestinale.

À l'origine, le terme microbiote est destiné à décrire une communauté écologique de symbiotes, de commensaux et de microbes pathogènes vivant dans le corps humain (**Alizadehmohajer et al., 2020**). Le microbiote intestinal est le nom donné aux populations hétérogènes non pathogènes commensales qui colonisent notre tube digestif. Cette flore est composée de bactéries, virus des archées et des champignons (**Thursbey et Juge, 2017**). Elle se localise entre la lumière et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal. Le microbiote intestinal humain comporte jusqu'à  $10^4$  milliards de cellules microbiennes et son poids peut atteindre deux kilogrammes. Il contribue à la digestion de la nourriture et la synthèse de vitamines indispensables à notre organisme, encore ils nous protègent, en éduquant le système immunitaire et en contrôlant la production de divers métabolites s'apparentant à des médicaments (**Ehrlich, 2010**). Le tractus intestinal humain abrite une communauté microbienne diversifiée et complexe qui joue un rôle central dans la santé humaine. Il a été estimé que notre intestin contient environ  $10^3$  espèces bactériennes et 100 fois plus de gènes que dans le génome humain (**Guinane et Cotter, 2013**).

### 1.1. La composition du microbiote intestinal

Le microbiote se diffère entre les individus à cause de plusieurs facteurs. On le définit comme une empreinte individuelle, mais il existe des phylotypes partagés. Selon l'étude du consortium (MetaHIT) portant sur 124 individus, 57 espèces communes sont retrouvées chez plus de 90% des individus et 18 espèces ont été détectées chez tous les individus. On parle de noyau phylogénétique où les génomes bactériens qui sont présents et partagés entre tous les individus de la cohorte. Chaque individu abrite environ 160 espèces différentes de type anaérobie strict et anaérobie facultatif, une petite fraction représente les aérobies (**Junjie, 2010**). Des bactéries, Archées, champignons et virus colonisent notre tube digestif. Les bactéries sont la population majoritaire. Elles se définissent par ces quatre phyla principales : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Protéobacteria*. La composition bactérienne est la plus étudiée. Elle occupe de nombreuses fonctions et elle est aussi impliquée dans quelques maladies (**Junjie, 2010**). La flore intestinale est composée de trois types de flore à savoir : flore dominante et flore sous dominante.

### 1.1.1. La flore dominante

#### 1.1.1.1. Les firmicutes

Les firmicutes sont des bactéries à Gram positive de différentes formes (coccoïde, spiralé), certaines ont un métabolisme aérobie et d'autre anaérobie. Ce phylum contient trois classes à savoir : *Bacilli*, *Clostridia* et *Mollicutes*. Il s'agit du phylum le plus représenté dans le microbiote intestinal. 95% des firmicutes appartiennent à deux principaux groupes des *Clostridia*, il existe une grande diversité de la famille des *Lachnospiraceae* dont les genres représentants sont : *Blautia*, *Ruminococcus*, *Mervinbryantia*, *Doria*, *Eubacterium*, *Anaerostipes*, *Clostridium* et *Compyrococcus* (Jennifer *et al.*, 2016).

#### 1.1.1.2. Les bacteroidetes

Ce phylum regroupe les espèces de bactéries qui appartiennent aux trois classes de *Bacteroidales*, *Flavobactéria* et *Sphingobactéria* c'est le deuxième phylum le plus représenté. Les genres présents dans les intestins sont les Bacteroides qui représentent le groupe le plus abondant représenté par les espèces suivantes : *Bacteroide thetaiotaomicron*, *Bacteroide fragilis*, *Bacteroide vulgatus* et *Bacteroide ovatus uniformis* (Qin *et al.*, 2010). Le genre *Prevotella* regroupe les bacilles à Gram négatif anaérobie strict. Ces dernières sont identifiés chez la plupart des personnes (Arumugam *et al.*, 2011).

### 1.1.2. La flore sous dominante

Représentée par les actinobactéria et les protéobactéries.

#### 1.1.2.1. Les actinobacteries

Les actinobacteria sont regroupées dans un phylum qui contient six classes, la plus représenté dans le microbiote intestinal est celle de la famille des *Actinomarinaceae* avec notamment la famille des *Bifidobactériaceae*. La famille des *Bifidobactériaceae* est principalement présentée par le genre de *Bifidobactérium*. Il s'agit de bactéries à Gram positif anaérobies strict. Les espèces les plus nombreuses au niveau de microbiote sont : *B. longum*, *B.lactis* (Arumugam *et al.*, 2011).

### 1.1.2.2. Les protéobacteria

La famille la plus représentée au niveau de microbiote intestinal est celle des *Enterobacteriaceae*. Elles sont des bactéries à Gram négatif. Les espèces les plus trouvées sont les *Escherichia coli*. Les *Verrucomicrobia* y compris *Akkermansia muciniphila* et les *Fusobacterium* sont des phylums les moins abondantes (Arumugam *et al.*, 2011).

## 1.2. La distribution des bactéries dans le corps humain

Le tractus gastro-intestinal est constitué d'un tube creux s'étendant de la cavité buccale à l'anus (Wong *et al.*, 2019). Le microbiote n'est pas distribué de façon homogène, mais il présente des différences temporelles et spatiales de distribution. On observe une différence qualitative et quantitative selon deux axes à savoir : l'axe longitudinal c'est-à-dire de la cavité orale jusqu'au rectum et l'autre axe axiale de la lumière intestinale jusqu'à la couche de mucus en contact avec les cellules (Jandhyala *et al.*, 2015).

Suivant l'axe longitudinal, la composition du microbiote change selon les régions anatomiques de tube digestif. Cette variation est due essentiellement à la variation des conditions physiologiques telles que le pH, la tension d'oxygène, le débit digestif, la disponibilité des substrats nutritifs et les sécrétions de l'hôte. On peut observer un gradient croissant quantitatif avec une diminution progressive des aérobies au profit des anaérobies stricts. Non seulement, mais l'estomac et l'intestin grêle offrent un environnement plus difficile pour les colonisateurs à cause de pH faible et le niveau élevé d'oxygène et le transit rapide. Le débit long et le pH neutre de gros intestin permettent la colonisation par une communauté bactérienne plus grande majoritairement anaérobique.

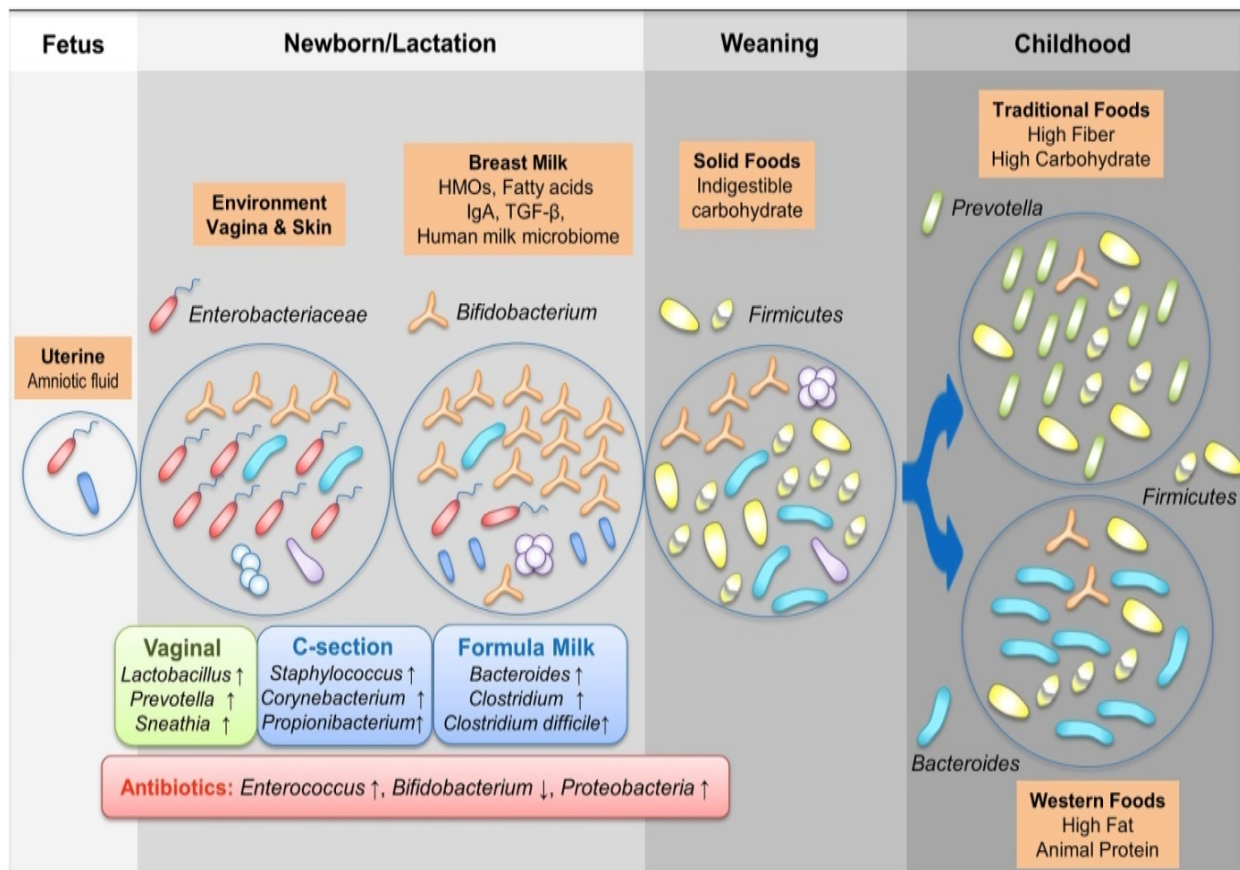
Et selon l'axe axiale, la communauté bactérienne présente sur la surface de la muqueuse intestinale diffère de celle présente dans la lumière intestinale les genres *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Entérobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Ruminococcus* résident dans la lumière alors que le mucus intestinal est occupé par les groupes *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Akkermansia* (Jandhyala *et al.*, 2015).



### 1.3. Développement compositionnel et fonctionnel du microbiote intestinal pendant la petite enfance

Le tractus gastro intestinal chez le nouveau-né est traditionnellement considéré comme stérile (**Gérard, 2011**). La colonisation a lieu pendant l'accouchement. Le nouveau né acquiert sa flore à partir de la flore vaginale et fécale de sa mère après un accouchement par voie basse, ou par le contact avec l'environnement après un accouchement par césarienne (**Brandt et al., 2012**).

Après la naissance, les premiers colonisateurs de l'intestin sont des anaérobies facultatifs tels que *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* et *Staphylococcus* (Figuer 01) (**Borre et al., 2014**). Ces dernières consomment l'oxygène et créent un environnement anaérobie conduisant à une augmentation de *Clostridium*, *Bacteroides* et *Bifidobacteria*, qui sont des anaérobies stricts. Pendant la période postnatale précoce, l'alimentation (lait maternel) joue un rôle clé dans la formation et la composition du microbiote intestinal. Ce microbiote intestinal infantile instable et peu diversifié subit un certain nombre de changements de composition au cours des deux premières années de vie (**Alou et al., 2016**). A l'âge trois ans, un microbiote intestinal adulte comme typique est établie. L'introduction des aliments de sevrage change sa fonction. Le répertoire fonctionnel du microbiote d'un nourrisson change au cours de la première année de sa vie, car le microbiote précoce avant le sevrage est enrichi en bactéries avec des gènes qui utilisent du lactate. Tandis qu'après le sevrage, les aliments solides favorisent la croissance de bactéries enrichies en gènes codant pour leurs permettre l'utilisation des glucides, vitamines et la dégradation des xénobiotiques (**Tanaka et Nakayama, 2017**).



**Figure 01 :** Colonisation du microbiote intestinal du fœtus à l'enfance et facteurs importants affectant ce processus (Tanaka et Nakayama, 2017).

## 1.4. Changement de microbiote au cours de la vie

### 1.4.1. Modulation de microbiote intestinal chez le sujet sain à la naissance

L'hôte et son microbiote intestinal entretiennent des relations étroites et interagissent de manière synergique. L'équilibre de l'écosystème bactérien intestinal peut être perturbé, entraînant ainsi une modification plus ou moins durable du microbiote appelé dysbiose. Cette dernière est affectée par divers facteurs tels que la génétique, l'environnement, la physiologie intestinale et le régime alimentaire...ect (Claesson *et al.*, 2012).

A la naissance l'intestin est stérile et dépourvu de microorganismes. Mais au premier contact avec l'environnement extérieur soit les voies génitales de la mère ; dans le cas d'un accouchement à voie basse ou la peau et l'environnement extérieur le cas d'un accouchement par césarienne, des espèces microbiennes s'installent dans le corps du nouveau-né. Les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* sont plus fréquents chez les nouveau-nés par voie vaginale que

par césarienne (**Rutayisire et al., 2016**). A l'âge gestationnel, une étape déterminante de la colonisation de microbiote intestinal. Chez les petites enfants prématurés on note un retard de colonisation et une diversité réduite par rapport aux enfants nés à terme est observé. Le retard de la colonisation est surtout marqué pour les genres *Bifidobactérium* et *Bactéroïde*. Alors que la flore aérobie à savoir : *Entérobacteria*, *Entérocooccus* colonisent rapidement les prématurés. L'abondance de certaines agents pathogènes comme *Klebsiella pneumonie* et *Clostridium difficile* était plus élevés chez les enfants prématurés. Le retard d'implantation peut être expliquer par une immaturité des organes chez les prématurés et des facteurs environnementaux comme l'utilisation des antibiotiques, l'hospitalisation et le fait que ces enfants sont plus fréquemment nés par césarienne et sont rapidement séparés de leur mère et placées dans un environnement de soins très stérile (**Arboley et al., 2012**).

#### 1.4.2. Le régime alimentaire

Le régime alimentaire des individus peut modifier la composition du microbiote en augmentant ou en diminuant l'abondance de certaines espèces. La nature du lait influence sur l'établissement du microbiote intestinal. La flore de nouveau-né allaité est moins diversifié et possèdent un microbiote dominé par le genre *Bifidobactérium* alors que la flore de nouveau-né nourrit au lait artificiel est plus diversifié avec plus des espèces du genre *Bactéroïde* (**Fallani et al., 2010**). La consommation excessive d'un aliment particulier stimule la croissance des bactéries qu'il l'utilise comme source de d'énergie et provoque la diminution des espèces qui utilisent d'autres nutriments. Ce qui crée une diversification de types de bactéries qui colonisent les intestins des personnes qui ont un régime alimentaire différent. Une étude réalisé sur des souris gnotobiotiques à montrer que le passage d'un régime faible en graisse à un régime riche provoque l'augmentation des Firmicutes et la diminution des Bactéroïdes (**Turnbaugh et al., 2009**). Chez les personnes omnivores et les végétariens, les bactéries du groupe de *Clostridium* sont plus abondants chez les omnivores par rapport aux végétariens. Notament, l'abondance et la diversité de certaines bactéries est trouvées différent chez les habitants des pays occidentaux qui ont un régime riche en matières grasses et en protéines et les pays non occidentaux qui ont un régime riche en fibres (**Graf et al., 2015**).

### 1.4.3. Le sexe

Le sexe peut être l'une des variables les plus importantes qui affectent le microbiote. Il a été rapporté qu'il existe des différences entre le rapport du nombre de cellules bactériennes avec celui des cellules humaines chez l'homme et la femme, environ 1,3: 1 chez l'homme ( $38 \times 10^{12}$  et  $30 \times 10^{12}$  respectivement) et environ 2,2: 1 chez femmes ( $44 \times 10^{12}$  et  $21 \times 10^{12}$  respectivement). Il a été rapporté que les hormones sexuelles affectent le microbiote intestinal à l'adolescence et cet impact se maintient à l'âge adulte (**Alizade-hmohajer et al., 2020**).

### 1.4.4. L'usage des médicaments

La consommation des médicaments en particulier les antibiotiques et les anti-inflammatoires ont un impact à court terme qu'à long terme sur la composition et la diversité, la prise des antibiotiques peut affecter l'abondance de 30% des bactéries et causer une diminution rapide de la diversité et l'abondance de certains taxons. Une diminution des anaérobies dominants tels que *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium* a été observée après sept jours de l'administration de clindamycine (**Jernberg et al., 2005**).

### 1.4.5. L'âge

Le microbiote intestinal humain subit une maturation dès la naissance à l'âge adulte et altéré en outre par le vieillissement. Une différence de l'abondance et la diversité est remarquée entre les personnes de différents âges. La flore des nourrissons est caractérisée par de faibles niveaux de bactéries totales. Le genre *Bifidobacterium* est plus abondant chez les nourrissons et les enfants. Les Firmicutes est le phylum le plus prédominant après le sevrage mais était moins abondant chez les sujets de moins de 40 ans par rapport aux sujets de plus de 40 ans.

Le rapport des Firmicutes/Bacteroidetes change avec l'âge avec une diminution du nombre de certaines espèces. La modification de processus physiologiques des personnes âgées est caractérisée par un faible système immunitaire et des inflammations locales et systémiques et les problèmes de mastication peuvent conduire à la consommation d'un régime restreint ce qui provoque une biodiversité réduite et une diminution de l'abondance des espèces aux propriétés anti-inflammatoires (**Candela et al., 2014**), une abondance de quelques genres tels que *Bacteroides* et *Clostridium*.

Un déséquilibre de la composition de microbiote intestinal dit dysbiose est associé à de nombreuses maladies telles que les maladies inflammatoires l'obésité. Cette dysbiose microbienne peut être une conséquence de la pathologie ou un modificateur causal et actif de l'issue de la maladie (**Carding et al., 2015**).

## **2. Les fonctions de microbiote intestinal**

### **2.1. Défense contre les agents pathogènes**

Les bactéries intestinales assurent une forte protection de l'hôte contre les agents pathogènes, une perturbation de cet écosystème permet une propagation des envahisseurs et l'apparition de certaines maladies. Les probiotiques tels que les lactobacilles et les Bifidobactéries adaptée à l'écosystème intestinale entre en compétition pour les nutriments. *Escherichia coli* sécrète des peptides antimicrobiens (Bactériocine, colicine M, microcine S) ce qui permet de ralentir ou inhiber la croissance des germes pathogènes (**Chistiakov et al., 2015**). Également interfère les sites d'adhésion épithéliaux avec les bactéries pathogènes ce qui empêche l'implantation de ces derniers. De ce fait, ces commensaux vont renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales et réguler l'expression du mucus par les cellules calciformes, qui inhibent la croissance et l'expansion des agents pathogènes. Les bactéries commensales peuvent aussi protéger l'hôte pendant certaines infections comme la pneumonie pneumococciques en diminuant l'inflammation et la dissémination bactérienne (**Schuijt, 2016**).

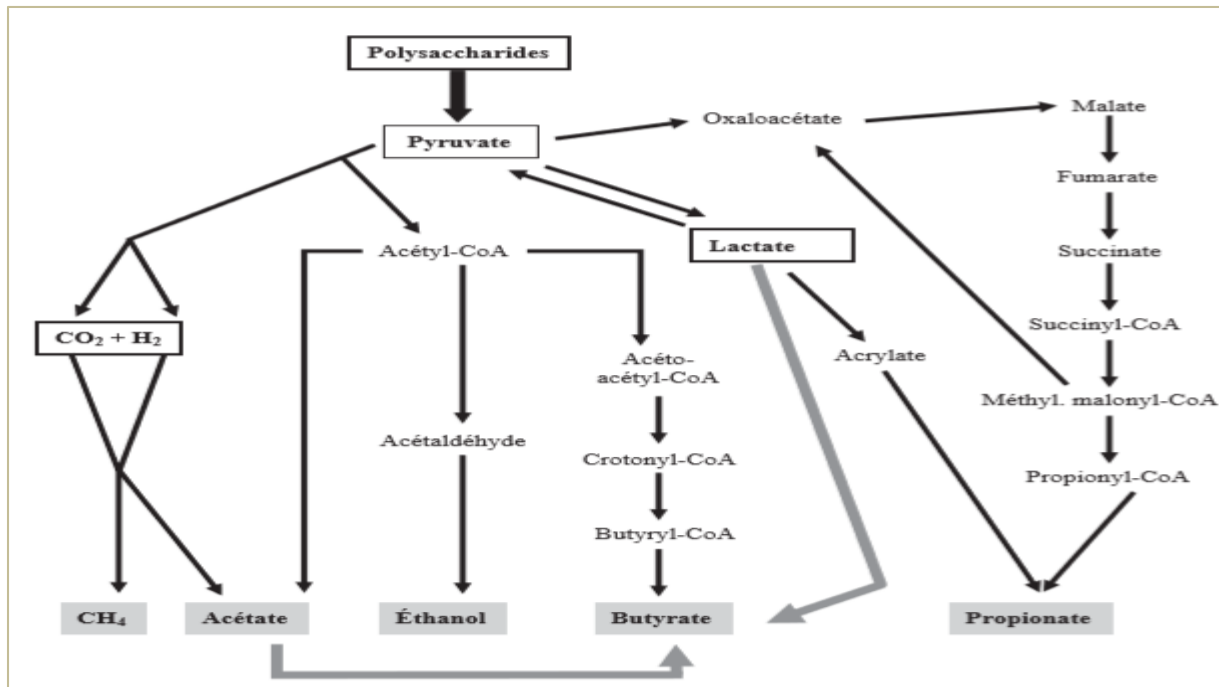
### **2.2. Rôle métabolique**

Le microbiote possède des gènes métaboliques beaucoup plus polyvalent que ceux de génome humain. Ces derniers, ils codent pour des enzymes capables de convertir une grande variété des substrats non digestibles par l'hôte tels que les glucides, les protéines, les acides biliaires.. générant une diversité de métabolites dont la plupart ont un effet bénéfique pour la santé et l'hôte (**Den Besten et al., 2013**).

### 2.2.1. Dégradation des glucides

Les substrats provenant de l'alimentation se comportent principalement d'hydrates de carbone non digérés dans la partie supérieure de tractus digestif (Figuer 02). Provenant principalement des céréales, des légumes et des fruits, avec une quantité varie de 10 à 60 g par jour. L'écosystème intestinal humain est bien adapté à l'utilisation d'une large gamme des glucides présents. Leur dégradation anaérobie est un processus complexe qui met en jeu plusieurs groupes fonctionnels de micro-organismes qui utilisent la glycolyse (**Bernalier-Donadille, 2010**). Elles ont des activités complémentaires leur permettant de former une chaîne trophique conduisant à la transformation des polysides en métabolites fermentaires. La première étape de cette transformation est l'hydrolyse des polymères glucidiques en fragments de petite taille (oses, oligosides...). Elle est assurée par des bactéries fibrolytiques (**Bacteroides, Bifidobacterium**). Possédant plusieurs types d'hydrolases (notamment polysaccharidase et glycosidase) qui ne sont pas produites par l'hôte. La majorité des espèces utilisent ensuite la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate (**Gérard, 2011**). Ce dernier, sera lui-même transformé en produits finaux de la fermentation des les acides gras à courte chaine (AGCC) (acétate (**Bacteroides, Clostridium**), propionate (**Bacteroides**), butyrate (**Eubactérium**). Néanmoins, certaines espèces bactériennes produisent des métabolites intermédiaires notamment lactate, formate, succinate qui sont transformés par d'autres espèces bactériennes en produits finaux de la fermentation. L'acétate, le propionate et le butyrate sont des AGCC qui sont rapidement absorbés par l'épithélium colique et sont métabolisés. Ils apportent de l'énergie et stimulent l'absorption colique du sodium. L'acétate passe dans le sang et fournit de l'énergie à l'ensemble de l'organisme « ce qui est utile chez les sujets atteints de maladies de l'intestin grêle avec malabsorption ». Le butyrate est le principal nutriment des colonocytes ; il exerce des propriétés d'immuno-modulation locale. Les AGCC participent à la stimulation des lymphocytes T régulateurs dans la muqueuse intestinale (**Laurent et Harry, 2014**). Ces AGCC, produits par les bactéries de la flore vont avoir de nombreux rôles dans l'homéostasie intestinale. Dans un premier temps ce sont des substrats énergétiques pour l'épithélium colique, ils ont un rôle immuno-modulateur, et semblent être impliqués dans le maintien d'un état anti-inflammatoire au niveau intestinal (**Dolié, 2018**).





**Figure 02 :** Principales voies métaboliques de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal humain (Bernalier-Donadille, 2010).

### 2.2.2. Dégradation de gaz

La fermentation microbienne anaérobie dans le tube digestif peut générer des gaz comme l'hydrogène, principalement produit par *Clostridium* et *Bacteroides*. Ce gaz peut être excrété par les poumons ou sous forme de flatulences (Rowland *et al.*, 2018). L'hydrogène est un des gaz majoritairement formé par la fermentation, et de grandes quantités en sont produites quotidiennement dans le côlon « environ 300 ml par gramme de substrat fermenté ». L'efficacité de la fermentation dépend de la capacité de l'écosystème à éliminer cet hydrogène. Une partie est éliminée par voie pulmonaire et par les gaz rectaux, mais la majorité est métabolisée par les micro-organismes du microbiote dits hydrogénotrophes (Dolié, 2018). Trois principaux types de microbiote qui participent dans la transformation, à savoir : les archaées méthanogènes elles produisent du méthane à partir de l'hydrogène. Les hydrogénotrophes, notamment l'acétogénèse réductrice permet aux espèces acétogènes de synthétiser de l'acétate à partir d'hydrogène et de dioxyde de carbone. Enfin, la sulfato-réduction est utilisée par les bactéries sulfato-réductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*) pour former des sulfures qui sont potentiellement délétères pour le colonocyte (Laurent et Harry, 2014).

### 2.2.3. Métabolismes des protéines

De la même façon que les glucides, une certaine quantité de protéines non digérée atteint le côlon (**Jobin, 2013**). La fermentation des protéines est aussi réalisée par les bactéries intestinales grâce à leurs propriétés protéolytiques. Des espèces comme *Bacteroides*, *Streptocoques* et *Staphylocoques* possèdent une activité protéolytique qui leur permet de transférer les protéines alimentaires ingérés et les protéines endogènes des enzymes hôte en acides aminés et d'autres dérivés plus courts mais certains de ces métabolites ont un effet indésirable sur l'hôte (**Rowland et al., 2018**).

### 2.2.4. Métabolismes des vitamines

Les vitamines sont des micronutriments nécessaires en faible quantité au métabolisme d'un organisme vivant, et qui ne peuvent être synthétisées en quantité suffisante par l'organisme (**Laure, 2017**). Les vitamines comme la vitamine K, la biotine, la riboflavine (B2) et la cobalamine peuvent être aussi fournies par les bactéries intestinales (Tableau 01) (**Le Blanc et al., 2013**).

**Tableau I : Synthèse vitaminique du microbiote (Le Blanc et al., 2013).**

Vitamine	Implication
<b>K</b>	Coagulation sanguine, métabolisme des os.
<b>B12</b>	Synthèse de neuromédiateurs, synthèse de l'ADN, synthèse des acides gras.
<b>B9</b>	Synthèse de l'ADN, synthèse de certains acides aminés.
<b>B6</b>	Métabolisme des acides aminés, réaction d'hydrolyse du glycogène en glucose.
<b>B8</b>	Métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12.
<b>B2</b>	Transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines) en énergie, métabolisme de réparation des muscles.

### 2.3. Développement de système immunitaire.

Des expériences menées sur des animaux exempts de germes démontrent que la colonisation du microbiote au début de la vie est nécessaire pour le développement optimale de système immunitaire. En absence de communauté bactérienne les souris sans germes présentent un système immunologique immature : hypoplasie des plaques de Payer, concentration d'immunoglobines sérique et production de cytokines limités (**Round et Mazmanian, 2009; Gagnière et al., 2016**). Hu et ces collaborateurs ont révélé une **réduction** du nombre des cellules lymphoïdes, des cellules T helper de type 17(Th17) et des cellules dendritiques chez les souris sans germes par rapport aux souris témoins. En colonisant ces animaux sans germes par des bactéries commensales on observe un développement est une maturation du système immunitaire ce qui confirme le rôle crucial de ces communautés dans le développement de système immunitaire (**Hu et al., 2013**).

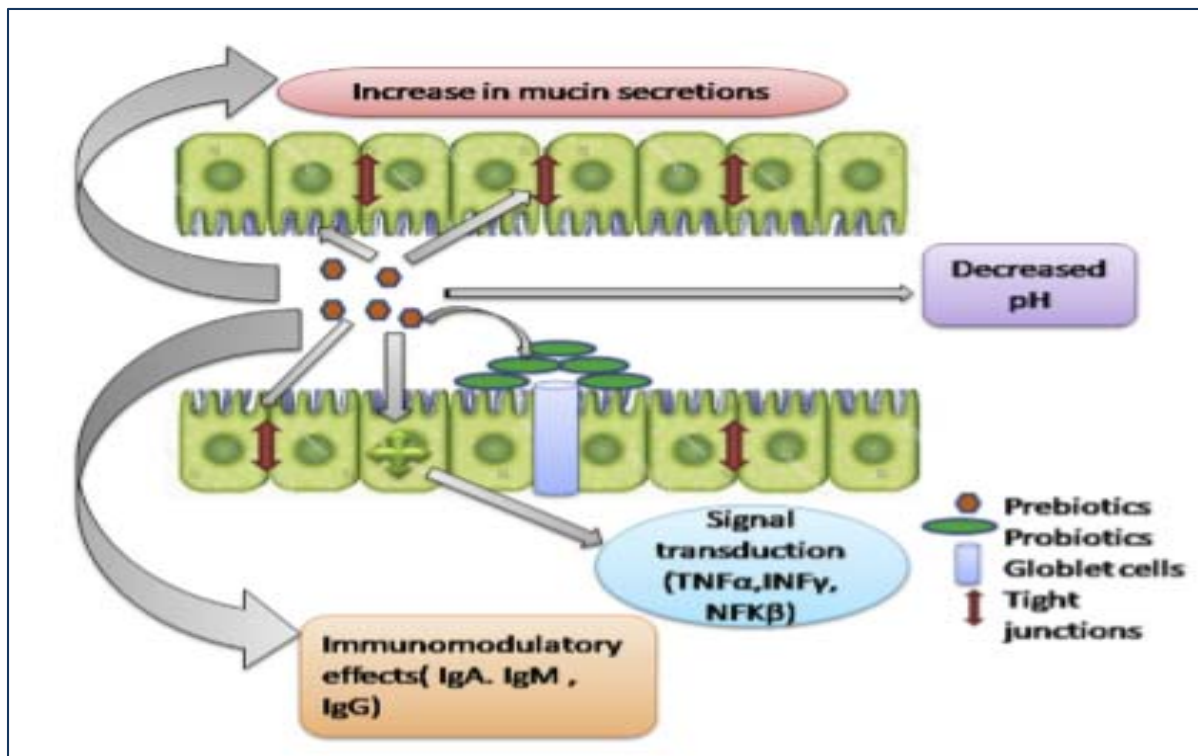
### 3. Interactions hôte – microbiote dans l'intestin : Homéostasie intestinale.

L'homéostasie est terme crée par Claude Bernard, se définit comme « *la capacité de l'organisme à maintenir un état de stabilité relative des différentes composantes de son milieu interne et ce malgré les variations constantes de l'environnement externe* » (**Zouiten-Mekki et al., 2013**).

Le tractus gastro-intestinale est en contact régulier avec des microorganismes commensaux inoffensifs et les pathogènes et leurs toxines donc il doit développer un système immunitaire qui peut contrôler l'exposition des bactéries aux tissus hôtes. Cela se produit par deux mécanismes, la première est de minimiser le contact direct entre les bactéries et la surface des cellules épithéliales et le deuxième est de confiner les bactéries pénétrant dans les sites intestinaux et en limitant leur exposition aux compartiments immunitaire (**Johansson et al., 2011**). Il existe différentes barrière physique et chimique qui permettent de minimiser le contact. Les barrières mécaniques constituées de mucus sécrété par les cellules calciformes. Il existe deux couches de mucus dans le gros intestin ; une interne est structurée de telle sorte qu'il est imperméable aux bactéries alors que la couche externe fournit un milieu symbiotique pour nos bactéries. Cette couche de mucus protège la membrane apicale des entérocytes. Il permet de piéger et d'éliminer par péristaltisme les éléments pathogènes. Le mucus contient aussi des immunoglobulines A sécrétoire (IgA) (**Petrosino et al., 2009**). L'IgA agit principalement en bloquant l'adhésion bactérienne aux cellules épithéliales. Ils favorisent la

formation de biofilm bactérien et limite la translocation de population pathogène induit la sécrétion des peptides antimicrobien (**Kelly et al., 2005**). Les cellules épithéliales à jonction serrées constituent aussi une barrière mécanique en empêchant la diffusion de molécules et d'éléments pathogènes et une barrière chimique composée par des peptides antimicrobiens incluent les défensines, cathélicidines et calprotectine qui permettent aussi d'éliminer les microorganismes (**Artis, 2008**).

L'altération de cette barrière mécanique procédée par la dégradation de la couche de mucus, la dégradation des jonctions intra-épithéliales ou l'apoptose des cellules épithéliales intestinales la résistance de certaines espèces expose la barrière intestinale épithéliale aux antigènes des différents envahisseurs. L'interaction entre les bactéries et le système immunitaire commence au niveau de la barrière épithéliale intestinale par une reconnaissance des motifs microbiens, les PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) telles que le lipopolysaccharides (LPS), les peptidoglycanes, l'acide lipotéichoïque, les flagellines, l'ARN double brin et l'ADN déméthylé par des récepteurs spécifiques trouvés au niveau des cellules épithéliales, les PRR (Pattern Recognition Receptor) (Figure 03). Les deux types principaux de PRRs sont les Toll like Receptor (TLR) situé à la surface des membranes plasmiques et exprimé par les cellules épithéliales intestinales, les cellules dendritiques et les macrophages et les NOD like Receptor qui sont intracellulaires (**Andrew, 2009**). Si l'envahisseur est un agent pathogène, la liaison des PAMP et les PRR conduit au développement d'une réaction inflammatoire. (**Artis, 2008**). Si l'envahisseur est un agent commensal un phénomène de tolérance immunitaire se produit. La tolérance immunitaire et le maintien de l'équilibre homéostatique est assuré par trois stratégies. Soit par l'évitement de la reconnaissance immunitaire par les commensaux, soit par la suppression active de la réponse de l'hôte, ou la régulation de la réponse immunitaire par l'hôte. Quand la liaison des (PAMP) et des (PRR) est produite certaines bactéries modifient leur facteur de virulence, exemple : le lipide A du LPS des bactéries à Gram négatif est pentacyclé chez certaines bactéries, un faible agoniste pour le récepteur de type Toll 4 (TLR4) (**Sansonetti et Medzhitov, 2009**). Certaines bactéries suppriment la réponse immunitaire en ciblant les médiateurs de l'inflammation principalement NF- $\kappa$ B (Nuklear factor –Kappa  $\beta$ ) (**Zielinski et Krueger, 2012**). Certaines bactéries influence sur voies de signalisation inflammatoire. Les bactéries symbiotiques sont capables de bloquer ubiquitination d'IK $\beta$  et l'activation de NF $\kappa$ B (**Neish, 2009**). D'autres bactéries comme *Bacteroides* bloquent l'activation de NF $\kappa$ B par l'induction du facteur de transcription peroxisomeproliferator-activated récepteur. (**kelly et al., 2005 ; Neish et al., 2000**)



**Figure 03 :** Représentation de l'effet direct et indirect des prébiotiques sur l'immunité innée de l'hôte (Tanaka et Nakayama, 2017).

Les cellules épithéliales ont aussi développé une tolérance immunitaire adaptative envers certains commensaux, en produisant des facteurs comme IL-10 et le TGF- $\beta$  par les cellules T régulateurs qui régulent la production des cytokines pro-inflammatoires et donc empêcher les cellules dendritiques et les macrophages de la lamina propria d'induire une inflammation. (Sansonetti et Medzhitov, 2009). Une différence de l'expression des TLR régule aussi la réponse immunitaire, les TLR2 et TLR4 qui tolèrent mieux les constituants de la paroi cellulaire sont faiblement exprimés sur la surface apicale des cellules épithéliales par rapport au côté basolatérale. L'activation de TLR5 par la flagelline de *E. coli* n'induit aucune réponse inflammatoire en revanche l'activation basolatérale par des bactéries pathogènes comme *Salmonella* entraîne l'induction de l'inflammation intestinale aiguë (Chistiakov *et al.*, 2015). On peut dire donc que l'homéostasie intestinale dépend de maintien d'un équilibre entre les voies pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (Sansonetti et Medzhitov, 2009).



## CHAPITRE II

### LE CANCER



## 1. Généralité sur le cancer

Le cancer est une cause commune de décès connue dans le monde entier. Le cancer consiste en une croissance cellulaire anormale. Cette maladie est le résultat d'une succession de mutation génétique dans l'ADN généré par plusieurs facteurs internes ou externes conduisant à une division anarchique et incontrôlé des cellules et à la formation d'une tumeur, qui peut envahir et se propager dans différents organes du corps par métastases (**Stratton et al., 2009 ; Jemal et al., 2010**). Le cancer est une maladie multifactorielle, impliquant des perturbations génétiques et environnementales. Cependant, plusieurs cancers ont une prévalence accrue chez les personnes qui exprime une dysbiose dans leur microbiote intestinal. La dysbiose est largement impliquées dans l'oncogenèse. L'identification de ce déséquilibre permet de dresser une stratégie efficace de diagnostic et de traitement est nécessaire (**Alizade-hmohajer et al., 2020**).

## 2. Prévalence de cancer

### 2.1. Dans le monde

Depuis les 50 dernières années le cancer est devenu un problème mondial. Des estimations montrent que le nombre de décès par le cancer dans le monde augmentent : en 1990, plus de 5 millions sont morts du cancer ; en 2016, ce chiffre était passé à 8,9 millions. Mais il est également vrai que le monde compte aujourd'hui plus de personnes âgées, qui sont plus susceptibles de mourir d'un cancer. Cependant, entre 1990 et 2016 le taux de mortalité est en baisse de 17% (**Max et Hannah, 2015**). D'après les estimations GLOBOCAN en 2018, il y aura 18 millions de nouveaux cas de cancer et 9,6 millions de décès dus au cancer en 2018 (**Bray et al., 2018**). Le cancer est donc devenu un sujet prioritaire de santé publique et cause importante de mortalité dans le monde (**Wingo et al., 2003**). Dans chaque région du monde, et quel que soit le niveau de développement humain le risque d'incidence est cumulé, même dans les pays avec un faible indice de développement humain (IDH). Notamment, un homme sur huit et une femme sur dix développeront la maladie. Cependant, les types du cancer les plus fréquents et les plus dominants mais aussi ceux qui présentent un taux de mortalité dans le monde sont : cancer du poumon, du sein et cancer colorectal (**Bray et al., 2018**).

En 2017, le Global Burden of Disease (GBD) révèle une attribution de certains facteurs de risque à la charge de morbidité et aux résultats de mortalité. Ces facteurs de risque comprennent un large éventail, y compris le tabagisme, l'alimentation et la nutrition, l'obésité, la consommation d'alcool, la pollution de l'air et les expositions environnementales aux cancérogènes (**Roth *et al.*, 2018**). Qu'un tiers à deux cinquièmes des nouveaux cas de cancer pourraient être évité en éliminant ou en réduisant l'exposition aux facteurs de risque liés au mode de vie et à l'environnement (**Brown *et al.*, 2018**). Bien qu'il y ait plusieurs interventions qui se sont avérées être un moyen efficace de prévention du cancer pour promouvoir et mettre en œuvre la prévention primaire manque encore de momentum, et les décideurs ne sont pas conscients du degré de progrès et les bénéfices de la prévention (**Freedman *et al.*, 2011**). Dans le monde, le taux d'incidence pour tous les cancers combinés était environ 20% avec une dominance chez les hommes (TNA, 218,6 pour 100 000) que chez les femmes (ASR, 182,6 pour 100 000), avec les taux d'incidence variant d'une région à l'autre chez les hommes et les femmes. Le tableau ci-dessous présente la prévalence des cancers dans le monde.

**Tableau II :** Représente les nouveaux cas de cancer estimés et Intervalle d'incertitude (95/UI, tous âges, en milliers), taux normalisé selon l'âge (TNA, pour 100 000 personnes-années) et risques cumulatifs jusqu'à 75 ans (/) par sexe et site de cancer dans le monde, 2018 (Bray *et al.*, 2018)

Cancer	Chez l'homme				Chez la femme			
	Nombre	95/ UI	ASR Monde	Cum. Risk (0-74)	Nombre	95/ UI	ASR Monde	Cum. Risk (0-74)
Cancer Colorectal.	575.8	(540.2-613.7)	13.1	1.51	520.8	(485.9-558.2)	10.1	1.12
Cancer du sien.	-	-	-	-	2,088.8	(2003.7- 2,177.6)	46.3	5.03
Cancer du poumon.	1,368.5	(1,338.5-1,399.2)	31.5	3.80	725.4	(705.7-745.6)	14.6	1.77
Tous les cancers.	9,456.4	(9,037.2-9,895.1)	218.6	22.41	8,622.5	(8,218.8- 9,046.1)	182.6	18.25

## 2.2. En Algérie

L'Algérie est un exemple de véritable transition épidémiologique. Cette transition est marquée par un changement structurel du profil épidémiologique de la population. Le taux de mortalité de la population a considérablement diminué au cours des 50 derniers ans (16,45 pour mille en 1960 à 4,41 pour mille en 2008). Cette dernière est corrélée à une augmentation progressive de l'espérance de vie. La transition démographique s'est traduite par un vieillissement progressif de la population surtout envers les personnes de plus de 60 ans dans la pyramide des âges. Cependant, la transformation de l'environnement, un changement dans la vie individuelle et la vie collective, augmentation du tabagisme, stress, sédentarité mode de vie, urbanisation, et le changement de style de vie sont la cause d'émergence de cancer, qui est souvent relié à une maladie multifactorielle difficile à étudier. Depuis plusieurs années le cancer est devenu l'un des problèmes majeurs de santé publique en Algérie. Cependant, selon les données de modélisation de Sétif et du registres du cancer publiées dans « cancer in Africa dans la période de 2000-2014 » montre les nouveaux cas de cancer étaient de 41250 dont 18710 hommes et 22540 femmes avec une incidence brute de 99,2 et 112,7 respectivement pour 100 000 habitants. Le taux d'incidence standardisé chez l'homme est de 118,4 et de 136 chez la femme (**Hamdi-Cherif et al., 2015**).

## 3. Les différents types de cancer

### 3.1. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est une maladie hétérogène se produit au niveau du côlon et du rectum (**Jobin et Schwabe, 2013**). Le colon est constitué de quatre parties : colon ascendant, transversal, descendant, c'est dans le côlon sigmoïde que siège la plupart des cas de cancer colorectal. La majorité des cancers colorectaux se développent lentement à partir de polypes ou adénomes (**Sierra et Forman, 2016**).

Le cancer colorectal est la troisième tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée et quatrième cause de décès par cancer dans le monde. Elle représentant environ 1,4 million de nouveaux cas et près de 700 000 décès en 2012. La répartition de la charge de CCR varie considérablement, environ 60% de tous les décès survenant dans des pays à indice de développement humain (IDH) élevé ou très élevé (**Arnold et al., 2016**).

En Algérie, les cancers colorectaux sont les cancers digestifs les plus courants chez l'homme et la femme. Il occupe le quatrième rang chez les hommes et le deuxième chez les femmes (**Hamdi et al., 2015**). Ce type de cancer est rare chez les personnes de moins de 50 ans. L'incidence est de la même chez les deux sexes avant 55 ans et augmente ensuite plus rapidement chez les hommes (**Viguié, 2020**).

L'alimentation est considérée comme le facteur de risque le plus important de cette maladie (**Morois et al., 2012**). L'équipe de Taylor et Francis soulignent une relation inverse entre la consommation régulière de fruits et de légumes et le risque de carcinogénèse (**Taylor et al., 2010**).

### 3.2. Le cancer de sein

Le cancer ou tumeur maligne du sein représente un groupe très hétérogène de proliférations cellulaires dites néoplasiques de la glande mammaire, qui diffèrent sur le point de vue histologique ; à savoir morphologie et architecture tissulaire microscopique et aussi sur leur potentialité évolutive. Avec plus d'un million de cas diagnostiqués en 2008 dont 690 000 dans les pays industrialisés. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans l'oncogénèse et ceux-ci incluent des facteurs environnementaux et génétiques. D'autres facteurs peuvent aussi intervenir tels que les bactéries. Ces dernières peuvent affecter le développement de certains cancers. Non seulement, mais les composants bactériens, leurs produits et métabolites sont également impliqués dans le développement du cancer en interagissant avec les tissus sensibles (**Bray et al., 2018; Alizadeh-mohajer et al., 2020**).

Le cancer du sein constitue l'affection tumorale maligne la plus fréquemment rencontrée chez la femme à travers le monde (**Ferlay et al., 2010**). Selon les dernières données épidémiologie descriptives internationales sur le cancer du sein chez les femmes. 1,4 million de femmes ont reçu un diagnostic de cancer du sein dans le monde en 2008 et environ 459 000 décès ont été enregistrés (**Youlden et al., 2012**).

Les taux d'incidences annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100 000) sont enregistrés en Asie et en Afrique; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

En effet, plus de 2/3 des cas surviennent chez des femmes de plus de 50 ans et majoritairement dans les pays économiquement développés (**Espié et al., 2012**).

En Algérie, le cancer de sein occupe la première place en termes d'incidence, en comparaison aux autres types de cancers, soit 29 pour 100 000 à raison de 4271 cas par an. Le taux de mortalité est de 16 pour 100 000 à raison de 2197 décès par an (**Ferlay et al., 2010**). L'âge moyen des femmes touchées par cette maladie est de 45 ans mais cela va de 19 à 97 ans. Au niveau de la wilaya d'Alger, l'incidence du cancer du sein est de 65 pour 100 000 femmes avec une fréquence de 40,45% des cancers féminins, soit 850 nouveaux cas en 2007. Les premiers cas surviennent dès l'âge de 20 ans. Le taux le plus élevé se situe à 65 ans. Ce taux ne correspond pas au nombre de cas le plus élevé qui, lui, se situe de 40 à 44 ans (Registre des tumeurs d'Alger, 2007) (**hammouda et al., 2007**).

Nombreux facteurs sont à l'origine du développement de cette tumeur maligne, à savoir : l'âge et les facteurs environnementaux. L'âge est le facteur le plus important du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque augmente entre 50 et 75 ans. En effet l'âge médian au diagnostic est de 63 ans (**Nkondjock et Ghadirian, 2005 ; Kientega Dialla, 2014**). L'utilisation courante de contraceptifs oraux (hormones exogènes) est associée à une augmentation du risque de cancer du sein de 25% chez les femmes. D'autre part, le risque de cancer du sein dû aux contraceptifs oraux est contre balancé par une protection pour le cancer de l'ovaire (**Key et al., 2001**). Quant aux traitements hormonaux de la ménopause, leur utilisation est liée à un risque plus élevé (10% de risque supplémentaire) de cancer du sein, et ce risque augmente avec la durée d'utilisation (**Ross et al., 2000**).

### 3.3. Le cancer du poumon

Selon le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2017, le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde depuis plusieurs décennies. En 2012, 1,8 millions nouveaux cas estimés ont été diagnostiqués (12,9% des nouveaux cancers) dont 58% dans les pays en voie de développement. Il reste le premier cancer dans le monde avec 1,20 millions de nouveaux cas (16,7% des nouveaux cancers) et il représente aussi la première cause de décès par cancer dans le monde avec 1,59 millions de décès estimés en 2012 (19,4% des décès par cancer) (**Bray et al., 2017**).

Le principal facteur de risque du cancer pulmonaire est le tabac. Il est responsable selon L'international Agency for Research on Cancer (IARC) de plus de 90% des cas chez homme. Le tabac confère au fumeur un risque de 15 % de développer le cancer du poumon par rapport à un non-fumeur (**Quoix et Lemarié, 2011**). En 2017, sept millions de personnes dans le monde sont décédées prématurément à cause du tabagisme (**Max et Hannah, 2015**). Non seulement, mais plusieurs produits sont incriminés dont le plus connu est l'amiante, les autres sont : l'arsenic, le bis-chlorométhyl-éther, l'acide chromique, les chromates et bichromates, le nickel, les oxydes de fer et les rayonnements ionisants (**Quoix et Lemarié, 2011**).

#### 4. Diagnostic

En théorie, le diagnostic du cancer est devenu plus facile au cours de la dernière décennie (**Hamilton, 2010**). Le dépistage permet aux médecins de localiser et traiter certains types de cancer qui sont détecté dans leur première phase. Généralement le cancer est facile à traiter lorsqu'il est détecté tôt. Par exemple pour la détection de cancer du sein, la mammographie, imagerie par rayons X est l'outil le plus recommandé (**Johanne, 2012**). Même si dans le cas d'un cancer colorectal un dépistage (test hémoculture) régulier des selles pour le sang peut détecter l'apparition d'un cancer. Si le test est positif, les intestins sont examinés de près avec un test de diagnostic supplémentaire (coloscopie) (**Hewitson et al., 2007**).

La coloscopie est le test le plus précis pour dépistée le cancer du côlon. L'objectif de ce test est de visualiser la muqueuse de la paroi intestinale. Ce teste peut être mise en œuvre selon deux protocoles. Le premier consiste à introduire dans le côlon, par les voies naturelles le fibroscope sous anesthésie générale. La coloscopie virtuelle par scanner ou colo scanner est l'autre protocole proposé lorsque la coloscopie classique n'est pas possible (personnes âgées et/ fragiles, contre-indication à l'anesthésie générale ...). Elle ne nécessite qu'une préparation colique légère, et se fait sans anesthésie. Si l'examen révèle une ou plusieurs lésions lors de l'examen il est possible de réaliser des biopsies ainsi que dans certains cas l'ablation de polypes (**Bretagne et al., 2007**). La seconde méthode de détection se base sur la prise des imageries (Techniques d'imagerie du cancer). Elle se base sur la palpation pour rechercher des masses, nodules, ou tumeurs localisés par exemple au niveau du sein, de la bouche, des glandes salivaires ou de la thyroïde. La détection des cancers internes requiert des procédures plus sophistiquées comme l'endoscopie (**Johanne, 2012**).

## 5. Traitement

Le cancer est une maladie mortelle, qui peut affecter tous les tissus humains qui peuvent être guéris si elle est rapidement diagnostiquée (**Shahidian et al., 2020**). Les traitements du cancer ont pour but de soigner le patient et de prévenir le risque de récurrence. Deux paramètres guident principalement le choix du traitement : les propriétés intrinsèques de la tumeur (type, localisation, stade d'évolution) et les caractéristiques du patient (âge, état de santé, antécédents médicaux et chirurgicaux). Dans cette partie, sont développés les principaux types de traitements actuellement utilisés en clinique (**DeVita et Chu, 2008**). Le choix de traitement de cancer dépend de plusieurs facteurs à savoir : type de cancer, stade de la maladie et aussi l'âge, état générale, la présence d'autre pathologie et sa détermination à suivre un traitement anti- cancéreux (**Agathe, 2014**).

### 5.1. La chimiothérapie

Au début des années 1900, le célèbre chimiste allemand Paul Ehrlich entreprit de développer des médicaments pour traiter les maladies infectieuses. C'est lui qui a mis en place le terme « chimiothérapie » et il la défini comme l'utilisation des produits chimiques pour traiter la maladie (**DeVita et Chu, 2008**). La chimiothérapie consiste à utiliser des substances toxiques soit pour détruire les cellules cancéreuses on parle donc de médicaments cytotoxiques. Ou bien pour bloquer la multiplication des cellules on parle des médicaments cytostatiques. Ces médicaments sont administrés par perfusion, injection ou par voie orale. Plusieurs familles des médicaments de différentes modes d'action sont utiliser pour empêcher la prolifération des cellules mais malheureusement ils provoquent des effets indésirables car ils n'ont pas de spécificité d'action sur les cellules cancéreuses (**Agathe, 2014**).

### 5.2. L'immunothérapie

L'immunologie du cancer est étudiée depuis longtemps. Cependant la base moléculaire et cellulaire de l'immunité tumorale n'est pas entièrement comprise. La thérapie par l'immunothérapie consiste à stimuler le système immunitaire à attaquer les cellules tumorales qui ont échappé aux effecteurs de la défense. Il existe deux types d'immunothérapie, à savoir : l'immunothérapie passive où des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes sont administrées et l'immunothérapie active dont des antigènes sont administrés afin d'induire



une réponse immunitaire. Il existe différents types d'immunothérapie contre le cancer soit blocage des points de contrôle immunitaire, thérapie virale oncolytique, thérapie par cellules T, vaccins contre le cancer, thérapie ciblée à base d'anticorps et thérapie par cytokines. Dans le domaine de l'immunothérapie du cancer, la thérapie ciblée à base d'anticorps est l'une des méthodes les plus efficaces pour le traitement de diverses tumeurs malignes. Les anticorps peuvent être combinés avec des toxines ou des médicaments ou des radionucléides pour les transporter vers la cible prévue. À cet égard, la radiothérapie immunitaire a reçu beaucoup d'attention en raison de son effet stimulant sur l'effet abscopal. D'autre part, les chercheurs s'intéressent à la chimio-immunothérapie pour le traitement et l'élimination des tumeurs malignes systémiques (**Shahidian *et al.*, 2020**).

### 5.3. Chirurgie et Radiothérapie

La chirurgie et la radiothérapie ont dominé le domaine de la thérapie anticancéreuse dans les années 1960 jusqu'à ce qu'il devienne clair que les taux de guérison après des traitements locaux toujours plus radicaux s'étaient stabilisés à environ 33% en raison de la présence de micro-métastases jusqu'alors inappréciées et de nouvelles données ont montré que la chimiothérapie combinée pouvait guérir les patients. Avec divers cancers avancés. Cette dernière observation a ouvert l'opportunité d'appliquer des médicaments en conjonction avec la chirurgie et/ou la radiothérapie pour faire face au problème des micro-métastases, dans un premier temps chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, et le domaine de la chimiothérapie adjuvante est né. Traitement de modalité combinée, l'adaptation de chacune des trois modalités afin que leur effet anti-tumoral puisse être maximisé avec une toxicité minimale pour les tissus normaux, est alors devenu la pratique clinique standard (**DeVita et Chu, 2008**).

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, framing the central text. The border is composed of four corner pieces and connecting lines, all rendered in black on a white background.

## CHAPITRE III

### MÉTHODOLOGIE D'ÉTUDE DE LA FLORE INTESTINALE CHEZ LES CANCÉREUX

### 1. Population d'étude

L'étude sera élaborée sur une population de patients atteints du cancer du service oncologie et une population de personnes saines. Chacun des patients est accompagné avec une fiche technique bien détaillée qui comporte l'ensemble des informations techniques, à savoir : code du patient, âge, sexe, la profession. Et aussi le type de cancer, la cause d'hospitalisation et les antécédents cliniques tels que la prise d'antibiotique, la prise d'anti-inflammatoire ou autre molécules ou autre thérapie telles que : chimiothérapie, antibiothérapie, radiothérapie et chirurgie dans certaines cas, en citant le type et la classe de la molécule, la posologie et la durée. Non seulement mais aussi le régime alimentaire type et est ce qu'il y'a une utilisation des pro /pré-biotiques (Annexe 01). Avant de se lancer dans toute investigation sur les échantillons du patient, un consentement est signé par chaque patient et le médecin investigateur qui le suit en assurant l'avis favorable et l'anonymat des patients pour accéder à l'étape d'échantillonnage (Annexe 02) (**Wang et al., 2019 ; Plaza-Dalas et al., 2019; Qi et al., 2019**).

### 2. L'échantillonnage

Les échantillons sont récupérés au moment des toilettes matinaux des patients. Dans toute discrétion les échantillons sont recueillis dans des pots de coprocultures. Après avoir mentionné la date et le lieu de la récolte les échantillons sont conservés à 4°C jusqu'au moment d'effectuer une analyse microbiologique. Une quantité de 200 µg de chaque échantillon est conservé dans des cryotubes à -20°C après homogénéisation pour une éventuelle utilisation à long terme (**Wu et al., 2018**).

### 3. Examen de la qualité des selles

Avant de faire la culture bactériologique, on peut réaliser un examen macroscopique et un examen microscopique des selles, dans le but de déterminer de manière indirecte la présence d'une dysbiose (**Ludovic-Coppé, 2018**).

### 3.1. Examen macroscopique

Il permet d'identifier les caractéristiques des selles et de donner une idée générale sur l'état des personnes, les caractéristiques observées sont :

✓ La consistance : La consistance normale des selles est une forme moulée ferme. Elle devient généralement pâteuse lors d'une dysbiose, elle peut devenir dure et /ou fragmentée lors d'un transit digestif ralenti ou lors d'une diminution des apports hydrique, les selles seront en bouse ou liquides ou spongieuses.

✓ La couleur : La couleur normale des selles est brune correspond à la L-stercobiline. Elle est produite suite à une transformation des pigments biliaries par la flore intestinale. Elle peut varier au jaune, signifiant la présence de bilirubine résultant d'un transit intestinale trop rapide ou d'un déséquilibre de la flore intestinale. Elle peut être modifiée par l'alimentation ou la consommation de certains médicaments ou en cas de certaines maladies.

✓ La présence de sang peut être un indicateur de certaines anomalies comme les hémorroïdes, une hémorragie ou le cancer colorectal. Cependant, la présence des débris alimentaires indique une accélération de transit ou un défaut de mastication. D'autre part dans les conditions normales on ne constate pas de mucus dans les selles. Cependant, la présence de mucus abondant est un signe d'une irritation de l'intestin grêle ou partie initiale de colon. Les résidus alimentaires peuvent aussi être détectés dans les selles. La présence de ces résidus peut être le résultat d'une accélération de transit ou un problème de mastication. La présence de vers intestinaux comme les ascaris et les ténias est possible (**Bahri, 2014**).

### 3.2. Examen macroscopique

#### 3.2.1. Examen direct à l'état frais

L'observation microscopique des selles permet d'observer la forme, le mode de regroupement et la mobilité des bactéries. Il permet aussi de détecter la présence des leucocytes et des hématies, dont leurs présence témoignant d'une irritation ou inflammation voire d'une ulcération de la muqueuse. Non seulement, mais à travers cette observation on peut également visualiser des formes parasitaires et des germes mobiles. On peut également visualiser des cellules intestinales. Dans l'état normal ces cellules sont absentes ou très peu présentes dans les selles, leur présence implique un renouvellement rapide de la muqueuse, illustrant une irritation ou une inflammation.

Pour procéder à une observation directe d'échantillons de selles, on mélange une petite quantité de matière fécale avec une goutte d'eau physiologique sur une lame, puis recouvre avec une lamelle. Et pour détecter les parasites on ajoute une goutte de lugol. L'observation sera faite sous microscope optique (Grossissement x 40).

### 3.2.2. Coloration de Gram

Avant de passer à une coloration de Gram, on doit en premier préparer un frottis. Une quantité de matière fécale est préparée sur une lame stérile, par la suite on procède à un séchage sur le Bec Benzène. Et en seconde étape on élabore la coloration qui comprend quatre principales étapes à savoir : première étape, coloration du contenu des bactéries en violet en utilisant le violet de Gentiane puis fixation de la coloration par le lugol. Deuxièmement, le cytoplasme des bactéries ayant une paroi fine de peptidoglycane est décoloré par à l'aide de l'alcool pour éliminer le violet. La troisième et dernière étape est la contre-coloration par la fuchsine ou la safranine qui teint en rose les bactéries précédemment décolorées. Observation au microscope optique au G x100 après l'ajout d'une goutte de l'huile à immersion (**Baldent, 1997**).

## 4. Mise en culture des cellules du microbiote intestinal

### 4.1. Préparation de la solution mère et la série des dilutions

Dans des conditions d'asepsie, on procède à la préparation de la solution mère et la série des dilutions. A partir de la boîte de coproculture on prépare une solution de départ dite solution mère. Une quantité de 1g de selles est remise en suspension dans 10 ml d'eau physiologique. A partir de la solution mère on prépare une dilution de  $10^{-1}$ . Un volume de 1ml est remis en suspension dans un volume de 9ml. Et à partir de cette dilution de  $10^{-1}$  suivant la démarche précédente on peut préparer une autre série de dilutions à savoir  $10^{-2}$  et  $10^{-3}$ .

### 4.2. Ensemencement et dénombrement

Une solution mère est préparée en prélevant 1g de la matière fécale de chaque échantillon et en l'ajoutant à 10 ml d'eau physiologique stérile. Après homogénéisation on effectue des dilutions décimales allant de  $10^{-1}$  à  $10^{-3}$  à partir de la solution mère.

A partir des dilutions suivantes : 0,1ml de dilution  $10^{-2}$  et 0,1ml de la dilution  $10^{-3}$  on procède à des ensemencements par la méthode d'étalement sur milieu gélosé. Le volume 100µl de la dilution est étalé à l'aide d'un râteau. Les boîtes sont incubées pendant une nuit à 37°C (**Lagier et al., 2016**).

La présence des colonies (UFC) diffère d'un échantillon à un autre. Le dénombrement se fait sur les boîtes selon la charge de la boîte après incubation dont le nombre de colonies (UFC doit être 30 et 300).

### 4.3. Isolement et purification

Les souches sélectionnées suivant leurs aspects macroscopiques (la forme, l'élévation, la taille, la chromogénèse, l'opacité, la consistance et l'aspect de la surface) sur les boîtes de dénombrement sont ensemencées en cadrans sur une autre boîte gélosé. Les boîtes des souches isolées sont incubées à une température de 37°C pendant une nuit. La purification sera élaborée suivant un repiquage répété sur un milieu gélosé sélective pour les Gram négative (Mac Conkey, Hektoen) et les Gram positive (MRS, Chapman) et pour les souches exigeantes (Gélose au sang, Gélose au chocolat). Il important de signaler qu'on peut faire l'ensemencement et l'incubation suivant deux séries pour respecter l'anaérobiose et l'aérobiose. Les souches nouvellement purifiées sont mises dans du glycérol et conservé à -20°C (**Lagier et al., 2016; Dubourg et al., 2014**).

## 5. Identification des souches bactériennes de la flore intestinale

L'identification phénotypique des souches isolées sera élaborée suivant soit la méthode classique des galeries biochimiques (API 20E). On peut aussi élaborer une identification moléculaire suivant des PCR (Polymorphism Chain Reaction) (**Djenadi et al., 2019**).

### 5.1. Méthode classique

L'identification des souches s'effectue en s'appuyant sur les caractères morphologiques et culturels et sur les caractères biochimiques. Le diagnostic bactériologique est réalisé en plusieurs différentes étapes :

### 5.1.1. Appréciation macroscopique

Cette appréciation permet une identification approximative des souches selon leurs aspects macroscopiques déjà cités dans l'isolement et purification de plus de leur odeur en vue que la souche est purifiée et l'aura pas un mélange avec l'odeur d'autres souches.

### 5.1.2. Observation microscopique

#### ✓ L'état frais

A l'aide d'une anse de platine on prélève à partir des colonies et on ajoute une goutte de l'eau physiologique entre lame et lamelle stérile et on observe sous microscope optique avec un grossissement x 40 pour apprécier la mobilité ou l'immobilité de la souche, la morphologie et le mode de regroupement.

#### ✓ Coloration de Gram

Après la réalisation des étapes de la coloration, les lames sont observées au microscope optique (G x100) avec de l'huile à immersion en identifiant le type de Gram (positive ou négative) et aussi la forme, la taille, les associations.

### 5.1.3. Identification biochimique

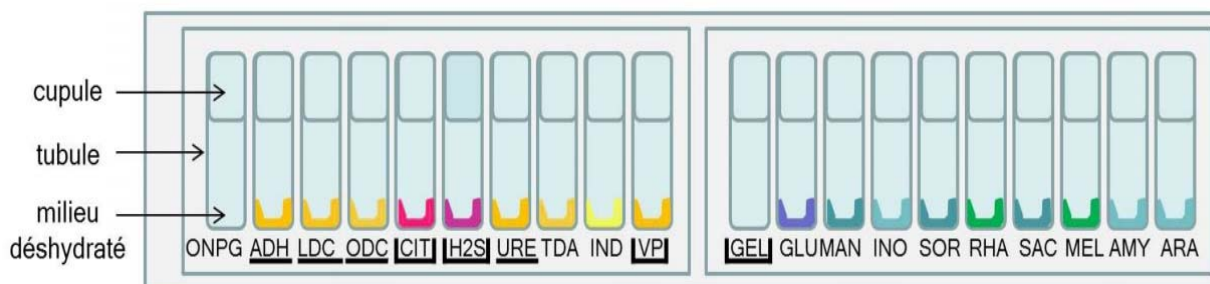
Les caractères biochimiques sont identifiés par l'utilisation des galeries biochimiques. Elles correspondent à un ensemble de tests biochimiques miniaturisés disposés en série dans de petites cupules. Chaque cupule contient un substrat déshydraté additionné d'un indicateur coloré nous permet de différencier entre les résultats positifs et négatifs. Dans ces cupules on dépose les microorganismes qui vont réagir différemment les uns des autres (**Hamid, 2013**). Ci-dessous les étapes à suivre pour élaborer ce test.

✓ Préparation de la suspension bactérienne : 5 ml d'eau physiologique est versé dans un tube à essais stérile, en suite, avec une pipette pasteur, une colonie bien isolée sur milieu gélosé est prélevée et ajoutée à l'eau physiologique avec homogénéisation.

✓ Les suspensions bactériennes préparées sont versées dans les tubules pour certains tests, et dans les cupules des tubes dans d'autres (selon le substrat). Pour les tests en anaérobiose, les cupules sont remplies par l'huile de paraffine après le remplissage des tubules par la suspension bactérienne pour créer un milieu anaérobie.

✓ La lecture des résultats est réalisée après incubation de 24h dans une température adaptée en notant si la réaction est positive ou négative séparément pour chaque test par le changement de couleur du au indicateur coloré présent dans le substrat.

✓ L'interprétation des résultats se fait à l'aide d'un tableau des caractères spécifique pour chaque type de galeries.



**Figure 04 :** La Galerie de tests biochimiques miniaturisés.

### 5.2. Identification moléculaire (PCR 16S ARN)

Les souches bactériennes sont identifiées par une technique d'amplification (PCR). Le mélange pour la PCR avait un volume finale de 100ul avec 0,1uM d'amorces (Amorces universelles 27F, 1390R, 1492R) ; 200uM de chaque de nucléotides, 2,5U de Taqpolymerase dans 1volume de tampon d'amplification (10mMHCL-Tris PH8, 3, 50Mm KCL, 1,5m MMgcl2). L'amplification du 16S ARN est réalisée dans le thermocycleur suivant un cycle correspondant à l'amorce utilisée. Les produit de PCR ont été séquencés puis analysées avec les données de Genbank pour déterminer le genre et l'espace bactérienne (**Djenadi et al., 2018**).

### 6. Autre méthode d'étude de la diversité du micorbiote (Métagénomique)

L'étude de la diversité du microbiote intestinal réalisée à l'aide de techniques de culture, ne prenant en compte que 30 % environ des micro-organismes présents. (**Gérard, 2011**).Ce qui a fait que la communauté scientifique s'est tournée vers de nouvelle méthode plus performante à savoir la métagénomique (MetaHIT). L'étude MetaHIT est lancée en 2008 et coordonnée par l'Inra, et a eu pour objectif d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagenome) par séquençage à haut débit. Elle a aussi permis de dessiner une ébauche des interactions reliant métagenome et santé. La métagénomique est définie comme l'analyse fonctionnelle et séquentielle des génomes microbiens collectifs contenue dans un

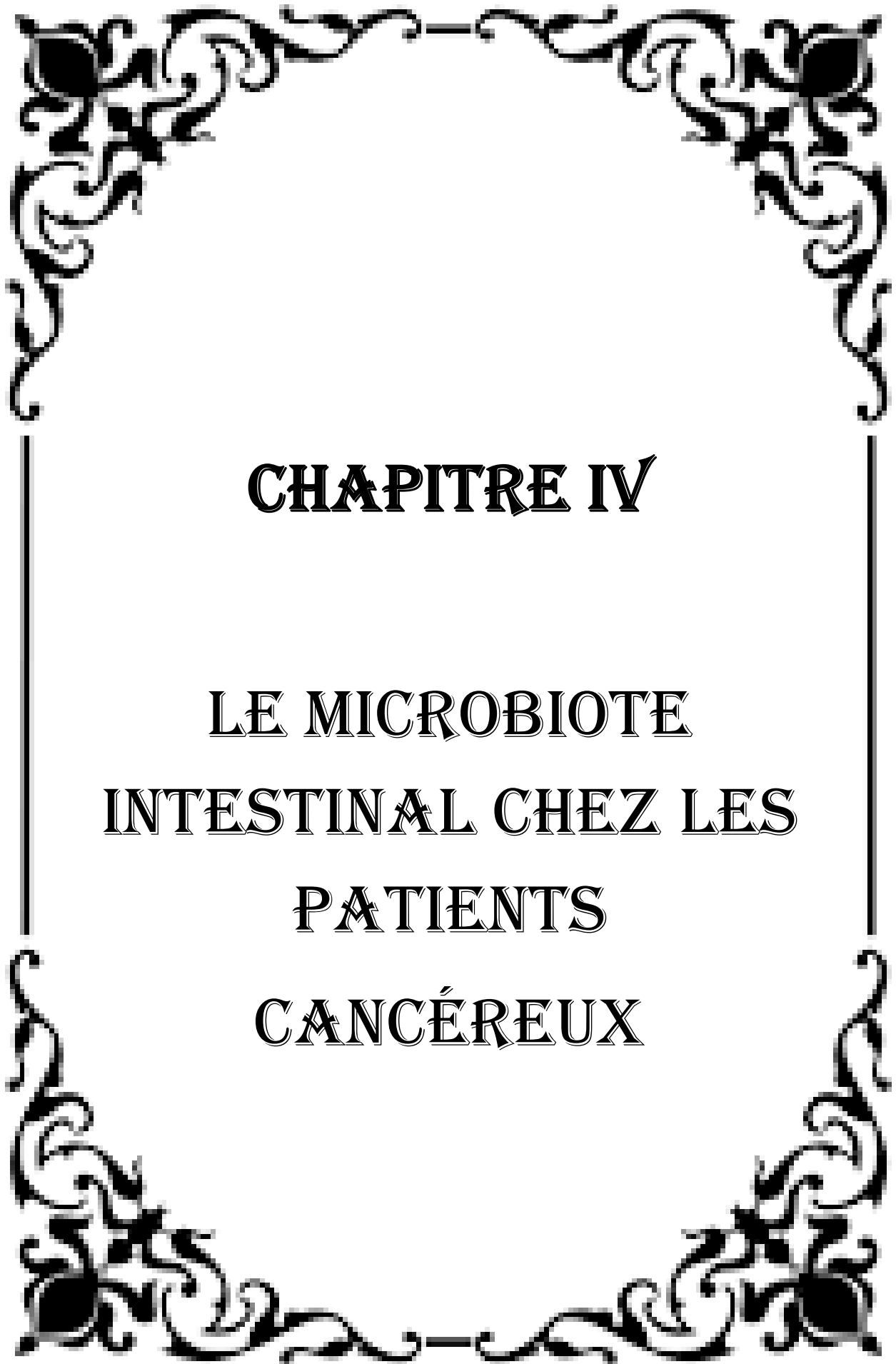


échantillon. Pour se faire l'ADN est fragmenté en séquences de tailles suffisamment petites. Différentes technologies de haut débit sont disponibles pour lire les séquences. Une fois lus les séquences sont appelées des reads. Les séquences sont reconstruites par recouvrement pour avoir une séquence continue (contig) et inférer leurs successions respectives. Les reads sont ainsi assemblés en séquences plus longues nommées contigs (**Joseph et al., 2009**).

### **7. Comparaison de la structure de microbiote entre les personnes saines et les malades**

Après l'identification et le dénombrement des différentes espèces isolées, une comparaison de la diversité et de la richesse entre les échantillons des malades et les témoins sera effectuée pour vérifier si la flore de ces deux groupes est différente ou non (**Zhuang et al., 2019**). Pour cela on va suivre la stratégie suivante :

- ✓ Pour chaque échantillon analysé, on cite les différentes espèces détectées et on mentionne celles les plus et les moins abondantes.
- ✓ Une comparaison entre les échantillons de chaque groupe est effectuée pour identifier les populations les plus et les moins abondantes chez chaque groupe.
- ✓ La dernière étape est de comparer la composition et l'abondance des espèces entre les deux groupes.



# CHAPITRE IV

## LE MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ LES PATIENTS CANCÉREUX

Plusieurs études comparatives de microbiote intestinal des personnes saines et des personnes atteints de différents types du cancer sont réalisées par de nombreux scientifiques (Chmiela *et al.*, 2017; Gagnière *et al.*, 2017; Alizadehmohajer *et al.*, 2020). Les résultats obtenus révèlent toujours un déséquilibre de l'abondance et de la diversité bactérienne. Cette dysbiose est caractérisée souvent par une richesse des espèces pathogènes opportunistes et une réduction des espèces bénéfiques, généralement celles productrices des acides gras à longues chaînes chez la majorité des patients (Carding *et al.*, 2015 ; Alou *et al.*, 2016).

### 1. Le microbiote intestinal chez les cancéreux

#### a. Cancer colorectale

Chez les patients atteints de cancer colorectale, une abondance de *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *E.coli*, *Shigella* ; *Klebsiella* et *Campylobacter* et Bacteroides et une réduction de *Faecalibacterium* et *Roseburcia* est constatée. La plupart de ces espèces sont impliquées dans la tumorigénèse colorectale (Tableau III). L'*E. coli* peut sécréter la colibactine un génotoxines qui est capable d'induire des cassures double brin d'ADN (Pleguezuelos-Manzano *et al.*, 2020). *Bacteroide fragilis* libère la fragélinine qui provoque une augmentation accrue de la prolifération cellulaire et une sécrétion de cytokines inflammatoires qui contribuent à une inflammation chronique (Barnich *et al.*, 2016). *Enterococcus faecalis* produit un super-oxyde extracellulaire qui altère l'ADN des cellules épithéliales de colon et induit une instabilité chromosomique (Wang et Huycke, 2007). *Campylobacter* peut attacher et envaser les cellules de l'épithélium intestinal, endommager la barrière et sécréter des toxines (Man, 2011; Zheng *et al.*, 2008).

**Tableau III** : Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinal entre les patients atteints d'un cancer colorectale et des témoins sains.

	<b>Groupe d'étude</b>	<b>Âge (ans)</b>	<b>Méthode</b>	<b>Diversité microbienne/composition</b>
<b>(Wang et al., 2012)</b>	46 patients atteints de CRC (24 H/22 F) 56 témoins sains (27 H/29 F)	42 à 77 40 à 54	Séquençage de la région V 3 de gène l'ARNr 16s	Une composition distinct entre les deux groupes avec un enrichissement des genres <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> et l'espèce <i>Bacteroides fragilis</i> et une diminution des genres <i>Alistipes</i> , <i>Roseburia</i> et une espèce de la famille <i>Lachnospiraceae</i> chez les patients atteints de CRC.
<b>(Wu et al., 2013)</b>	19 patients CRC (10 H et 9F) avec 20 Personnes saines (11 H et 9F).	58,3 ±8,7  53,2 ±5,4	Séquençage de la région V 3 de gène l'ARNr 16 s	Un dysbiose chez les patients caractérisé par un enrichissement des genres <i>Fusobacterium</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Bacteroides</i> et <i>Enterococcus</i> et une réduction de <i>Roseburia</i> et <i>Faecalibacterium</i> .
<b>(Yang et al., 2019)</b>	50 patients atteints de CRC 50 personnes saines.		Séquençage de la région V 3 et V 4 de gène l'ARNr 16s.	Une abondance des genres <i>Escherichia-Shigella</i> et <i>Fusobacterium</i> et une faible abondance des familles <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> et le genre <i>Faecalibacterium</i> chez les patients.

CRC : cancer colorectale; H : homme; F: femme

### b. Cancer du sein

Des études élaborées sur les patientes atteintes de cancer de sein ont révélé une divergence dans l'abondance de certains genres (Tableau 04). Cette différence peut être liée à la différence des techniques utilisées dans chaque étude (la culture, séquençage de l'ARNr 16s et la métagénomique) et à l'âge et l'origine des participantes. Aucune différence n'a été détectée entre les femmes et les témoins préménopausiques. Donc cette dysbiose peut dépendre de l'âge et le statut ménopausique (**Zhu et al., 2018**).

Certaines genres tels que *Escherichia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Klebsella*, *Prevotella* et *Ruminococcus* *etroseburia* sont dominantes chez les femmes post ménopausiques atteintes de cancer de sein et celles atteintes de cancer de col de l'utérus. Ces souches sont capable le de modifier le cycle entérohépatique des œstrogènes grâce à leurs activités glucuronidase et galactorunidase qui leur permettre d'augmente la concentration d'œstrogène dans le sang (**Kwa et al., 2016**). Des concentration élevé d'œstrogènes sont associés à un risque élevé de cancer de sein chez les femmes post ménopausique (**Chung et al., 2010; Wei Yue et al., 2010**).

**Tableau IV :** Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinal entre les patients atteints d'un cancer du sein et des témoins sains.

	Groupe d'étude	Méthodes	Diversité microbienne/composition
(Minnelli <i>et al.</i> , 1990)	18 participantes (11 femmes atteints de C S avec 7 F S).	La culture métagénomique	Différence de la composition avec une abondance significative des genres : <i>Clostridium</i> , <i>Enterobacterium</i> , <i>Lactobacillus bacteroide</i> et l'espèce <i>E. coli</i> chez les femmes avec CS par rapport aux témoins sains.
(Zhu <i>et al.</i> , 2018)	133 participantes (18 CS et 25 FS préménopausiques et 44 CS avec 46 FS postménopausiques).	Séquençage de gène l'ARNr 16s	Aucune différence entre les patientes CS et les témoins préménopausiques. Une différence significative a été noté entre les femmes postménopausiques dont 38 espèces y compris <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> et <i>Prevotella</i> étaient enrichis chez les femmes CS ménopausique, en revanche 7 espèces dont <i>Eubacterium eligens</i> et <i>Lactobacillus vaginalis</i> et <i>Roseburia inulinivorans</i> était moins abondant chez ces patientes.
(Goedert <i>et al.</i> , 2015)	96 participantes (48 patients atteints de CS postménopausiques avec 48 FS).		Une faible diversifié chez les CS et une composition différente entre les CS et TS. Les patientes avaient des niveaux élevés de clostridiaceae, et des genres <i>Faecalibacterium</i> et <i>Ruminococcus</i> et des niveaux bas de genre <i>Doria</i> et la famille de <i>Lachnospiraceae</i> .

CS : cancer du sein ; FS : femmes saines

### c. Cancer du poumon

Selon les études élaborer par Liu et ces collaborateurs, un déséquilibre dans le microbiote intestinal chez les patients souffrant du cancer de poumon. Les souches identifiées sont principalement affiliées au genre de *Prevotella* et *Bacteriodes* (tableau V) (Liu *et al.*, 2019).

Cependant, Zhang et ces collaborateurs ont noté une charge importante d’*Enterococcus* chez les patient atteints du cancer de poumon (**Zhang *et al.*, 2019**).

**Tableau V :** Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinal entre les patients atteints d’un cancer de poumon et des témoins sains.

	Groupe d'étude	Âge (ans)	Technique	Diversité microbienne/composition
<b>(Liu <i>et al.</i>, 2019)</b>	30 patients atteints de CP (7 H et 3 F) 16 Témoins sains (6 H et 5F).	56-62  59±76	Séquençage de la région V 4 de gène l'ARNr 16s.	Une densité plus faible et une perte de l'écosystème microbien et de la diversité bactérienne chez les patients. Au niveau des genres une proportion élevé de genre <i>Prevotella</i> et <i>Bacteroide</i> ont été détecté chez les patients et une abondance de la famille des <i>Lachnospiraceae</i> et les genres <i>Ruminococcus</i> , <i>Bifidobactérium</i> et <i>coprococcus</i> est observé chez les témoins.
<b>(Zhuang <i>et al.</i>, 2019)</b>	30 patients atteints de CP (12H 18F) 30 Témoins sains (10H 20F).	(52-72)  (19-75)	Séquençage de la région V3-V 4 du gène l'ARNr 16s.	Différence de la composition entre les deux groupes avec une abondance de <i>Bifidobactérium</i> chez les témoins et <i>Enterococcus</i> chez les patients CP.

CP : cancer du poumon ; H : homme ; F : femme

**d. Cancer de col de l’utérus**

Les travaux réalisés par Wang et ces collaborateurs ont révélé une abondance des genres *Roseburia*, *pseudomonas*, et *Lachnoclostridium*, et une abondance du genre *Phascolarctobacterium* (Tableau VI) (Wang *et al.*, 2019).

**Tableau VI :** Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinal entre les patients atteints d’un cancer de col de l’utérus et des témoins sains.

	<b>Groupes d’étude</b>	<b>Âge (ans)</b>	<b>Technique</b>	<b>Diversité microbienne/composition</b>
<b>(Wang, 2019)</b>	8 patientes atteintes du cancer de col de l’utérus 5 femmes saines.	37-72  37-72	Séquençage de la région V4 du gène l’ARNr 16s	Une grande diversité au sein des échantillons des patients avec une abondance des genres <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Roseburia</i> , <i>pseudomonas</i> , et <i>Lachnoclostridium</i> , et une abondance du genre <i>Phascolarctobacterium</i> chez les témoins sains.

**e. Cancer gastrique**

Les études réalisées par Qi et ces collaborateurs ont montré une abondance de 12 genres dont *Prevotella*, *Escherichia- Shigella*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Alistipes*, *Veillonella*, *et*, *et Bifidobactérium*, *Ruminococcus*, avec une réduction de l’abondance de 5 genres bactérien, *Lachnoclostridium* (*Eubactérium*, *Roseburia*, *Lachnospira*, et *Fecalobacterium* (Tableau VII) (Qi *et al.*, 2019).



**Tableau VII :** Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinal entre les patients atteints d'un cancer gastrique et des témoins sains.

	<b>Groupe d'étude</b>	<b>Technique</b>	<b>Diversité microbienne/composition</b>
<b>(Qi et al., 2019)</b>	116 atteints de cancer gastrique 88 témoins sains.	Séquençage de la région V3-V4 du gène l'ARNr 16s.	Une différence de la composition entre les deux groupes avec un enrichissement de 12 genres chez les patients dont <i>Prevotella</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Veillonella</i> , et <i>Bifidobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> et une réduction de l'abondance de 5 genres bactérien, <i>Lachnoclostridium</i> ( <i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospira</i> , et <i>Fecalobacterium</i> ).

**f. Carcinome hépatocellulaire**

D'après les travaux élaborés par Ren et ces collègues ont déterminé l'abondance 6 genres dont, *Klebsiella* et *Haemophilus*, une réduction significativement de 12 genres dont *Alistipes*, *Phascolarctobacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium IV*, *Coprococcus*, (Tableau VIII) (**Ren et al., 2018**)

**Tableau VIII :** Etudes examinant les différences dans la diversité /la composition de microbiote intestinale entre les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), des patients atteints d'une cirrhose et des témoins sains.

	Groupe d'étude	Technique	Diversité microbienne/composition
(Ren <i>et al.</i> , 2018)	419 échantillons 75 patients atteints de carcinome hépatocellulaire, 40 patients atteints d'une cirrhose et 75 témoins sains.	Séquençage de gène complet.	Une différence de la composition entre les patients atteints de carcinome hépatocellulaire et des témoins sains. L'abondance des Verrucomicrobie est diminuée chez les patients par rapport aux témoins sains. Au niveau des genres, l'abondance de 12 genres dont <i>Alistipes</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium IV</i> , <i>Coprococcus</i> était significativement diminuée et 6 genres dont, <i>Klebsiella</i> et <i>Haemophilus</i> étaient plus abondants chez les patients atteints de CHC.

### 2. La dysbiose et l'inflammation


La dysbiose peut être aussi une conséquence de la cancérogénèse. L'inflammation chez l'hôte peut influencer la composition du microbiote par la génération de métabolites spécifiques tels que l'oxyde nitrique synthèse. Le nitrate fournit une source unique d'énergie chez des bactéries anaérobies facultatives leur permettant de dépasser en charges cellulaires les bactéries qui ne peuvent pas utiliser de nitrates donc elles perturbent l'équilibre de microbiote intestinal et entraîne la dysbiose (Shefflin *et al.*, 2014). Un déséquilibre peut être aussi le résultat d'un cancer gastrique. La cancérogénèse gastrique diminue la production des acides, donc la dysbiose peut être due à cette réduction des acides (Qi *et al.*, 2019).

L'inflammation provoquée par la dysbiose est capable de jouer un rôle dans la formation et la progression des tumeurs intestinales et même extra-intestinales, la dominance des agents pathogènes conduit à l'accumulation de leur endotoxines et métabolites néfastes et à l'altération de barrière intestinale et en résulte une augmentation de sa perméabilité et une translocation accrue des microorganismes et ces métabolites (Zhao-HuaShen *et al.*, 2018 et Annika *et al.*, 2019). Ces derniers vont provoquer une inflammation chronique et une sécrétion des médiateurs inflammatoires (Murphy *et al.*, 2018). Cette réponse inflammatoire

se produit non seulement localement, mais surtout à niveau systémique et augmente le risque d'inflammation à des sites distants (**Van der Meulen *et al.*, 2016**). Les espèces réactives d'oxygène (ROS) et d'espèces réactives d'azote (RNS) libérés par les cellules inflammatoires sont capables d'induire des dommages directs d'ADN (**Cani et Jordan, 2018 ; Reuter S *et al.*, 2010**). Les cytokines pro-inflammatoires augmentent la prolifération des cellules malignes et favorisent leurs invasion et propagation, ils favorisent aussi la production des ROS et RNI (**Vendramini-Costa et Carvalho, 2012**).

Une diminution des espèces productrices des acides gras à courte chaîne (AGCC) a aussi un rôle dans la tumorigénèse. Les AGCC en particulier le butyrate peuvent réduire l'inflammation et le statu oxydatif en inhibant les cytokines pro-inflammatoires et en régulant la production des cytokines anti-inflammatoires le butyrate a aussi un effet suppresseur de tumeurs, il induit l'apoptose et inhibe la prolifération des cellules tumorales (**Singh *et al.*, 2014; Rahmouni *et al.*, 2016**).

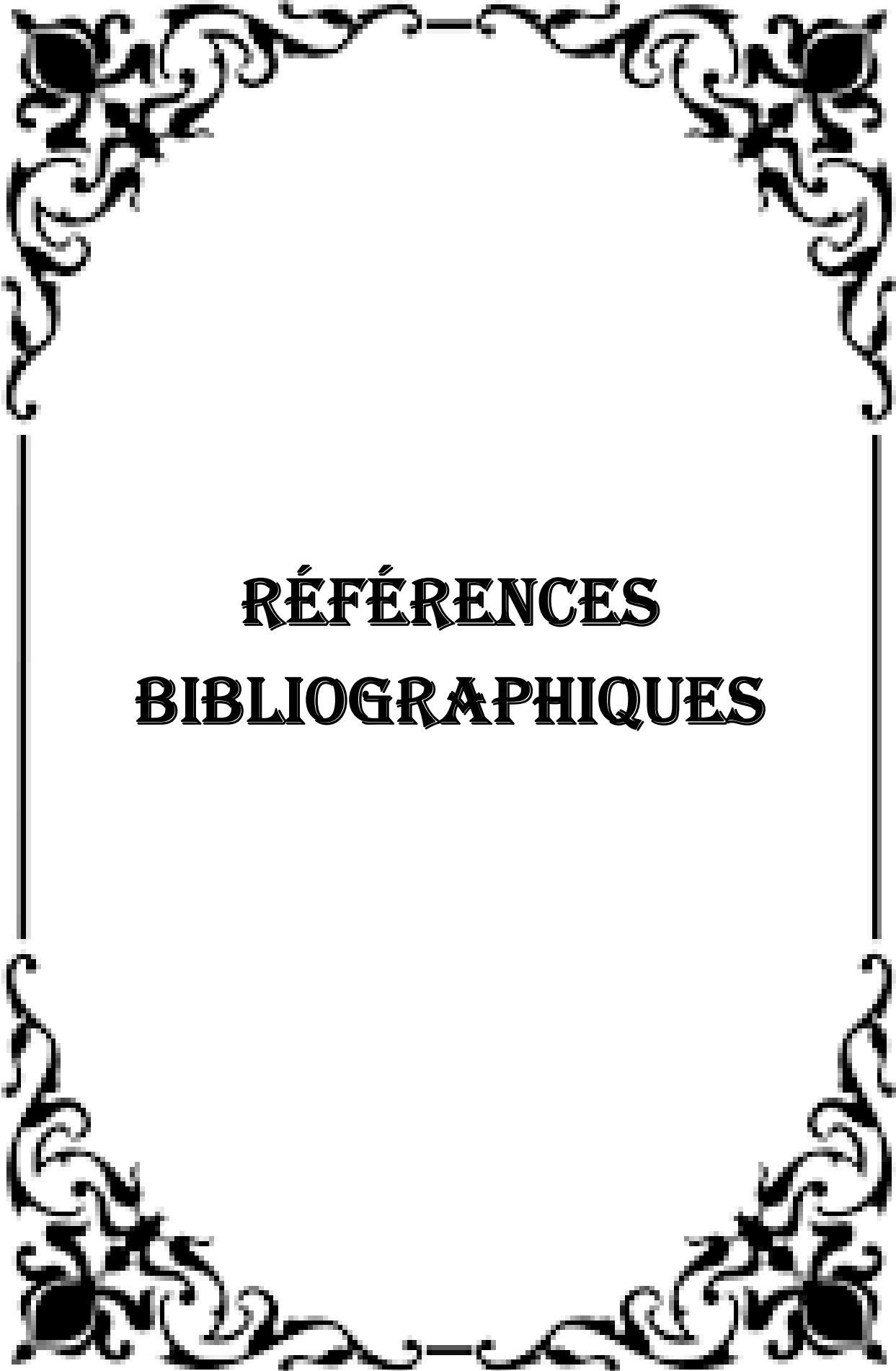
En plus de leur capacité à induire une inflammation chronique ces espèces produisent des métabolites qui sont néfastes lorsque ils atteintes des concentrations élevé, parmi ces métabolites on a le sulfure d'hydrogène et les acides biliaires secondaires les polyamines .ces métabolites peuvent causer des dommages d'ADN et induire des réactions inflammatoires (**Louis *et al.*, 2014; Ajouz *et al.*, 2014; Weng *et al.*, 2019**).



**CONCLUSION  
GÉNÉRALE**

Une flore bactérienne intestinale bien équilibré interagissent toujours avec l'hôte, et contribuent aux nombreuses fonctions nécessaires pour le maintien de la santé du tractus intestinal et le corps en entier chez les personnes saines. Cet écosystème est illustré déséquilibré chez les patients atteints de différents types de cancer dont le cancer colorectal, gastrique, carcinome hépatocellulaire, cancer du sein, de col de l'utérus et du poumon, et il est généralement caractérisé par une abondance des espèces pathogènes opportunistes et une réduction des espèces bénéfiques.

L'identification précise des espèces dominantes et limitées chez les patients peut envisager le microbiote fécal comme un nouveau biomarqueur potentiel et un outil de dépistage ou diagnostic du cancer. De plus, des nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent être développées et utilisées pour le traitement. Ces stratégies sont basées sur la possibilité du maintien de la flore dans un état équilibré et de corriger la fonction de la barrière intestinale par l'utilisation de probiotiques, des prébiotiques et des antibiotiques ou par la greffe de microbiote fécale (FMT) ou la greffe des selles provenant d'un donneur en bonne santé à un patient pour rétablir sa flore normale.



**RÉFÉRENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

A

- Agathe, H. (2014). Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. UNIVERSITE TOULOUSE III.
- Ajouz,H., Mukherji,D. &Shamseddine ,A .(2014). Secondary bile acids /an underrecognised cause of colon cancer.*World J Surg Onc*12,164(2014)<https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-164>.
- Alizadehmohajer, N., Shojaeifar, S., Nedaeinia, R., Esparvarinha, M., Mohammadi, F., Ferns, G. A., Ghayour-Mobarhan, M., Manian, M., & Balouchi, A. (2020). Association between the microbiota and women's cancers–Cause or consequences? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110203.
- Alizadehmohajer, N., Shojaeifar, S., Nedaeinia, R., Esparvarinha, M., Mohammadi, F., Ferns, G. A., Ghayour-Mobarhan, M., Manian, M., & Balouchi, A. (2020). Association between the microbiota and women's cancers–Cause or consequences? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110203.
- Alou, M. T., Lagier, J.-C., & Raoult, D. (2016). Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal*, 1, 3-11.
- Amadouche, Hamouda,D., Ait Hamadouche, N., & Kadri, C. Registre des tumeurs d'alger. Année 2007.Institu National de saanté publique; 2007.
- Arboleya, S., Salazar, N., Fernández, N., Solís, G., Margolles Barros, A., Hernández-Barranco, A. M., González de los Reyes-Gavilán, C., & Gueimonde Fernández, M. (2012). Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. A possible target for the probiotic action.
- Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), 683-691.
- Artis, D. (2008). Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nature reviews immunology*, 8(6), 411-420.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., & Batto, J.-M. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*, 473(7346), 174-180.

**B**

- Bahrifathia. (2014). Isolement et caractérisation des souches de lactobacilles à caractères probiotique à partir des selles d'enfants. Microbiologie appliquée. Université de Constantine 1 faculté de science de la nature et de la vie département de microbiologie.
- Barnich N, Bonnet M, Bringer MA. (2016). Certaines bactéries de la flore commensale exacerberaient-elles la carcinogenèse colorectale. [How some commensal bacteria would exacerbate colorectal carcinogenesis]. *Med Sci (Paris)*.32(2):175-182. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163202011>.
- Bernalier-Donadille, A. (2010). Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4), 17-23.
- Besten .G. d., van Eunen. K., Groen .A.K., Venema. Koe., Reijngoud. D-J., Bakker B.M. (2013). The role of short fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota and host energy metabolism, *J Lipid Res* 54 :2325-40.
- Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(9), 509-518.
- Brandt, K., Taddei, C. R., Takagi, E. H., Oliveira, F. F., Duarte, R. T., Irino, I., Martinez, M. B., & Carneiro-Sampaio, M. (2012). Establishment of the bacterial fecal community during the first month of life in Brazilian newborns. *Clinics*, 67(2), 113-123.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018a). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., Jemal, A., & Gagniere, J. (2018b). Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
- Bretagne, J.-F., Manfredi, S., & Heresbach, D. (2007). Dépistage de masse du cancer colorectal: présent et avenir. *La Presse Médicale*, 36(7-8), 1054-1063.
- Brown, K. F., Rungay, H., Dunlop, C., Ryan, M., Quartly, F., Cox, A., Deas, A., Ellis-Brookes, L., Gavin, A., & Hounsome, L. (2018). The fraction of cancer attributable to



modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *British journal of cancer*, 118(8), 1130-1141.

## C

Candela, M., Turrone, S., Biagi, E., Carbonero, F., Rampelli, S., Fiorentini, C., & Brigidi, P. (2014). Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(4), 908.

Cani, P. D., Jordan, B.F. (2018). Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: A link with gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 15, 671-682. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0025-6>.

Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26191.

Chistiakov, D. A., Bobryshev, Y. V., Kozarov, E., Sobenin, I. A., & Orekhov, A. N. (2015). Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance. *Frontiers in microbiology*, 5, 781.

Chmiela .M., Karwowska Z., Gonciarz W., Allushi B., and Stączek P. (2017). Host pathogene interactions in helicobacter pylori related gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 23(9): 1521–1540.

Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. (2010). Estrogen and ERalpha: Culprits in cervical cancer, *Trends EndocrinolMetab*. 21:504–511. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.03.005>.

Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O’connor, E. M., Cusack, S., Harris, H. M., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., & O’Sullivan, O. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *nature*, 488(7410), 178-184.

## D

Den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D.-J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 54(9), 2325-2340.

- DeVita, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643-8653.
- Djenadi, K. (2019). Isolement, purification, identification et caractérisation phénotypique et génotypique des bacilles à Gram négatif résistant à l'imipénème isolés de divers prélèvements naturels. Thèse de Doctorat en Microbiologie, Béjaia : Université Abderrahmane Mire.
- Djenadi, K., Zhang, L., Murray, A. K., & Gaze, W. H. (2018). Carbapenem resistance in bacteria isolated from soil and water environments in Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 15, 262-267. Doi: 10.1016/j.jgar.2018.07.013.
- Dolié, E. (2018). Rôle de la flore intestinale dans l'immunité: usage actuel des probiotiques et futures indications.
- Dubourg, G. et al. (2014). Culturomics and pyrosequencing evidence of the reduction in gut microbiota diversity in patients with broad-spectrum antibiotics. *Int. J. Antimicrob.* 2014; Agents 44,:117-124.

## E

- Ehrlich, S. D. (2010). Métagénomique du microbiote intestinal: les applications potentielles. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4), 24-30.
- Espié, M., Hmy, A. S., Eskenazy, S., Cuvier, C., & Giacchetti, S. (2012). Épidémiologie du cancer du sien. *Le Sien*, 1, 339-347
- Fallani, M., Young, D., Scott, J., Norin, E., Amarri, S., Adam, R., Aguilera, M., Khanna, S., Gil, A., & Edwards, C. A. (2010). Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 51(1), 77-84.

## F

- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.

Freedman, N. D., Silverman, D. T., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., & Abnet, C. C. (2011). Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*, 306(7), 737-745.

## G

Gagnière .J., Bonnin .V., Jarrousse .A-S., Cardamone.E., Agus .A., Uhrhammer .N., Sauvanet. P., Déchelotte P., Barnich N., Bonnet R., Pezet D., Bonnet M. (2017). Interaction between microsatellite instability and human gut colonisation by *Escherichia coli* in colorectal cancer. *Clin Sci (Lond)*. 131(6):471-485. doi:10.1042/CS20160876. Epub 2017 Jan 16.

Gagnière, J., Raisch, J., Veziant, J., Barnich, N., Bonnet, R., Buc, E., Bringer, M.-A., Pezet, D., & Bonnet, M. (2016). Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(2), 501.

Gérard, P. (2011). Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie*, 9(2), 72-75.

Guinane, C. M., & Cotter, P. D. (2013). Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 6(4), 295-308.

## H

Hamid D.(2013). Effet de quelques agents antimicrobines sur un modèle de biofilm dentaire in vitro. Thèse université ABOUBEKER BELKAID, Tlemcen.

Hamdi-Cherif,M., Bidoli, E., Birri,S.,Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H,...et Bouchaibi, I.(2015). Estimation de l'incidence et de la survie du cancer en algérie 2014.J Cancer Res Ther , 3(9).100-104.

Hamilton, W. (2010). Cancer diagnosis in primary care. *British Journal of General Practice*, 60(571), 121-128.

Hewitson, P., Glasziou, PP. Irwig, L., Towler, B. et Waton, E. (2007). Dépistage du cancer colorectal à l'aide dun test sanguin occulte fécal, hémocult. Base de données Cochrane des revues systémiques.

## J

- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787.
- Jemal, A., Center, M. M., De Santis, C., & Ward, E. M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 19(8), 1893-1907.
- Jennifer T.Lau et al. (2016). Ruiqiang li, jun wang. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing . *Nature* 467, 49-62.
- Jobin, C., & Schwabe, R. F. (2013). The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(11), 800-812.
- Jobin, C., & Schwabe, R. F. (2013). The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(11), 800-812.
- Johansson, M. E., Ambort, D., Pelaseyed, T., Schütte, A., Gustafsson, J. K., Ermund, A., Subramani, D. B., Holmén-Larsson, J. M., Thomsson, K. A., & Bergström, J. H. (2011). Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cellular and molecular life sciences*, 68(22), 3635.
- Junjie,A. (2010). Human Gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59-65.

## K

- Kelly, D., Conway, S., & Aminov, R. (2005). Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends in immunology*, 26(6), 326-333.
- Key, T. J., Verkasalo, P. K., & Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*, 2(3), 133-140.
- Kientega Dialla, P. O. (2014). Impact de l'âge dans le cancer du sein : du diagnostic à la qualité de vie des patientes (Doctoral dissertation, Dijon).
- Kwa.M, Plottel C.S, Blaser M.J, Adams .S. (20016). The intestinal microbiome and oestrogenereceptor–positif Femalebreastcancer.journal of the national cancer institue. 108(8) :djw029. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw029>.

## L

- Lagier, J., Khelaifa, S., Alou, M. et al. (2016). Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol.* 2016; 1, (16): 203. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.203>.
- Lau, J. T., Whelan, F. J., Herath, I., Lee, C. H., Collins, S. M., Bercik, P., & Surette, M. G. (2016). Capturing the diversity of the human gut microbiota through culture-enriched molecular profiling. *Genome medicine*, 8(1), 1-10.
- Laurent, b., & Harry, s. (2014). *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. France: Elsevier-Masson.
- LeBlanc, J. G., Milani, C., De Giori, G. S., Sesma, F., Van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology*, 24(2), 160-168.
- Louis P., Georgina I. Hold, Harry J. Flint. (2014). Nature Reviews Microbiology. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>.
- Ludovic-Coppé. (2018). Dysbiose intestinale chez l'homme: Causes, conséquences, prophylaxies et traitement. Faculté de pharmacie. Présenté et soutenue le 27 juin 2018.

## M

- Man SM. (2011). The clinical importance of emerging *Campulobacter* species. (2011). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8(12):669-685. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.191>.
- Max, R., & Hannah, R. (2015). Cancer. Our world in data.
- Morois, S., & Boutron-Ruault, M. C. (2012). Nutrition et cancer colorectal. *Cancérodigest*.
- Murphy L.Y.W, HANI E-N. (2018). Targeting gut microbiota in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary surg Nutre*. 2018. <https://doi.org/10.21037/hbsn2017.12.07>.

## N

- Neish, A. S. (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 136(1), 65-80.
- Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*, 21(2), 175-180.

**O**

Oumaira R, Laurent D, Pierre A. Des reumaux et christelNeut. (2016). Entericmicroflora in inflammatoryboweldiseasepatients.MedSci. (PARIS) ; 32 :968-973.

**P**

Petrosino, J. F., Highlander, S., Luna, R. A., Gibbs, R. A., & Versalovic, J. (2009). Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clinical chemistry*, 55(5), 856-866.

Plaza-Diaz,J. ,Alvarez-Mercardo,A.I.,Ruiz6Marin,C.et al. (2019). Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer : a case-control clinical study. *BMCCancer* 19, 495. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5660-y>.

Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A. (2020). Mutationnal signature in colorectal cancer caused by genotoxic Pks+ Ecoli.Nature. 580; (7802):269-273.<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2080-8>.

**Q**

Qi,Y .,Sun,J .,Ren,L. (2019). Intestinal Microbiota Is Altered in Patients with Gastric Cancer from Shanxi Province, China. *Dig Dis Sci*; 64: 1193 -1203. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5411-y>.

Qi,Y .,Sun,J .,Ren,L. (2019). Intestinal Microbiotais Altered in Patients with Gastric Cancer from Shanxi Province, China. *Dig Dis Sci*. 64: 1193-1203. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5411-y>.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., & Yamada, T. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.

Qin.J.J., Li R.Q., Wang. J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59-65

Quoix, E., & Lemarié, E. (2011). Épidémiologie du cancer bronchique primitif: aspects classiques et nouveautés. *Revue des maladies respiratoires*, 28(8), 1048-1058.

**R**

Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked. *Free RadicBiol Med*. 49(11): 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>.

- Rinninella .E., Raoul. P., Cintoni. M., Franceschi. F., Miggiano. G .A. D., Gasbarrini. A., Mele. M .C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
- Rinninella. E., Raoul .P., Cintoni .M., Giacinto .F.F., Miggiano A.D., Gasbarrini .A., Mele .M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition, a changing ecosystem across age, environment, diet and diseases? *Microorganisms* 1(14). doi:10.3390/microorganisms701001
- Ross, R. K., Paganini-Hill, A., Wan, P. C., & Pike, M. C. (2000). Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(4), 328-332.
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., & Abdelalim, A. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1736-1788.
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57(1), 1-24.
- Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology*, 16(1), 86.

## S

- Sansonetti, P. J., & Medzhitov, R. (2009). Learning tolerance while fighting ignorance. *Cell*, 138(3), 416-420.
- Schuijt, T. J., Lankelma, J. M., Scicluna, B. P., e Melo, F. d. S., Roelofs, J. J., de Boer, J. D., Hoogendijk, A. J., de Beer, R., de Vos, A., & Belzer, C. (2016). The gut microbiota

- plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*, 65(4), 575-583.
- Shahidian, A., Majid, G., Javad, M., & Mohadeseh, H. (2020). *Bio-Engineering Approaches to Cancer Diagnosis and Treatment* (1 ed.): Academic Press.
- Shahidian, A., Majid, G., Javad, M., & Mohadeseh, H. (2020). *Bio-Engineering Approaches to Cancer Diagnosis and Treatment* (1 ed.): Academic Press.
- Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. (2014). Cancer- promoting effects of microbial dysbiosis. *Curr Oncol Rep*.16(10):406. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0406-0>.
- Sierra, M. S., & Forman, D. (2016). Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer epidemiology*, 44, S74-S81.
- Singh N., A. Gurav, S. Sivaprakasam, E. Brady, R. Padia, H. Shi, et al. (2004). Activation of GPR109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. 40(1): 128-139. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007>
- Stratton, M., Campbell, P ; Futreal, P. (2009). The cancer genome. *Nature* 458, 719-724.

## T

- Tanaka, M., & Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*, 66(4), 515-522.
- Taylor & Francis -Groupe. (2010). *Micronutrient and Brain Health is an imprint of Taylor and Francis Group*. CRC Press. 462p.
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836.
- Tibbss, T.N., Lopez .L.R and Arthur J.C. (2019). Influence of the microbiota on immune development , chronic inflammation and cancer in the context of aging. *Microb Cell* 6(8): 324–334.
- Turnbaugh, P. J., Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science translational medicine*, 1(6), 6ra14-16ra14.



V

- Van der Meulen TA, Harmsen H, Bootsma H, Spijkervet F, Vissink A. (2016). The microbiome-systemic disease connection. *Oral Dis.* 22 :719-734. <https://doi.org/10.1111/odi.12472>.
- Vendramini-costad b, Carvalho JE. (2012). Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des.* 18(26):3831-3852 <https://doi.org/10.2174/138161212208370780>.
- Viguier, J. (2008). Mise en place du dépistage du cancer colorectal en France: état d'avancement et perspectives. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 15(6), 8-13.

W

- Wahlstromannika. (2019). Outside the liver box: The gut microbiota as pivotal modulator of liver diseases. *1865(5): 912-919.* <https://doi.org/10.1016/j.bbadis2018.07.004>.
- Wang X, Huycke MM. (2007). Extracellular superoxide production by *Enterococcus Faecalis* promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology*; 551-561. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.040>.
- Wang, Z., wang, Q, J, Altered. (2019). Diversity and composition of the gut microbiome in patients with cervical cancer. *AMB Expr.* 9, 40. <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0763-z>
- Wei Yue, Ji-Ping Wang, Yuebai Li, Ping Fan, Guijian Liu, Nan Zhang, Mark Conaway, Hongkun Wang, Kenneth S. Korach, Wayne Bocchini, Richard Santen. (2010). Effects of estrogen on breast cancer development: role of estrogen receptor independent mechanisms: *Int J Cancer.* 127(8): 1748–1757. <https://doi.org/10.1002/ijc.25207>.
- Weng M-T, Yu-T, Ping-ya W, chien-W. (2019). Microbiota and gastro-intestinal cancer. *118(1).* <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.01.002>.
- Wingo, P. A., Cardinez, C. J., Landis, S. H., Greenlee, R. T., Ries, L. A., Anderson, R. N., & Thun, M. J. (2003). Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930–1998. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 97(S12), 3133-3275.
- Wong, S. H., Kwong, T. N., Wu, C.-Y., & Yu, J. (2019). *Clinical applications of gut microbiota in cancer biology*. Paper presented at the Seminars in cancer biology.

**Y**

Youlten, DR, Cramb, SM, Dunn, NA, Muller, JM, Pyke, CM et Baade, PD (2012). L'épidémiologie descriptive du cancer du sein chez la femme : une comparaison internationale du dépistage, de l'incidence, de la survie et de la mortalité. *Épidémiologie du cancer*, 36 (3),237-248.

**Z**

Zhao-HuaShen, Chang-X Z, Yong-S Q, Zhen-Y Y, Shuai W, Wei-Wei L, Bei T, and Xiao-Yan W.(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.

ZhengJ,Meng J, Zhao S,SinghR,Song W. (2008). Campylobacter-induced interleukin-8secretion in polarized human intestinal epithelial cells requires Campylobacter-secreted cytolethal distending toxin- and TOLL-LIKE receptor-mediated activation of NF-kappaB. *infect Immun*76(10):4498-4508.<https://doi.org/10.1128/IAI.01317-07>.

Zhu .J,Lio,M .,Yao,Z ,Liang ,Wi :Li,Q ;Li u,J ;yang,H ;Ji,YWei,W ;Tan,Aet al. (2018). Breast cancer in postmenopausalwomanisassociatedwith an alteredgutmetagenome *Microbiome* 6.136. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0515-3>.

Zhuang H., Cheng L., Wang Y., Zhang Y. K., Zhao M. F., Liang G. D., et al. (2019). Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:112. [10.3389/fcimb.2019.00112](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00112)

Zielinski, M. R., & Krueger, J. M. (2012). Inflammation and sleep *Therapy in sleep medicine* (pp. 607-616): Elsevier.

Zouiten-Mekki, L., Serghini, M., Fekih, M., Kallel, L., Matri, S., Mustapha, N. B., Boubaker, J., & Filali, A. (2013). Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*, 29(12), 1145-1150.



# ANNEXES



**Annexe 02 :**

**Formulaire de consentement écrit et éclairé des patient(e)s**

A lire attentivement avant de le signer

Ne pas hésiter à poser des questions si certains aspects semblent peu clairs ou si des précisions supplémentaires semblent nécessaires

Consentement établi en deux exemplaires dont un exemplaire à remettre à l'intéressé(e)

**Intitulé du projet de recherche :** Diversité bactérienne intestinale chez les patients atteints de cancer

**Lieu de réalisation :** Laboratoire de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Science de la Terre, Université de BOUIRA

**Médecin investigateur :**

**Patient(e) :**

**Date de naissance :**

**Origine géographique :**

**Sexe :**

**Invitation à participer :** je déclare être informé(e), oralement et par écrit, de la manière la plus simple qui soit et dans la langue ou le dialecte que je maîtrise le mieux par le médecin investigateur, des objectifs et du déroulement de l'étude concernant « ajouter l'intitulé de votre projet »; des effets présumés, des avantages et des inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels.

Je certifie avoir lu et compris l'information orale et écrite qui m'a été remise sur cette étude.

J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées sur ma participation à cette étude. Je conserve l'information écrite et reçois une copie de la présente déclaration de consentement.

J'ai été informé(e) de la possibilité de poursuivre tous traitements antérieurs.

J'ai été informé(e) du caractère facultatif des analyses médicales prévues dans l'étude, que je peux accepter ou refuser sans aucune conséquence sur mon traitement et mon suivi.

**Bienfaits :** J'ai compris que ma participation à cette étude permettra l'avancement de la recherche et du savoir.

## **Attestation du médecin investigateur**

En tant qu'investigateur principal, je m'engage à mener cette étude selon les dispositions éthiques et déontologiques, à protéger l'intégrité physique, psychologique et sociale des personnes (de la personne) tout au long de la recherche.

J'atteste par ma signature, avoir expliqué à cette personne la nature, l'importance et la portée de cette étude.

Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec cette étude.

Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation de l'étude, d'informations susceptibles d'influer sur le consentement de la personne à participer à l'étude, je m'engage à l'en informer immédiatement.

**Lieu et date :**

**Signature du médecin investigateur**

## Résumé

De nombreuses maladies résulteraient non pas de l'agression de microorganismes pathogènes, mais d'une rupture de l'équilibre de la population bactérienne présente dans l'intestin « dysbiose ». Parmi ces maladies on citera le cancer. Note étude a pour objectif de comparer les résultats des autres recherches relatifs étudiant la composition et de la diversité intestinale des personnes sains et des patients atteints de différent cancer. Dans le but de comprendre le rôle des microorganismes dans cette pathologie. Des approches métagénomiques sont actuellement utilisées pour déchiffrer le génome du microbiote (microbiome) ainsi que d'analyser les effets du microbiote sur l'hôte. D'après les résultats des travaux récents sur la diversité microbienne par rapport aux individus en bonne santé et les selles des patients atteints de cancer, une abondance des espèces pathogènes opportunistes et une réduction des espèces bénéfiques est observée. Ces résultats montrent une altération du microbiote intestinal varient selon le site du cancer. De plus des nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent être développé et utilisé pour le traitement. La stratégie métagénomique apportée une meilleure compréhension de la biodiversité bactérienne des microbiotes humains, du rôle de ces microbes et de leur impacte sue l'état de santé des patients (Cancer par exemple).

**Les mots clés :** Microbiote, cancer, dysbiose, biodiversité, métagénomique.

### المخلص

يقال أن العديد من الأمراض لا تنتج عن هجوم الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض، ولكن من اختلال توازن البكتيريا الموجودة في الأمعاء « dysbiose ». من بين هذه الأمراض يمكن أن نذكر السرطان. تهدف دراستنا إلى مقارنة نتائج الأبحاث الأخرى المتعلقة بتكوين وتنوع أمعاء الأشخاص الأصحاء والمرضى المصابين بأنواع مختلفة من السرطان من أجل فهم دور الكائنات الحية الدقيقة في هذه الحالة المرضية. تُستخدم حاليًا مناهج « Metagenomic » لفك تشفير جينوم الأحياء المجهرية (الميكروبيوم) وكذلك لتحليل تأثيرات الكائنات الحية الدقيقة على الجسم. بناءً على نتائج العمل الأخير حول التنوع الميكروبي فيما يتعلق بالأفراد الأصحاء وبرز مرضى السرطان، لوحظ وجود وفرة من مسببات الأمراض الانتهازية وانخفاض في الأنواع المفيدة. تظهر هذه النتائج تغييراً في ميكروبيوت الأمعاء يختلف باختلاف موقع السرطان. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تطوير استراتيجيات علاجية جديدة واستخدامها في العلاج. توفر استراتيجية الميتاجينوميكيات فهماً أفضل للتنوع البيولوجي البكتيري للميكروبات البشرية، ودور هذه الميكروبات وتأثيرها على الحالة الصحية للمرضى (السرطان على سبيل المثال).

**الكلمات المفتاحية:** المكروبات المعوية، إختلال توازن البكتيريا، السرطان، تنوع،

### Abstract

Many diseases would result not from the aggression of pathogenic microorganisms, but from a breakdown in the balance of the bacterial population in the "dysbiosis" gut. Among these diseases is cancer. The purpose of this study is to compare the results of other student-related research on the composition and intestinal diversity of healthy people and patients with different cancer, with the aim of understanding the role of microorganisms in this pathology. Metagenomic approaches are being used to decipher the genome of the microbiota (microbiome) and to analyze the effects of the microbiota on the host. Based on recent research on microbial diversity in healthy individuals and stools in cancer patients, there is an abundance of opportunistic pathogens and a reduction in beneficial species. These results show an alteration in the intestinal microbiota depending on the site of cancer. In addition, new therapeutic strategies can be developed and used for treatment. The metagenomics strategy provides a better understanding of the bacterial biodiversity of human microbiota, the role of these microbes and their impact on the health of patients (e.g., Cancer).

**Keywords:** Microbiota, cancer, dysbiosis, biodiversity, metagenomics