

MINISTERE 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/2020

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

**Domaine : SNV**      **Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Microbiologie Appliquée**

**Présenté par :**

***MALAOUI Tassadit & SAIFI Fadhila***

***Thème***

Le microbiote intestinal chez les femmes atteintes du  
cancer du sein

**Soutenu le: 13 / 07 / 2021**

**Devant le jury composé de :**

<b><i>Nom et Prénom</i></b>	<b><i>Grade</i></b>		
<i>Mme DJOUAHRA Djamila</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme YOUSFI Massilia</i>	<i>MAB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme SAIT Sabrina</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

**Année Universitaire : 2020/2021**

## *Remerciement*

*Tout d'abord, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la santé et la volonté pour continuer et achever ce modeste travail.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à notre promotrice Mme YOUSEFI Massilia, pour avoir accepté et assumé la responsabilité de nous encadrer, nous orienter et aussi pour l'effort fournis, pour ses encouragements constants, ses précieux conseils, son soutien et surtout pour sa qualité humaine, sa disponibilité, tout au long de la réalisation de ce travail ainsi pour la confiance qu'elle nous a accordé.*

*Nos chaleureux remerciements vont aux Mme. SAIT-DIB Sabrina et Mme. DJOUAHRA Djamila pour l'honneur d'accepter de juger notre travail.*

*Nos vifs remerciements à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation durant tous ces années d'études ainsi que les microbiologistes de la promotion 2020.*

*Merci à tous...*



## *Dédicace*

*A mes très chers parents, ma chère maman qui a été auprès de moi depuis ma naissance et elle est toujours, Mon chère Papa qui à sacrifier tout pour que ses enfants ne manquent de rien et les voir tous comme il a souhaité.*

*A mes chers frères AKLI et SALIH et mes adorable sœurs, BIHA, FAZIA et ma petite HOURIA pour l'amour, le respect et le courage qu'ils m'ont toujours octroyés*

*A notre promotrice YOUSEFI Massilia pour leurs énormes efforts.*

*A ma chère TASSADIT, avec laquelle j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie, que notre amitié soit éternelle.*

*A tous mes amis et ma famille*

*FADHILA*



## *Dédicace*

*A mon père affectueux, A ma très chère mère.*

*Aucune dédicace ne saura exprimer mes sentiments, que Dieu le tout puissant vous  
préserve e vous procure la santé et une longue vie.*

*A mon marie RIDHA pour son amour et son aide. « Mon meilleur ». Que le bon  
dieu tu inspires la foi, la santé et une languevie*

*A ma chère sœur YASSMINA et mon ange MAISSA et mon unique frère  
YOUNES que j'aime tant.*

*A notre promotrice YOUSEFI Massilia pour sa présence et ses conseils.*

*A ma sœur Fadhila que j'aime pour son soutien moral, sa patience et sa  
compréhension tout au long de ce projet*

*Une spéciale dédicace à mes tous merveilleux amis*

*Sara, Meriem, Widad, Assia et Wissem*

*Tassadit*



# Table de matière

---

Table de matière	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction .....	01
<b>Chapitre I : Microbiote intestinale chez l'humain</b>	
I.1. Définition et généralité.....	03
I.1.1. Microbiote humaine.....	03
I.1.2. Microbiome.....	03
I.2. Les différents microbiote du corps humain.....	03
I.2.1. Microbiote cutanée .....	03
I.2.2. Microbiote buccal.....	04
I.2.3. Microbiote pulmonaire.....	04
I.2.4. Microbiote vaginale.....	04
I.2.5. Microbiote intestinal .....	04
I.3. Microbiote intestinal .....	04
I.3.1. La Composition et la diversité de microbiote.....	05
I.3.2. Répartition topographique de la flore intestinale de l'homme adulte.....	07
I.3.3. Evolution de microbiote intestinal avec l'Age.....	07
I.3.3. 1. Développement normal de la flore intestinale .....	10
I.3.3. 2. Facteurs majeurs influençant le microbiote intestinal.....	12
I.3.4. Les fonctions de microbiote intestinal.....	13
I.3.4.1. Fonction digestive .....	13
I.3.4. 2. Fonction protectrice .....	14
I.3.4. 3. Fonction métabolique .....	16
I.3.4. 4. Fonction immunitaire .....	19
<b>Chapitre II : Le cancer</b>	
II.1. Généralité sur le cancer.....	22
II. 2. Prévalence de cancer.....	23
II. 2.1. Dans le monde .....	23
II. 2.2. En Algérie .....	23
II. 3. Le cancer du sein.....	25
II. 3. 1. Rappels anatomiques.....	25

## Table de matière

---

II. 3.2. Les facteurs de risque .....	26
II. 3.3. Physiopathologie du cancer du sein.....	28
II. 4. Diagnostic de cancer du sein.....	29
II.4.1. Examen clinique.....	29
II.4.2.Imagerie.....	30
II.4.3.Diagnostic histologique.....	31
II.4.4.Diagnostic anatomopathologique .....	33
II. 5. Traitement .....	34
II.5.1. La chirurgie .....	34
II.5. 3.Chimiothérapie .....	35
II.5.4.Radiothérapie .....	35
<b>Chapitre III : Dysbiose et désordres inflammatoires intestinaux</b>	
III.1. Dysbiose .....	37
III.2. 1. Œstrogènes et microbiote intestinales .....	37
III.2. 2. Microbiote et obésité .....	38
III.3. Le microbiote intestinal chez les patientes atteinte de cancer du sein .....	39
III.4. Méthode d'étude du microbiote intestinal.....	39
III.4.1. Population d'étude .....	40
III.4.2. L'échantillonnage .....	40
III.4.3. Examen macroscopique .....	40
III.4.4. Examen microscopique .....	42
III.5. Mise en culture des cellules du microbiote intestinal .....	43
III .5.1. Préparation de la solution mère et la série des dilutions .....	43
III .5.2. Ensemencement et dénombrement .....	43
III.5.3. Isolement et purification .....	43
III. 6. Autre technique .....	44
III. 7. Discussion générales .....	47
Conclusion	
Référence bibliographique	
Résumé	

*LISTE DES  
FIGURES*

## *Liste des figures*

<b>Figure 01</b>	Les différents microbiote du corps.....	<b>05</b>
<b>Figure 02</b>	arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal.....	<b>06</b>
<b>Figure 03</b>	Les espèces bactériennes appartiennent à différents phylum.....	<b>07</b>
<b>Figure 04</b>	Répartition topographique de la flore intestinale de l'homme adulte.....	<b>09</b>
<b>Figure 05</b>	Variation de microbiote intestinal avec l'Age.....	<b>12</b>
<b>Figure 06</b>	Organisation schématique de la barrière intestinal.....	<b>15</b>
<b>Figure 07</b>	Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique.....	<b>17</b>
<b>Figure 08</b>	Défenses immunes mises en place contre les bactéries commensales.....	<b>21</b>
<b>Figure 09</b>	La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse.....	<b>22</b>
<b>Figure 10</b>	Projections de l'incidence du cancer en Algérie.....	<b>24</b>
<b>Figure 11</b>	Structure du sein.....	<b>25</b>
<b>Figure 12</b>	les facteurs de risque nutritionnels.....	<b>27</b>
<b>Figure 13</b>	Etapas de la cancérogénèse.....	<b>28</b>
<b>Figure 14</b>	La biopsie.....	<b>32</b>
<b>Figure 15</b>	La macrobiopsie.....	<b>33</b>
<b>Figure 16</b>	Tumorectomie et mastectomie.....	<b>35</b>
<b>Figure 17</b>	Implication du microbiote intestinal dans le métabolisme des œstrogènes.	<b>38</b>
<b>Figure 18</b>	Les différents milieux de culture .....	<b>44</b>
<b>Figure 19</b>	La galerie API 20 E .....	<b>45</b>



*LISTE DES  
TABLEAUX*

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 01</b>	Synthèse vitaminique du microbiote.....	<b>19</b>
<b>Tableau 02</b>	Tableau explicatif des différents niveaux de risque de carcinome.....	<b>30</b>
<b>Tableau 03</b>	Les différents couleurs des selles .....	<b>41</b>

*LISTE DES  
ABBREVIATIONS*

## *Liste des abréviations*

AA	Acide Aminée
ADN	Acide désoxyribonucléique
ACR	American College of Radiologie
AGCC	Acides gras à chaînes courtes
API	Appareils et procédés d'identification
ATP	Acide adénosine-tri phosphorique
Bi- RADS	Breast Imaging Reporting And Data System
CMH	Concentration Minimale Inhibitrice
GALT	Gut-association lymphoïde tissu
IgA	Immoglobine A
IGF	Insulin-like growth factor
H <sub>2</sub>	Hydrogène
INCa	Institut national de cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LPS	Lipopolysaccharide
MALT	Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MI	Microbiote intestinal
MIF	Merthiolate- iode Formol
MO	Microorganisme
Na Cl	Chlorure de Sodium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern
pH	Potentiel Hydrogène
PRR	Pattern Recognition Receptor
RCP	Réunion de concertation pluri disciplinaire
TLR	Toll-like receptor
UFC	Unité Formant Colonie

# *INTRODUCTION*

## Introduction

---

Historiquement, les microorganismes étaient vus comme des éléments étrangers responsables des maladies lorsqu'ils colonisaient le corps humain. Avec les progrès de la recherche, les scientifiques ont montré que non seulement tous les microorganismes ne sont pas des pathogènes mais qu'en plus notre propre corps coexiste en permanence avec bon nombre d'entre eux (**Frayssinhes, 2017**). Les chercheurs ont trouvé que notre organisme vit d'une façon symbiotique avec des milliards de bactéries, bien implantées à différents endroits du corps en formant de véritables écosystèmes (**Berg, 1996**). La compréhension de cette relation étroite est devenue un véritable axe de recherche ainsi cet ensemble de microorganismes anciennement appelé flore, est dorénavant appelé microbiote et sont diversifié à différents microbiote tels que la flore cutanée, la flore buccale, la flore vaginal et la flore intestinale (**Fabiani, 2019**).

La flore intestinale prend également le nom de microbiote intestinal qui est composé de cent mille milliards de bactéries est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière du corps humain et sont impliquées dans diverses fonctions bénéfiques à l'hôte, telles que le métabolisme des nutriments ainsi que des composés non-nutritifs, le développement du système immunitaire et la protection contre les agents pathogènes envahissants (**Burcelin et al., 2016**).

Cependant, cette communauté commensale existe dans un équilibre subtil et délicat. Ainsi, tout déséquilibre peut être à l'origine de la dysbiose intestinale, contribuant à l'étiologie de nombreuses pathologies, y compris la carcinogenèse comme l'état de cancer du sein qui est la pathologie cancéreuse la plus fréquente chez la femme (**Coppé, 2018**).

A ce jour, peu d'études ont été menées afin d'établir l'association entre le microbiote intestinal et le cancer du sein. Des données provenant d'approches précliniques *in vivo* ont rapporté des changements dans la communauté microbienne, associés à la tumorigenèse mammaire et concernant les modifications de la composition du microbiote intestinal ont été également mises en évidence chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. D'après plusieurs recherches scientifiques, ils ont distingué que différents mécanismes reliant microbiote et le cancer du sein sont avancés, impliquant le rôle du microbiote dans le développement de l'obésité, implication dans le métabolisme des estrogènes et des phytoestrogènes (**Rolland, 2018**).

## **Introduction**

---

Notre travail consiste à étudier la flore intestinale chez les patientes atteintes de cancer du sein, alors nous l'avons réparti en quatre chapitres comme suit :

Un premier chapitre est consacré aux généralités sur le microbiote intestinal chez l'humain, tandis que le deuxième est dédié à l'étude de cancer puis un troisième chapitre qui parle de dysbiose et leurs désordres inflammatoires intestinaux et un quatrième dans lequel on a abordé les méthodes d'étude du microbiote intestinal.

*CHAPITRE I*  
*MICROBIOTE*  
*INTESTINALE CHEZ*  
*L'HUMAIN*



## **I.1. Définition et généralité**

Les termes « microbiome » et « microbiote » définissent deux concepts très proches et sont souvent utilisés de façon interchangeable pour désigner l'ensemble des populations microbiennes habitant une niche écologique donnée (**Fillerona, 2015**). Par contre, le concept de microbiome désigne les tissus hôtes et les populations microbiennes alors que le concept de microbiote ne prend en compte que les populations microbiennes elles-mêmes (**Whiteside et al., 2015**).

### **I.1.1. Microbiote humaine**

Le terme microbiote humaine est une nouvelle dénomination de la microflore provient du grec ancien μικρός (mikros, « petit ») et βίωτος, (bíotos, « vie ») (**Doré, 2017**). Il s'agit de la population de micro-organismes (Bactéries, Archées, Champignons, Protozoaires mais aussi Virus) vivant sur et dans le corps humain contenant un génome qui se dénomme microbiome (**Fabiani, 2019**).

Ce microbiote est ainsi un écosystème complexe, ouvert au monde extérieur, notamment aux nombreux microorganismes exogènes, et en interaction constante avec notre organisme (**Sommer, 2013**). Actuellement reconnu comme un acteur essentiel de la santé et de la physiologie de son hôte (**Kostic et al., 2014**).

### **I.1.2. Microbiome**

Le terme et la définition de "microbiome" désigne le matériel génétique de tous les microbes, bactéries, champignons, protozoaires et virus qui vivent et à l'intérieur du corps humain ont été inventés par Joshua Lederberg, qui a fait valoir que les MO vivant dans le corps humain doivent être inclus dans le cadre du génome humain en raison de leur influence sur la physiologie humaine (**Gill, 2006**).

## **I.2. Les différents microbiotes du corps humain**

Les microbiotes diffèrent selon les surfaces colonisées : on distingue ainsi le microbiote cutané, le microbiote vaginal, le microbiote respiratoire, le microbiote buccal et le microbiote intestinal (**Wein, 2015**).

### **I.2.1. Microbiote cutanée**

Le microbiote cutané est la partie externe du microbiote de l'organisme humain. Il est bien souvent caractérisé de « second génome » car les micro-organismes le composant dépassent bien largement l'hôte en masse génomique. Il est aussi souvent appelé « flore cutanée » (**Nutrium, 2011**).

**I.2.2. Microbiote buccal**

Les microbiotes buccaux sont tous des MO présents dans la cavité buccale, ces micro-organismes sont principalement des bactéries d'environ 700 espèces (**Hamdi, 2018**). Il existe également des virus, des champignons des parasites et des archées. Cet écosystème microbien complexe et diversifié, bien qu'il joue un rôle important dans la promotion et le maintien de la santé bucco-dentaire mais son rôle est majeur aussi dans le développement des maladies car ces dernières sont liées à des modifications qualitatives et/ou quantitatives des microbiotes (dysbiose) (**Wang *et al.*, 2015**).

**I.2.3. Microbiote pulmonaire**

Le microbiote pulmonaire est l'ensemble de micro-organismes vivant dans un environnement spécifique, installé dans les voies respiratoires est essentielle pour appréhender la complexité des interactions entre les microorganismes qui le composent ainsi qu'entre ces micro-organismes et l'hôte (**Youenn, 2014**).

**1.2.4. Microbiote vaginale**

Le microbiote vaginal ou la flore vaginale est le nom donné à l'ensemble des micro-organismes qui se trouvent dans le vagin, ils permettent de limiter les infections en créant une compétition avec les germes pathogènes (**Al Kassa, 2014**).

Généralement il possède de plus de 200 espèces bactériennes, prédominée par les lactobacilles qui acidifient le vagin. Cette flore est normalement très stable mais un changement de la composition peut être associé un vaginose (**Jeane, 2019**)

**I.2.5. Microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal est l'ensemble des MO qui vivent dans le tube digestif et le nombre de bactéries qui composent est renferme jusqu'à à  $10^{14}$  soit environ 2 kg du poids total d'un adulte (**Corthier et Doré, 2010**). Le système digestif en raison de sa muqueuse, représente la plus grande surface du corps en contact avec l'environnement (**Landman et Quévrain, 2016**). Ainsi, les microorganismes constituent un écosystème complexe ouvert sur le monde extérieur, en particulier à de nombreux microorganismes exogènes et en interaction continue avec l'organisme et en interaction constante avec notre organisme (**Yang, 2020**). Le microbiote, c'est un ensemble de cellules microbiennes dix fois plus nombreuses que les cellules hôtes et aux quelles s'intéressent de nombreux chercheurs (**Frédéric, 2010**).

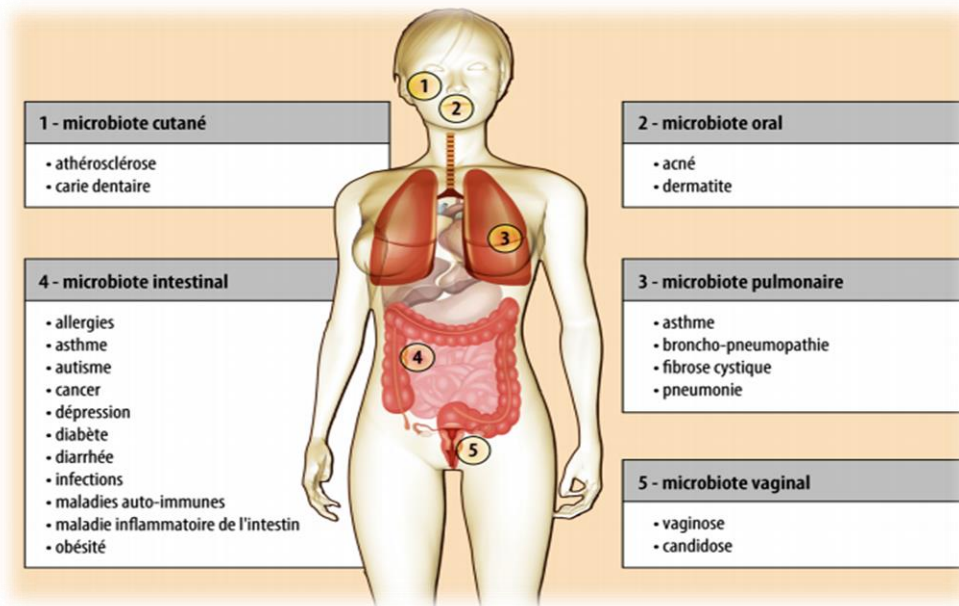
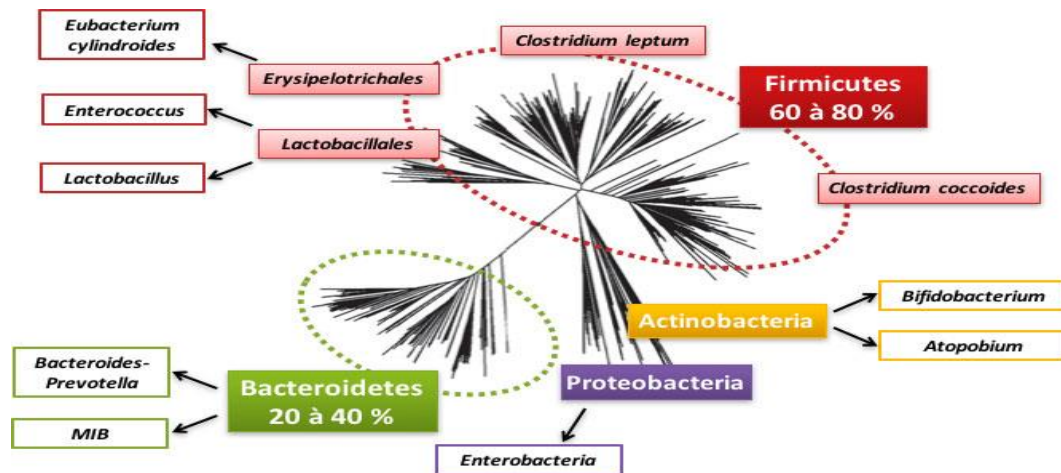


Figure 01 : Les différents microbiotes du corps (Hamdi, 2018).

### I.3. Microbiote intestinal

#### I.3.1. La Composition et la diversité du microbiote

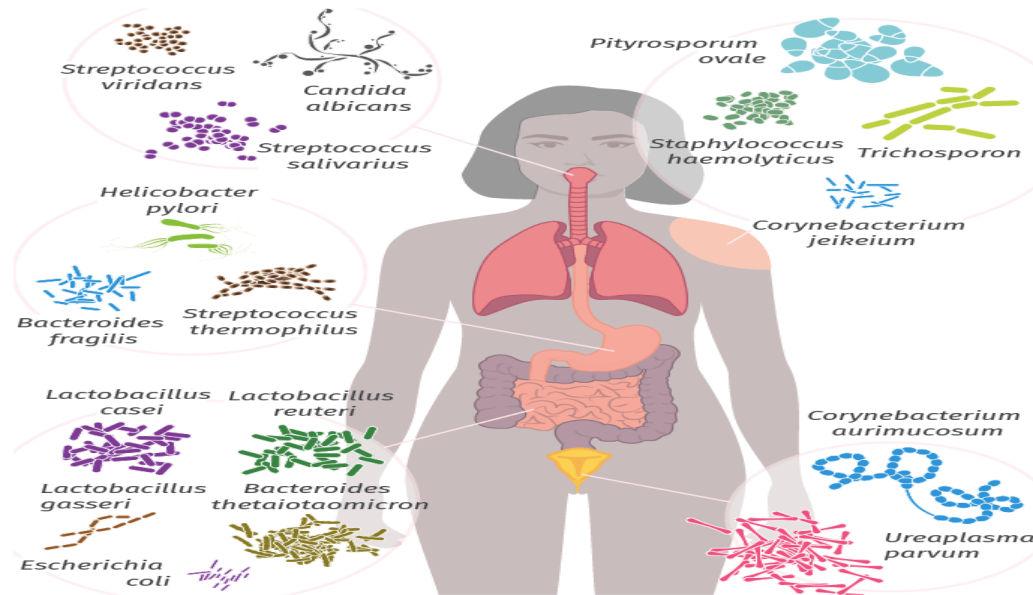
La composition en MO et la diversité du microbiote apparaissent de plus en plus comme un marqueur fiable de l'évolution de l'organisme dans son environnement (Descoins, 2012) mais aussi de la santé et de son altération, et comme on a dit précédemment le microbiote est désigné comme l'ensemble des MO non pathogènes pour l'organisme et le corps humain renferme plusieurs microbiotes (buccal, vaginal, intestinal, cutané) mais la flore intestinale en représente la niche écologique principale (Cotillard, *et al.*, 2013). Le microbiote intestinal apparaît relativement stable et forme un noyau commun, qui se décline en quatre phyla bactériens majeurs : Les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes*, les *Actinobacteria* et les *Proteobacteria* (Jaglin, 2013).



**Figure 02 :** arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal (Hamdi, 2018).

- ✚ **Phylum des Firmicutes :** sont des bactéries à Gram positif. Comprenant tout d'abord le groupe dit « *Eubacterium rectale* » « *Clostridium coccoides* » qui est souvent le plus important (14 à 31 % des bactéries totales en moyenne. Ce phylum contient trois classes : les *Clostridia*, les *Mollicutes* et les *Bacilli*. Il s'agit du phylum le plus représenté dans le microbiote intestinal (Whiteside *et al.*, 2015).
- ✚ **Phylum des Bactéroïdètes :** est le deuxième phylum le plus représenté dans le microbiote intestinal. Il regroupe trois grandes classes : *Bacteroidia*, *Flavobacteria* et *sphingobacteria*. Ils sont toujours présents et partagent la dominance avec les groupes précédents (9 à 42 % des bactéries totales suivant les études) (Arumugam *et al.*, 2011).
- ✚ **Phylum des Actinobacteria :** Ce phylum contient six classes, la plus représentée dans le microbiote intestinal est celle des Actinobacteria avec notamment la famille des *Bifidobactériacées* (Fabiani, 2019). Il est moins systématiquement détecté en dominance, mais il représente en moyenne quelques pour cents des bactéries totales. On y trouve les bifidobactéries (0,7 à 10 %) et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium* (0,3 à 3,7 % en moyenne). Les entérobactéries sont plus rarement observées dans le microbiote fécal dominant (en moyenne 0,4 à 1 %), de même que les *lactobacilles* et *streptocoques* (2 %) (Arumugam *et al.*, 2011).
- ✚ **Phylum des Proteobacteria :** La famille la plus représentée au niveau du microbiote est celle des *Entérobactériacées*. Ce sont des bactéries à Gram négatif, de très nombreux genres appartiennent à cette famille. Les espèces que l'on retrouve au niveau du microbiote sont *Proteus mirabilis*, *Providencia Spp*, l'espèce la plus connue est *Escherichia coli* (Frayssinhes, 2017). Cette dernière est commensale mais peut être

impliquée dans de nombreuses infections. *Helicobacter pylori* est également une espèce commensale mais est également responsable de colites pseudomembraneuses (Wein, 2015).



**Figure 03** : Les espèces bactériennes appartiennent à différents phylum (Fillerona, 2015).

### I.3.2. Répartition topographique de la flore intestinale de l'homme adulte.

Bien que la totalité du tractus digestif héberge des microorganismes, ils ne sont pas répartis de façon homogène. Les conditions écologiques diffèrent dans de nombreux endroits du tube digestif qui constituent autant de niches écologiques spécifiques (Hara *et al.*, 2013). Ainsi, la composition du microbiote varie tout au long du tube digestif, mais aussi transversalement entre lumière et muqueuse intestinales (Landman et Quévrain, 2016). La distribution spatiale du microbiote intestinal en fonction du site digestif est très complexe à étudier mais les méthodes classiques de culture ont montré que la flore bactérienne se densifie de l'intestin grêle à motricité importante au côlon à motricité réduite. (Rambaud *et al.*, 2004).

En générale, la distribution de la flore intestinale dépend essentiellement du pH et du gradient d'oxygène (Hara *et al.*, 2013). Un gradient croissant du nombre des espèces est observé de l'estomac vers le côlon. Le pH très bas dans l'estomac (pH=2) augmente progressivement jusqu'au voisinage d'un pH 7-8 dans le côlon distal. Ce gradient est créé par les cellules de notre organisme, via la sécrétion d'acide gastrique, mais également via le métabolisme de la flore elle-même (Landman et Quévrain, 2016).

### I.3.2.1. Distribution longitudinale

La densité et la composition du microbiote varient selon les segments du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal (**Ouwehand et al., 2003**).

#### ❖ Au niveau de l'estomac

L'estomac héberge très peu de bactéries résidentes ( $< 10^3$ UFC/g) composées d'espèces des genres *Lactobacillus* et *Enterococcus* ainsi que des levures. La flore est quasi inexistante en raison l'acidité du milieu (de pH bas autour de 2). (**Ouwehand et al., 2003**).

#### ❖ Au niveau de l'intestin grêle

Au niveau des premiers segments de l'intestin grêle, jéjunum et duodénum le pH redevient progressivement neutre donc il s'agit d'espèces aéro-anaérobies facultatives appartenant principalement aux genres *Streptococcus*, *Lactobacillus* et à la famille Enterobacteriaceae (**Rambaud et al., 2004**).

Le microbiote de l'iléon est plus important, atteignant  $10^5$  à  $10^7$  bactéries par gramme de contenu et il est composé essentiellement de bactéries aérobies strictes du genre *Bacteroides* associées à des flores anaérobies facultatives (**Landman et Quévrain, 2016**). Le microbiote à ce niveau du tube digestif n'assurerait pas de fonctions majeures en dehors de situations pathologiques. (**Rambaud et al., 2004**).

#### ❖ Au niveau du côlon

Le côlon est le segment le plus riche en bactéries. Les taux atteignent  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de contenu. Dans le côlon, le transi très fortement ralenti et associé à un très bas potentiel d'oxydoréduction, est à l'origine de l'augmentation importante de la population bactérienne anaérobie (**Dethlefsen et al., 2006**).

Le côlon, où la compétition pour l'espace et les nutriments contribue à maintenir l'intégralité de la microflore, est la seule zone colonisée de façon permanente par une flore résidente (**Rambaud et al., 2004**).

#### ❖ Au niveau de fèces

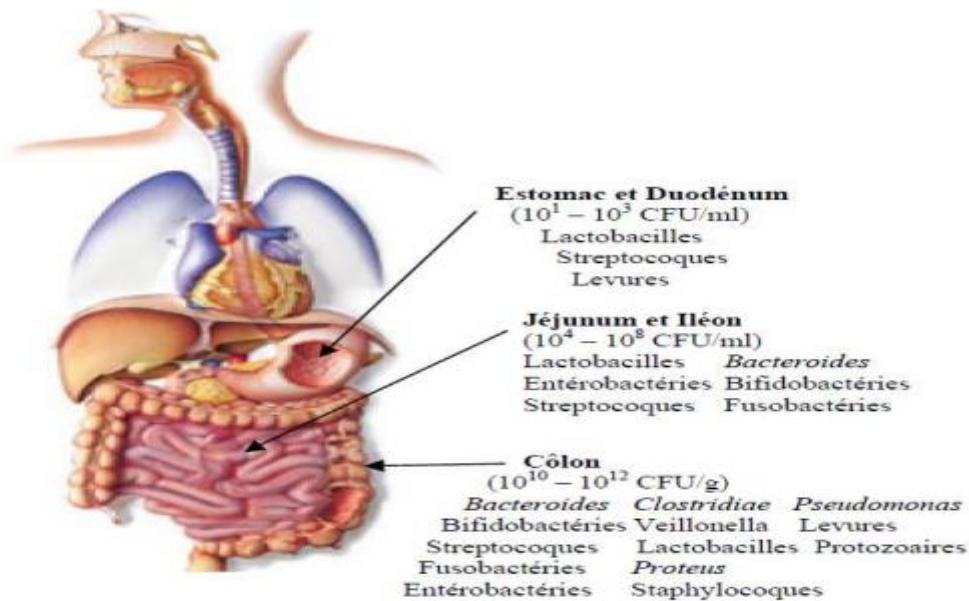
La flore fécale a été la plus étudiée et contient  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de fèces. Quarante pour cent du poids des selles correspond à des micro-organismes (**Rambaud et al., 2004**).

### I.3.2. 2. Distribution transversale

Le microbiote intestinal varie également transversalement entre la lumière et la tunique interne de l'intestin. Les bactéries peuvent en effet être associées à la couche de mucus sécrété par les cellules épithéliales ou adhérer à la muqueuse (**Dethlefsen et al., 2006**).

Elles peuvent aussi être localisées au niveau de la lumière intestinale sous forme libre ou fixées aux particules alimentaires. (Doré *et al.*, 2017).

Plusieurs études ont montré que la communauté microbienne qui colonise la couche de mucus était stable dans le temps et remarquablement similaire de l'iléon au rectum pour un individu donné (Doré *et al.*, 2017).



**Figure 04** : Répartition topographique de la flore intestinale de l'homme adulte.  
(Doré *et al.*, 2017).

### I.3.3. Evolution de microbiote intestinal avec l'Age

#### I.3.3. 1. Développement normal de la flore intestinale

Lorsque la naissance se passe de façon naturelle, le profil de colonisation bactérienne intestinale du nouveau-né est assez stéréotypé. On peut le diviser en 4 phases durant la première année chez l'enfant allaité. Au-delà, le profil bactérien de la flore intestinale se rapproche de celui de l'adulte avec  $10^{10-11}$  Unités formant colonies (UFC) par gramme de contenu colique (Hoffmann *et al.*, 2013).

##### Phase 1

L'acquisition du microbiote intestinal se fait à la naissance, lorsque les membranes fœtales se rompent. Les bactéries vont alors coloniser rapidement et de façon importante le

tube digestif du nourrisson (Caricilli et Saad, 2013). Ceci s'explique par l'immaturation du système immunitaire du nouveau-né qui rend le tube digestif permissif à l'implantation des bactéries et on trouve les premières bactéries qui s'installent sont des germes anaérobies facultatifs, notamment des *streptocoques*, des *entérobactéries* et des *staphylocoques* (Bjoeksten *et al.*, 1999).

Donc à ce stade on trouve peu de germes anaérobies stricts. La flore vaginale et surtout fécal de la mère est le déterminant essentiel de la nature des germes rencontrés. Cette première phase est indépendante du type d'alimentation de l'enfant, mais certains éléments, comme une antibiothérapie maternelle, peuvent l'influencer. (Bjoeksten *et al.*, 1999)..

#### Phase 2

Dans les jours qui suivent la concentration des germes anaérobies stricts (*bifidobactéries* et *lactobacilles*) augmente rapidement jusqu'à avoisiner  $10^9$  UFC/ml au dixième jour. Par ailleurs, le profil bactérien se diversifie avec augmentation en nombre d'*Escherichia coli*, *Bacteroides* spp mais le groupe des *staphylocoques* diminue parallèlement (Langhendries *et al.*, 2006).

Cette deuxième phase est clairement influencée par l'alimentation dès la fin de la première semaine mais surtout à 1 mois de vie, les enfants nourris exclusivement au sein ont un contenu intestinal nettement plus riche en bactéries anaérobies strictes notamment en *bifidobactéries* et dans une moindre mesure, en *lactobacilles* (Bjoeksten *et al.*, 1999).

#### Phase 3

La troisième phase démarre avec le début de la diversification alimentaire. Les différences entre l'enfant nourri au sein et celui nourri au lait artificiel s'estompent. Les entérobactéries augmentent en nombre de même que les *streptocoques* et les *Clostridia* (Langhendries *et al.*, 2006). La flore anaérobie stricte plus diversifiée augmente également durant cette phase au profit de variétés microbiennes très spécifiques du côlon (*Fusobacterium*, *Eubacterium*, etc.) (Goulet, 2009).

#### Phase 4

Cette quatrième phase est marquée par la très grande augmentation de la flore anaérobie stricte dans la partie distale du côlon et on trouve que la composition de la flore intestinale se rapproche de celle de l'adulte à la fin de la première année (Bjoeksten *et al.*, 1999).

Différences peuvent persister entre enfant et adulte si la flore intestinale d'enfants provenant de régions éloignées montre des différences, cela tient probablement aux habitudes



alimentaires et à l'hygiène. Vers 2 ou 3 ans, le microbiote est considéré comme mature et est proche de celui du futur adulte (**Langhendries et al., 2006**). A cet âge-là, le rapport entre le nombre de bactéries anaérobies strictes et de bactéries aéro-anaérobies facultatives dans le côlon est très en faveur des bactéries anaérobies. La composition d'un MI mature sain fait preuve d'une grande stabilité au cours du temps, même si l'enfant pourra continuer à l'enrichir d'autres populations qui viendront compléter et affiner peu à peu le profil microbiologique jusqu'à l'âge adulte. Sa stabilité réside dans le phénomène dit de résilience, c'est-à-dire la possibilité de retour à un équilibre de composition après un événement perturbateur (**Langhendries et al., 2006**). Le MI sera néanmoins toujours très sensible aux modifications environnementales qu'elles soient physiologiques (croissance, diversification alimentaire...) ou pathologiques (affections digestives ou systémiques, prise de traitements antibiotiques) (**Bjoeksten et al., 1999**).

#### Après 70 ans

Par contre, en vieillissant, notre microbiote se modifie également ou on trouve une augmentation dans la présence des *clostridies*, des *entérobactéries* et des *entérocoques* mais également une diminution des *Bifidobacterium*. Mais dans l'ensemble, avec l'âge la diversité bactérienne de l'intestin a tendance à s'accroître (**Langhendries et al., 2006**).

En vieillissant, un certain nombre de modifications ont lieu. Ainsi, on a observé un moins grand nombre de bactéries anaérobies, de *Bifidobacteria* et de *Bacteroides* et une augmentation des *Clostridium* (**Bjoeksten et al., 1999**).

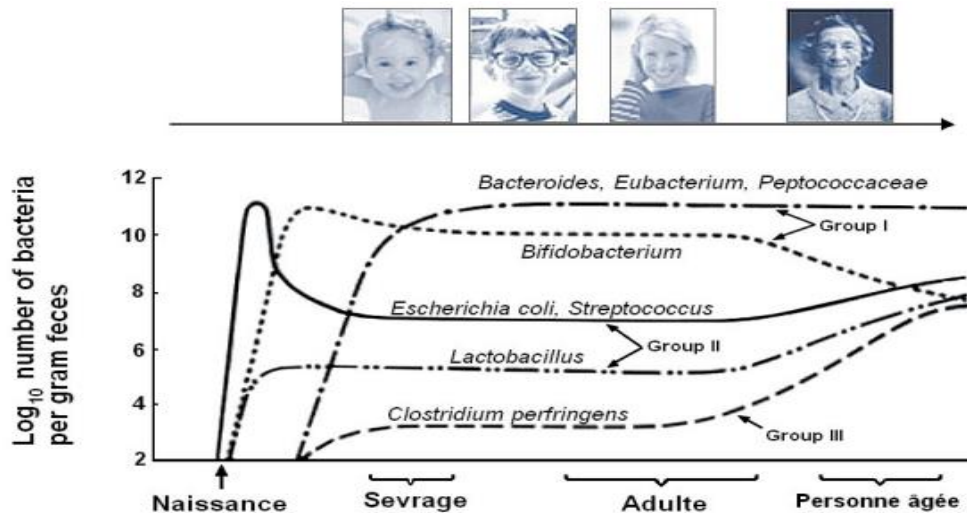


Figure 05 : Variation de microbiote intestinal avec l'Age (Goulet, 2009).

### I.3.3. 2. Facteurs majeurs influençant le microbiote intestinal

De nombreux facteurs influencent la composition de la flore et sa vitesse d'implantation (Goulet, 2009).

#### ✚ Le mode d'accouchement

Chez les enfants nés par césarienne, la contamination mère-enfant est réduite et l'exposition aux bactéries présentes dans l'environnement (air, personnel soignant, matériel) est plus importante. La cinétique d'implantation de leur flore est donc différente de celle des enfants nés par voie basse (Castanys-Muñoz *et al.*, 2016). On ne note aucune modification des espèces anaérobies facultatives (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques) qui sont toujours les premières colonisatrices. Le mais la colonisation par les bactéries anaérobies strictes est nettement retardée. Ce retard porte principalement sur les bactéries d'origine entérique appartenant aux genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, preuve indirecte supplémentaire que le microbiote maternel est un déterminant essentiel d'une colonisation digestive optimale du nouveau-né. (Goulet, 2009).

Il a été montré que le retard de colonisation était toujours significatif à un mois pour le genre *Bifidobacterium* et à six mois pour le genre *Bacteroides*. L'accouchement par césarienne est aussi associé à une plus forte colonisation des bactéries présentes dans l'environnement comme les *Clostridium* (Gibson *et al.*, 2015).

### ✚ La prématurité

Chez les enfants nés avant terme, on note un retard de colonisation important par rapport aux enfants nés à terme ainsi qu'une colonisation par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes en particulier les *Bifidobactéries* alors que la flore aérobie (Entérobactéries, Entérocoques, Staphylocoques) colonise assez rapidement le prématuré (**Westerbeek et al., 2006**).

### ✚ L'alimentation

Des études se sont intéressées à la différence de composition du microbiote intestinal de nourrissons nourris au lait maternel ou avec des préparations infantiles (**Bjoeksten et al., 1999**).

- **Lait maternel**

Les enfants nourris au sein présentent un microbiote riche en *Bifidobacterium* et *Lactobacilles* et une proportion moindre d'*Escherichia coli* et de *Clostridium difficile* par ce que le lait maternel, est très riche en lactose qui entraîne une forte production d'acide lactique grâce au métabolisme microbien. Les oligosaccharides (prébiotiques) du lait maternel sont également bifidogènes (**Frayssinhes, 2017**). Parmi les protéines la lactoferrine et la caséine-kappa jouent un rôle particulier. Cette dernière est une protéine soluble hautement glycolysée dont la fraction C-terminale, et surtout les produits de protéolyse, constituent des facteurs très bifidogènes. La haute teneur en hydrates de carbone est également importante, particulièrement par la présence de mono oligosaccharides, de galacto-oligosaccharides, de fructose et d'autres unités glucidiques plus complexes associées au lactose présent en grande concentration (**Harmsen et al., 2000**). C'est l'ensemble de ces facteurs, complémentaires, qui fait la force bifidogène du lait maternel. Sa haute concentration en lactose ainsi que sa faible teneur en protéines et en phosphates sont probablement les éléments bifidogènes les plus déterminants. Ils concourent au maintien d'un pouvoir tampon faible favorable à la croissance des *bifidobactéries* (**Frayssinhes, 2017**).

- **Lait infantile**

Les enfants nourris au lait infantile ont un microbiote plus complexe, les *Bifidobactéries* sont toujours très présentes mais en plus faible proportion que chez les enfants allaités et on retrouve une abondance importante de *Bacteroides*, *Clostridium* et *Staphylococcus* (**Penders et al., 2006**).

### Exposition aux antibiotiques

L'antibiothérapie a pour effet délétère d'altérer considérablement le microbiote intestinal et dans le cas d'une antibiothérapie supérieure à trois jours y a de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes (**Frayssinhes, 2017**).

Des études sont montrées que l'administration d'antibiotiques chez l'enfant durant le premier mois de vie entraîne une diminution de l'abondance de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides fragilis*. De plus, cette altération du microbiote peut favoriser par la suite la colonisation par des espèces pathogènes opportunistes résistante aux antibiotiques (**Harmsen et al., 2000**). .

### **I.3.4. Les fonctions de microbiore intestinal**

Le microbiote intestinal est un acteur à part entière de notre santé, il exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont les répercussions sont majoritairement bénéfiques. (**Marteau, 2013**).

En effet, les bactéries intestinales sont impliquées dans de nombreuses fonctions telles que les fonctions métabolique, immunologique et l'effet de barrière seront abordés (**Frayssinhes, 2017**).

#### **I.3.4.1. Fonction digestive**

Des matériaux alimentaires non digestibles (fibre de polysaccharides végétaux) sont dégradée par le microbiote via la fermentation et on observe des bioconversions de substance en micronutriments assimilables bénéfique pour la santé la conséquence la plus spectaculaire est la production de gaz (flatulence) (**Papillon et al., 1999**).

Certaines bactéries de la flore intestinal sont appliquées dans la synthèse de vitamine k et vitamine du groupe B (**Marteau, 2013**).

#### **I.3.4. 2. Fonction protectrice**

Les bactéries du microbiote intestinal peuvent exercer un fort antagonisme vis-à-vis des bactéries de l'environnement externe, assurant une protection contre les agents pathogènes (**Papillon et al., 1999**).

Tout d'abord, le microbiote intestinal fournit à son hôte une barrière physique aux pathogènes à travers les mécanismes directs par une compétition avec les pathogènes pour les nutriments et les récepteurs d'adhésion épithéliaux (**Christl et al., 1992**). Les bactéries commensales produisent également des substances antimicrobiennes (des bactériocines par exemple) qui inhibent la croissance des MO pathogènes ainsi que le microbiote intestinal est

capable de synthétiser des acides gras qui diminuent le pH local et empêchent la prolifération de certains pathogènes (Caricilli et Saad, 2013).

De plus en agissant sur les cellules de l'hôte, le microbiote stimule indirectement la barrière intestinale. Le maintien de la couche de mucus intestinale, qui joue un rôle important dans la protection de l'épithélium contre les pathogènes, est partiellement sous le contrôle du microbiote intestinal (Frayssinhes, 2017).

Le microbiote intestinal utilise également plusieurs mécanismes indirects. Il participe au maintien de la couche de mucus présente au niveau du pôle apical des cellules épithéliales de l'intestin. Les bactéries et leurs produits maintiennent une certaine distance avec les cellules de l'hôte en régulant la quantité de mucus produite en modulant les gènes codant pour les mucines (Frédéric, 2010).

D'autre part, la communication étroite entre les cellules épithéliales et les bactéries commensales aboutit à la production des peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, les entérocytes et les cellules de Paneth (Goulet, 2009).

Par ailleurs, la sécrétion d'IgA par les plasmocytes de la muqueuse intestinale limite le contact du pathogène avec la surface épithéliale et son entrée dans la muqueuse (Hara *et al.*, 2013).

Enfin, le microbiote intestinal influence la réparation épithéliale, et impacte l'expression des gènes codant pour les protéines formant les jonctions serrées des cellules épithéliales et participe à cet effet barrière indirect (Harmsen *et al.*, 2000).

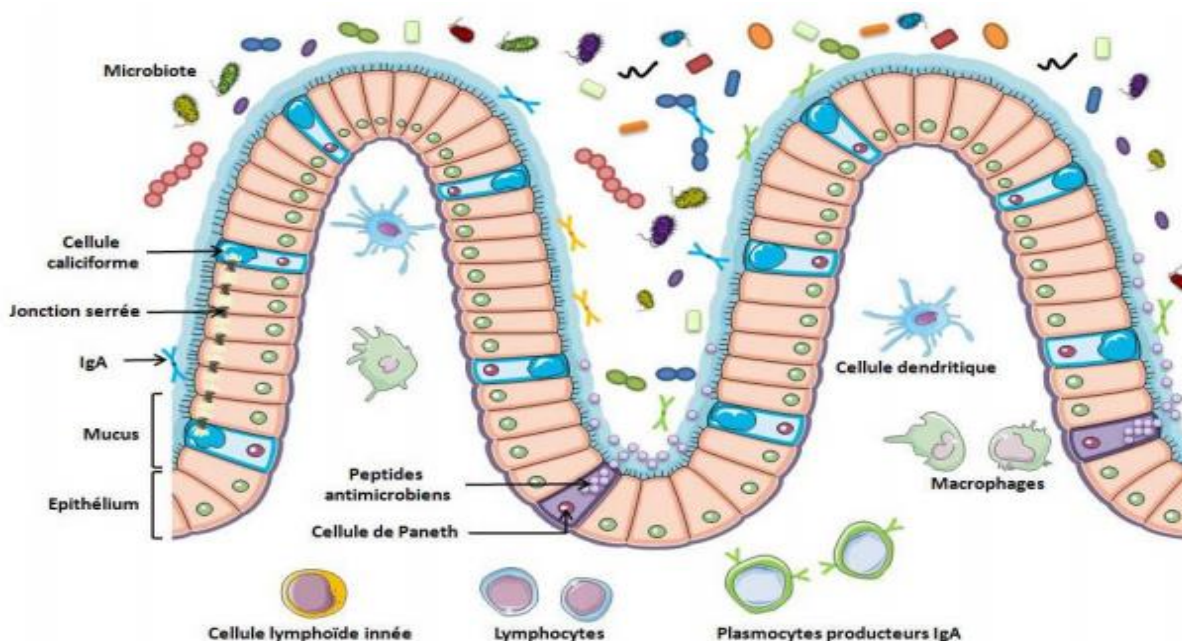


Figure 06 : Organisation schématique de la barrière intestinale (Frédéric, 2010).

### I.3.4. 3. Fonction métabolique

Les fonctions métaboliques de la microflore intestinale sont nombreuses et diversifiées et pour cela on trouve quelles fibres alimentaires non digérées dans la partie supérieure du tube digestif, qui arrivent dans le côlon vont être prises en charge par les bactéries du microbiote (CDU-HGE, 2014).

En effet, celles-ci sont équipées d'enzymes absentes chez l'homme et capables de métaboliser ces fibres. Elles vont alors former des métabolites pouvant être utilisés par l'hôte ou même produire leur propre source d'énergie telle que les glucides et les protéines (Frédéric, 2010).

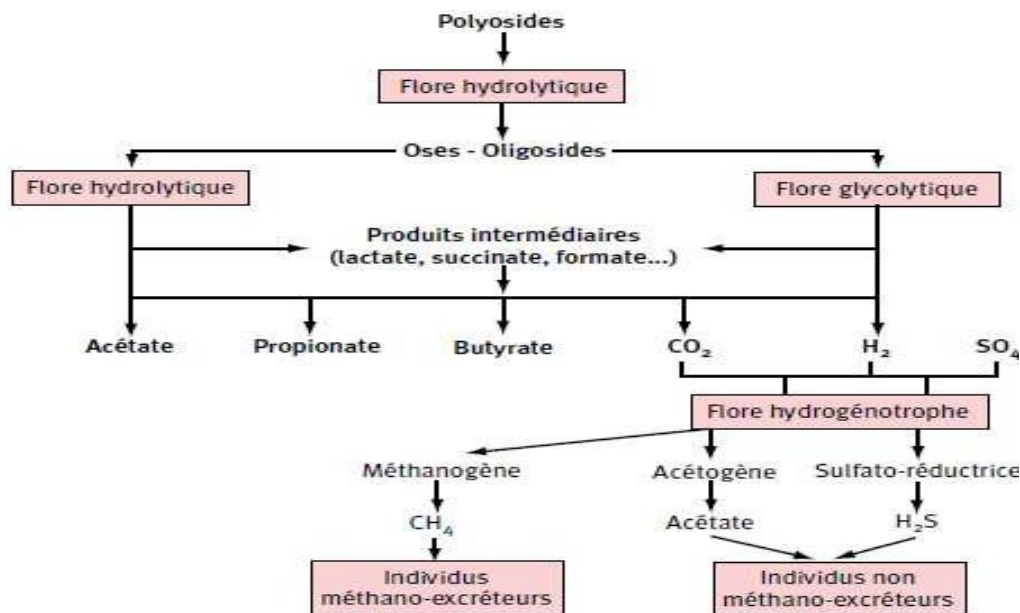
#### 🌈 Le métabolisme des glucides

Le processus de fermentation va conduire à la formation d'acides organiques et de gaz à partir des sucres complexes non digérés provenant principalement des céréales, des légumes et des fruits, ces hydrates de carbone sont essentiellement composés d'amidon résistant, des polysaccharides végétaux (issus de la paroi cellulaire et des réserves) et de certains oligosaccharides et sucres comme l'inuline, les gommes, les mucilages ou les fructo oligosaccharides (Goulet, 2009). Selon les individus et leur régime alimentaire, 10 à 60 g de glucides fermentes cibles par jour parviennent au côlon (Frayssinhes, 2017).

Dans une première étape les polymères sont dégradée en fragments plus petits (oligosides, oses, etc.) qui fait intervenir une grande variété d'hydrolases. Ces enzymes sont produites par les bactéries du microbiote colique dites « fibrolytiques », appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Les bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la voie de la glycolyse (Fabiani, 2019).

Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes (AGCC), produits finaux de la fermentation. Il s'agit de l'acétate produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*...), du propionate synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et également par *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* (Marteau et Doré, 2017).

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 (Frayssinhes, 2017).



**Figure 07 :** Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique (CDU-HGE, 2014)

L'hydrogène représente l'un des gaz majoritairement formé lors de ces processus fermentaires. En effet, des quantités importantes de H<sub>2</sub> sont produites chaque jour dans le côlon (environ 300 ml/g de substrat fermenté) (Marteau, 2013). 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 hydrogénéotrophes (Marteau et Doré, 2017).

Bien qu'intervenant en fin de chaîne trophique, ces microorganismes hydrogénéotrophes jouent un rôle fondamental en maintenant la pression partielle en hydrogène à un niveau faible (oxydation plus complète des substrats et augmentation du gain total d'ATP pour le microbiote) (Bernalier-Donadille, 2010). La production de méthane par les archées méthanogènes dans le côlon représente une des voies du métabolisme de H<sub>2</sub>. La réduction du sulfate par l'H<sub>2</sub> conduit à la formation de sulfures, composés potentiellement toxiques pour les cellules eucaryotes (CDU-HGE, 2014).

Les espèces sulfato-réductrices du côlon humain appartiennent à différents genres bactériens, le genre prédominant étant *Desulfovibrio*. L'activité hydrogénéotrophe de cette communauté sulfato-réductrice est dépendante de la quantité de sulfate disponible dans l'écosystème, provenant soit de substrats alimentaires sulfatés soit de sécrétions endogènes (Bernalier-Donadille, 2010).

La disponibilité en sulfate étant vraisemblablement différente en fonction du régime alimentaire et des sécrétions de mucus, les micro-organismes sulfatoréducteurs doivent donc être capables de s'adapter à des variations importantes de concentration en sulfate dans l'écosystème (Fabiani, 2019).

#### **Le métabolisme des protéines**

Les protéines qui arrivent au côlon sont soit d'origine exogène (issues du bol alimentaire), soit d'origine endogène (enzymes, mucines...) (Macfarlane et Gibson, 1994). La biodégradation des protéines est quantitativement moins importante que celle des glucides mais elle est fondamentale car les protéines représentent la principale source azotée des bactéries coliques et le métabolisme des protéines fait intervenir plusieurs espèces ayant des activités complémentaires protéasique qui sont les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* ces germes dites protéolytiques qui vont hydrolyser les protéines en petits peptides (Frayssinhes, 2017).

Certaines espèces vont assimiler ces peptides et les transformer en AA libres ainsi que la fermentation des acides aminés par des réactions d'oxydation et de réduction aboutit à la production d'AGCC : acétate, propionate et butyrate (comme la fermentation des glucides) (Agrés, M. 2009), mais aussi d'ammoniaque et d'autres composés potentiellement toxiques pour l'hôte qui vont être absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique puis excrétés dans les urines. L'ammoniaque quant à elle est absorbée dans le côlon et rejoint le foie par la circulation portale où elle est convertie en urée, qui est éliminée par voie urinaire. Elle est également utilisée comme source d'azote par des bactéries pourvues d'activité amino transférase qui l'utilisent pour la synthèse d'acides aminés (CDU-HGE, 2014)

#### **Le métabolisme des lipides**

Dans la lumière colique, les lipides proviennent de trois origines : les lipides arrivants du tractus intestinal en amont, les lipides provenant de la desquamation des cellules épithéliales coliques et les lipides bactériens, les acides gras alimentaires sont majoritairement absorbés au niveau de l'intestin grêle, et par conséquent 5 à 8 grammes de lipides totaux par jour arrivent dans le côlon (Macfarlane et Gibson, 1994).

De nombreuses espèces bactériennes possèdent des lipases et vont permettre d'hydrolyser les triglycérides à chaînes longues ainsi que les acides gras subiront alors plusieurs modifications (hydrolyse, oxydation, réduction...) grâce aux bactéries du microbiote. (CDU-HGE, 2014).



### ✚ Synthèse des vitamines

Le microbiote intestinal participe à l'apport indispensable d'acides aminés et à la synthèse des vitamines. Les vitamines B12, B8 et K sont produites en grande quantité par le microbiote intestinal et constituent un apport vitaminique suffisant pour l'hôte (**Macfarlane et Gibson, 1994**). D'autres vitamines sont produites par le microbiote, mais en quantité insuffisante pour couvrir nos besoins. C'est le cas des vitamines B12, B2, B6 et B9. Les cellules épithéliales humaines sont capables d'absorber ces vitamines grâce à des systèmes de transport efficaces (**Frayssinhes, 2017**).

**Tableau 01** : Synthèse vitaminique du microbiote (**Scott et al., 2013**).

vitamine	implication
<b>Vitamine K</b>	Le processus de la coagulation sanguine et le métabolisme des os
<b>Cobalamine (B12)</b>	Vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau, du système nerveux et à la formation du sang.
<b>Acide folique (B9)</b>	Synthèse de l'ADN, synthèse de certains acides aminés
<b>Pyridoxine (B6)</b>	Métabolisme des acides aminés, réaction d'hydrolyse du glycogène en glucose
<b>Biotine (B8)</b>	Métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12.
<b>Riboflavine (B2)</b>	Transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines) en énergie, métabolisme de réparation des muscles

#### I.3.4. 4. Fonction immunitaire

Le tractus gastro-intestinal est une véritable porte ouverte aux micro-organismes extérieures c'est pourquoi la muqueuse intestinale doit être capable d'assurer la protection de l'organisme face à ces agressions extérieures. Le GALT, tissu lymphoïde associé au tube digestif, est une localisation particulière du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (**Westerbeek et al., 2006**). Il constitue le principal support du système immunitaire au niveau du tube digestif et sa fonction première est de protéger l'organisme contre l'invasion par des microbes ou des parasites ingérés. Plusieurs structures composent le GALT, des structures organisées, telles que les plaques de Payer ou les ganglions mésentériques, mais également des structures diffuses, comme les follicules lymphoïdes isolés. Le système immunitaire peut

être séparé en deux composantes. D'une part une composante innée qui peut donner une réponse immédiate mais non spécifique, comme l'élimination d'agents infectieux par des macrophages (**Scott *et al.*, 2013**). D'autre part une réponse adaptative, plus lente, car elle nécessite une reconnaissance spécifique de l'agent infectieux, mais qui apporte une protection spécifique et durable, notamment par la production d'anticorps (**Strober et Ehrhardt, 1993**).

#### **L'immunité innée**

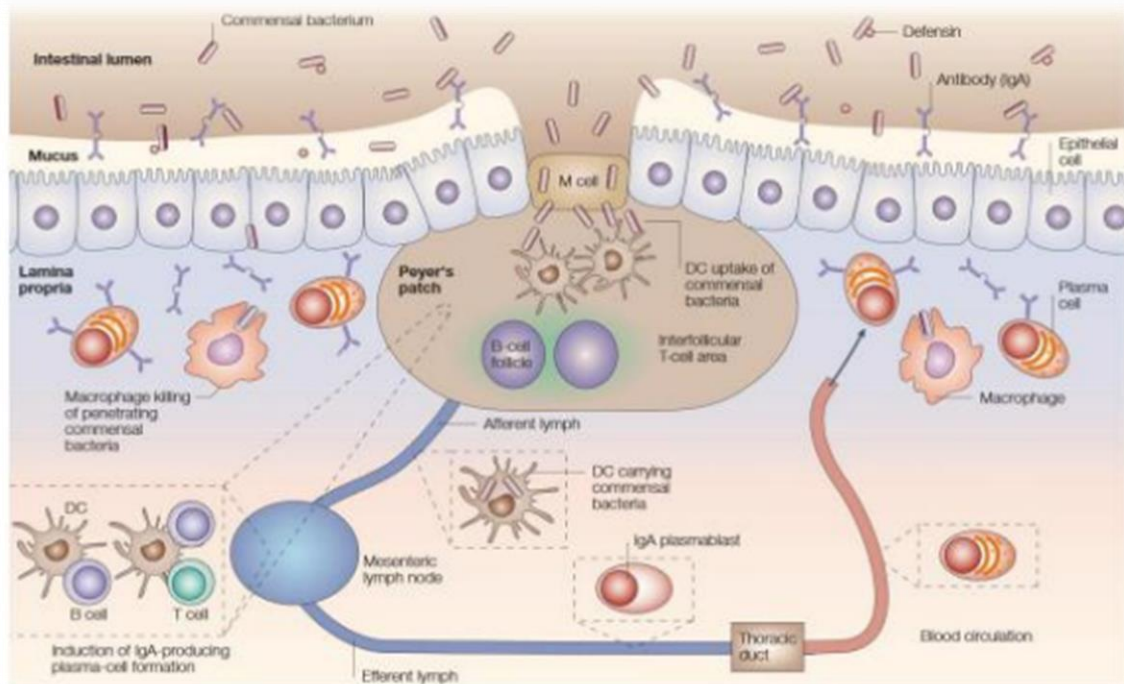
Les bactéries pathogènes présentent à leur surface des motifs moléculaires qui leurs sont propres appelés PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern). Les récepteurs capables de reconnaître ces motifs sont les Toll-like receptors (TLR) ainsi que ces récepteurs sont exprimés par les cellules épithéliales et par les cellules présentatrices d'antigène (**Strober et Ehrhardt, 1993**).

Les NOD-like receptors sont également une importante famille de récepteurs reconnaissant les PAMP où l'ensemble des récepteurs reconnaissant les PAMP sont des PRR (Pattern Recognition Receptor). L'activation des PRR induit une cascade de signaux intracellulaires conduisant à l'activation et/ou modulation de la réponse immunitaire (**Walter *et al.*, 2016**).

Au niveau des cellules épithéliales intestinales cela induit notamment la production de peptide antimicrobiens, la sécrétions de cytokines pro-inflammatoires et recrutement de polynucléaires neutrophiles et macrophages (**Strober et Ehrhardt, 1993**).

#### **Immunité adaptative**

Les cellules présentatrices de l'antigène sont représentées au niveau intestinal par les, cellules dendritiques et les macrophages s'apprête aux lymphocytes B qui vont se différencier en plasmocytes et produire des Immunoglobulines A (IgA) spécifiques de cet antigène. Les CPA vont également présenter l'antigène aux lymphocytes T présents dans la lamina propria (**Walter *et al.*, 2016**). Ces lymphocytes seront alors activés et prendront selon l'environnement inflammatoire soit un phénotype pro-inflammatoire (lymphocytes T effecteurs Th1 Th2 et Th17) soit un phénotype anti-inflammatoire (lymphocytes régulateurs Treg) (**Scott *et al.*, 2013**).



**Figure 08 :** Défenses immunes mises en place contre les bactéries commensales intestinales (Marteau et Doré, 2017).

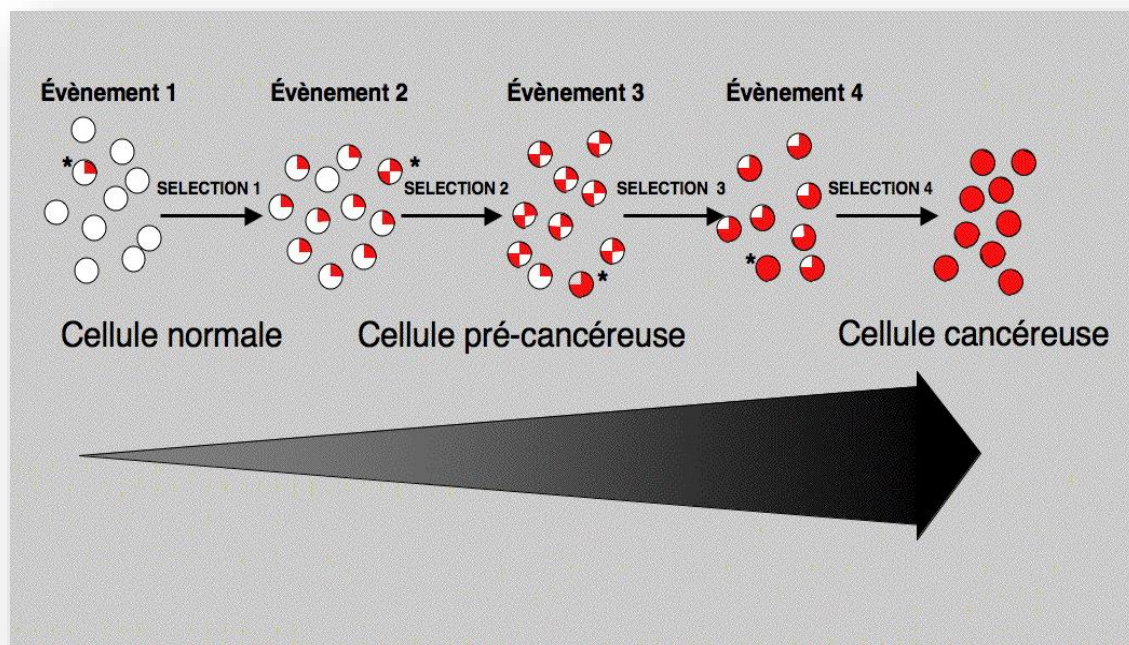
*CHAPITRE II*  
*LE CANCER*

## II.1. Généralités sur le cancer

D'après la définition de l'OMS en 2006, le cancer est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne autonome et anarchique au sein d'un tissu normal de l'organisme. (Morteau, 2006).

D'une façon générale, sont des maladies qui découlent d'anomalies génétiques qui finissent par perturber la régulation entre la croissance, la division et la mort des cellules dans l'organisme ainsi que le processus de cancérisation implique une multitude d'étapes successives (Kalluri et Zeisberg, 2006).

L'initiation de la transformation tumorale est due à l'apparition d'une première altération génétique, suite à des facteurs endogènes ou exogènes, qui entraîne une instabilité génique au sein d'une seule cellule (Jemal, 2010). Cette instabilité va favoriser à son tour l'apparition d'autres altérations ainsi que la perte ou le gain de fonctions pouvant conférer à la cellule « anormale » des avantages sélectifs de survie et de prolifération. Ainsi, une cellule cancéreuse est une cellule somatique qui a accumulé des mutations dans différents gènes qui provoquent une perte de contrôle de la prolifération cellulaire (Willman et Hromas, 2006).



**Figure 09 :** La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse (Spano, 2000).

## II. 2. Prévalence de cancer

### II. 2.1. Dans le monde

Le cancer l'un des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde ainsi que les taux d'incidence du cancer sont les plus élevés dans les régions développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays en développement à cause de la détection précoce et d'accès aux traitements (**Jemal, 2010**).

Selon les statistiques le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et plus de 59 000 nouveaux cas de cancers du sein ont été diagnostiqués en France en 2017 et représentent chez la femme, environ 31% de tous les cancers selon l'Institut National du Cancer (INCa) (**Bray et al., 2018**).

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué, suivi par le cancer de la prostate, le cancer de l'estomac arrivant en cinquième position (**Espié et al., 2012**).

Plus de 60% des nouveaux cas de cancer surviennent en Afrique, en Asie, en Amérique centrale et en Amérique latine. Ces régions représentent 70% des décès par cancer dans le monde. On estime que le nombre de nouveaux cas de cancer par an dans le monde devrait augmenter de 14 millions en 2012 à près de 22 millions en 2030 (**Wingo et al., 2003**).

### II. 2.2. En Algérie

Le cancer représente l'un des problèmes majeurs de santé publique en Algérie ainsi les registres du cancer reconnus par les instances internationales, confirment cette tendance actuellement on comptabilise environ 45 000 nouveaux cas de cancer par an, L'incidence brute des cancers en Algérie est en augmentation constante depuis 10 ans avec près de 128 nouveaux cas pour 100 000 hommes et 132 pour 100 000 femmes (**OMS, 2018**).

L'incidence est estimée à 41250 nouveaux cas en 2014, avec 18710 hommes et 22540 femmes et des taux standardisés de 118.4 et 136 par 100,000 habitants respectivement Par ailleurs, les formes de cancer les plus fréquentes chez l'homme sont ceux du poumon, du colo-rectum, de la vessie, de la prostate et de l'estomac. Le cancer du poumon à lui seul représente environ 15% des cancers masculins (**Mihoubi, 2009**). Tandis que, chez la femme,

les formes de cancer les plus fréquentes sont celles du sein, du colo-rectum, de la thyroïde, du col de l'utérus et de l'ovaire (Hamdi Cherif *et al.* 2015).

Ce chiffre s'explique par le caractère particulièrement accéléré de la transition démographique et épidémiologique dans notre pays et d'un développement socioéconomique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie des citoyens. Au-delà de ces chiffres, le cancer représente une charge particulièrement lourde parce qu'il entraîne beaucoup de souffrances sur le plan personnel et familial (Mihoubi, 2009).

En générale le cancer du sein en Algérie, il affecte habituellement les femmes de plus de 50 ans. Cependant, les femmes de tout âge peuvent avoir un cancer du sein et dans de rares cas, le cancer du sein peut aussi affecter les hommes. Les spécialistes indiquent que cette pathologie pourrait connaître une progression constante dans les 10 prochaines années (Ferlay *et al.*, 2010).

En chiffres, plus de 50000 nouveaux cas de cancer par an sont attendus à partir de 2025 (Hamdi Cherif *et al.*, 2015).

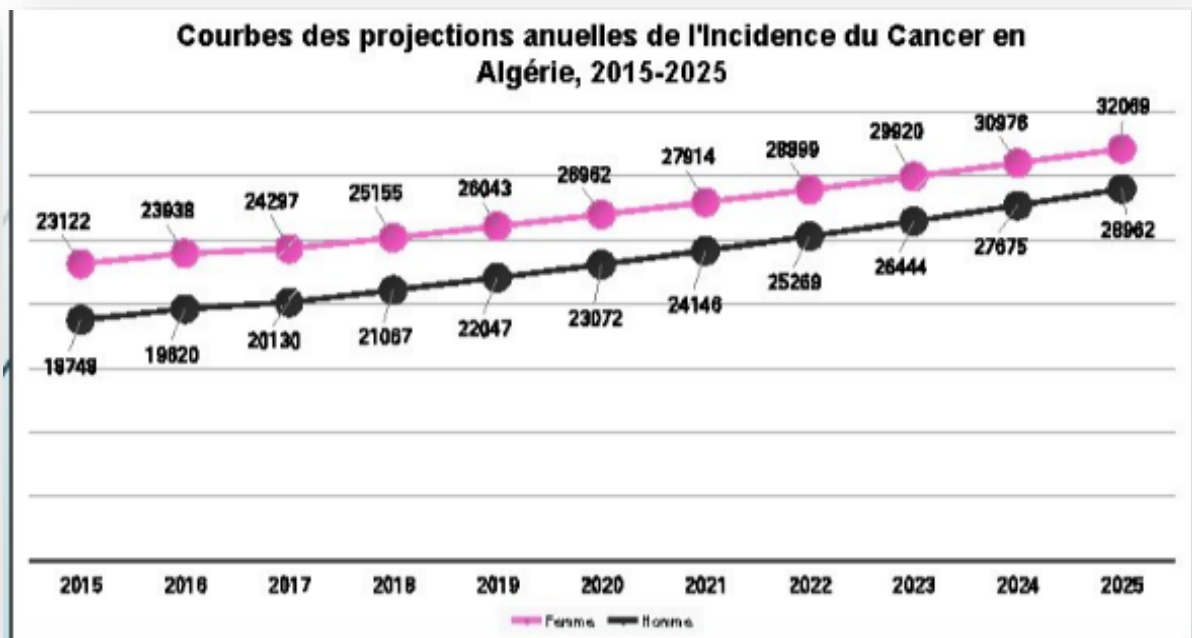


Figure 10 : Projections de l'incidence du cancer en Algérie (Hamdi Cherif *et al.*, 2015).

## II. 3. Le cancer du sein

### II. 3. 1. Rappels anatomiques

Les seins sont des organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin, qui commencent à se développer à la puberté et réagissent alors aux changements hormonaux qui se produisent dans le corps, dont une hausse des taux d'œstrogène et de progestérone (**Tardivon et Malhaire, 2009**). Les jeunes femmes ont tendance à avoir des seins plus denses avec plus de tissu glandulaire que les femmes plus âgées ainsi que les seins sont une glande exocrine composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux) le tout est recouvert par la peau (**Visvader, 2009**).

La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (**Kurtz, 2002**). La glande mammaire est divisée en 15 à 20 sections qu'on appelle les lobes, composés de lobules pour former les alvéoles sécrétoires ou acini qui assurent la sécrétion du lait lors de la période d'allaitement. Ceux-ci sont reliés à des canaux qui se rendent sous le mamelon (situé au centre du sein) (**Musgrove et al., 2009**).

On peut également observer des chaînes de ganglions lymphatiques qui filtrent les microbes et protègent le corps contre l'infection et la maladie et pour le développement de cancer du sein on le trouve au niveau d'un canal galactophore que d'un lobule et il peut également se retrouver au niveau des ganglions lymphatiques (**Brigitte et Pierre, 2007**).

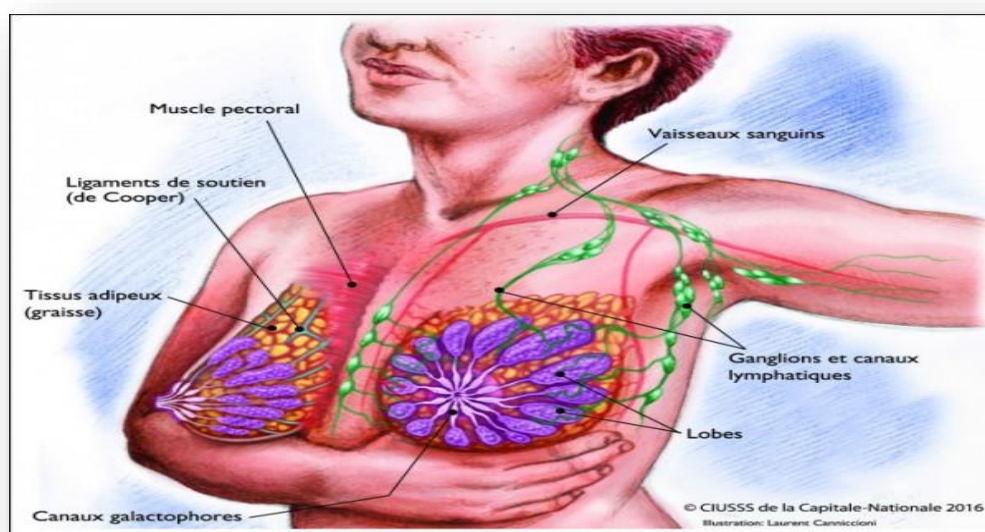


Figure 11 : Structure du sein (**Brigitte et Pierre, 2007**).



### II. 3.2. Les facteurs de risques

Comme tout cancer, le cancer du sein est une maladie multifactorielle, c'est-à-dire que plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la survenue de la maladie on parle alors de facteurs de risques (**Tardivon et Malhaire, 2009**).

#### ✚ Le sexe

Dans le cas d'une femme le risque de survenu du cancer est augmenté considérablement à cause de développement une glande mammaire ainsi elles sont plus exposées aux hormones (notamment aux œstrogènes) que les hommes (**Brettes et al., 2007**).

#### ✚ L'âge

Généralement le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge, la plupart des cancers surviennent chez les personnes de plus de 50 ans mais dans les cas rares, le cancer du sein peut également survenir chez des patientes plus jeunes (moins de 45 ans) être présente 12 à 20% des cas (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

#### ✚ Facteurs génétiques

L'histoire familiale, attribuée à des facteurs génétiques similaires parmi les membres d'une même famille est l'un des facteurs de risque établis pour le cancer du sein. Le risque de développer un cancer du sein est de deux à trois fois supérieur chez les femmes ayant un parent au premier degré (mère, sœur, fille) qui en est atteint. Pour les femmes avec un ou deux membres de la famille au premier degré atteints, le risque cumulé de cancer du sein jusqu'à l'âge de 80 ans s'élève respectivement à 13,3 % ou 21,1% (**Lecarpentier, 2012**).

#### ✚ L'exposition hormonale

L'apparition du cancer du sein peut également être favorisée par l'imprégnation hormonale et notamment par l'exposition aux œstrogènes. Plusieurs études ont montré que le risque de survenue du cancer du sein serait augmenté de 10 à 20% par une puberté précoce (avant 12 ans) et de 20% par une ménopause tardive (après 55 ans) (**Fournier et al., 2008**).

La multiparité ou encore une 1ère grossesse tardive seraient également responsables d'une exposition prolongée aux œstrogènes favorisant la survenue de cancer du sein. En

revanche, l'allaitement et la multiparité sont considérés comme des facteurs protecteurs et diminueraient le risque du cancer du sein (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

### + Mode de vie

Les facteurs de risque liés à nos modes de vie tels que la consommation d'alcool et de tabac, un surpoids ou encore pas ou peu d'activité physique peuvent favoriser l'apparition d'un cancer du sein (Geffroy, 2010).

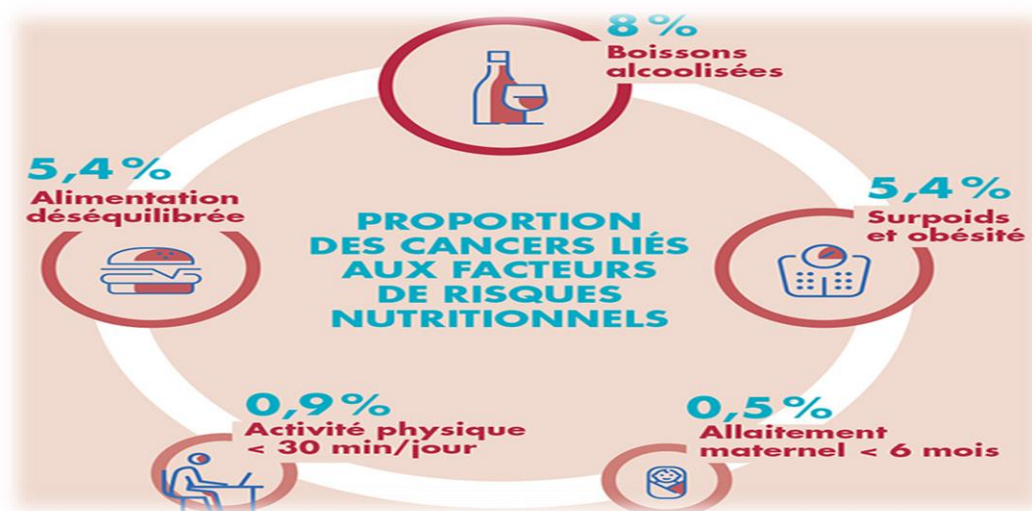


Figure 12 : les facteurs de risque nutritionnels (Lecarpentier, 2012).

Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool car L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor) ainsi ces IGF agissent comme des mitogènes qui jouent un rôle d'inhibition de la apoptose et interagissent avec les œstrogènes donc par cette production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (Geffroy, 2010).

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes et sert à augmenter le risque de survenue de certains cancers. Certaines études n'ont montré aucune association entre le fait d'être fumeuse et d'avoir un cancer du sein ; tandis que d'autres, plus récentes, montrent une augmentation du risque en cas d'intoxication tabagique et d'autant plus si celle-ci a eu lieu entre la ménarche et la première grossesse (Le Gorgne, 2016).

### II. 3. 3. Physiopathologie du cancer du sein

Le cancer du sein se développe majoritairement à partir des cellules épithéliales du sein ou des cellules souches mammaires (Dehaene, 2012). Comme tout autre cancer, le cancer du sein est lui aussi un processus multi-étages qui résulte d'une accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule qu'il s'agisse des cellules des canaux galactophores « carcinome canalaire » ou de celle des lobules « carcinome lobulaire », on parle « d'adénocarcinome » c'est-à-dire un cancer du tissu glandulaire (Saglier *et al.*, 2009). Le carcinome peut être in situ ou infiltrant selon qu'il y est ou non effraction de membrane basale et possède ou non un potentiel métastatique. Rarement (moins de 1%), la tumeur se développe dans le tissu conjonctif du sein. On parle alors de cancer non glandulaire ou « tumeur phyllode du sein » (Rolland, 2017).

Les trois grandes étapes de la cancérisation sont : l'initiation, la promotion et la progression.

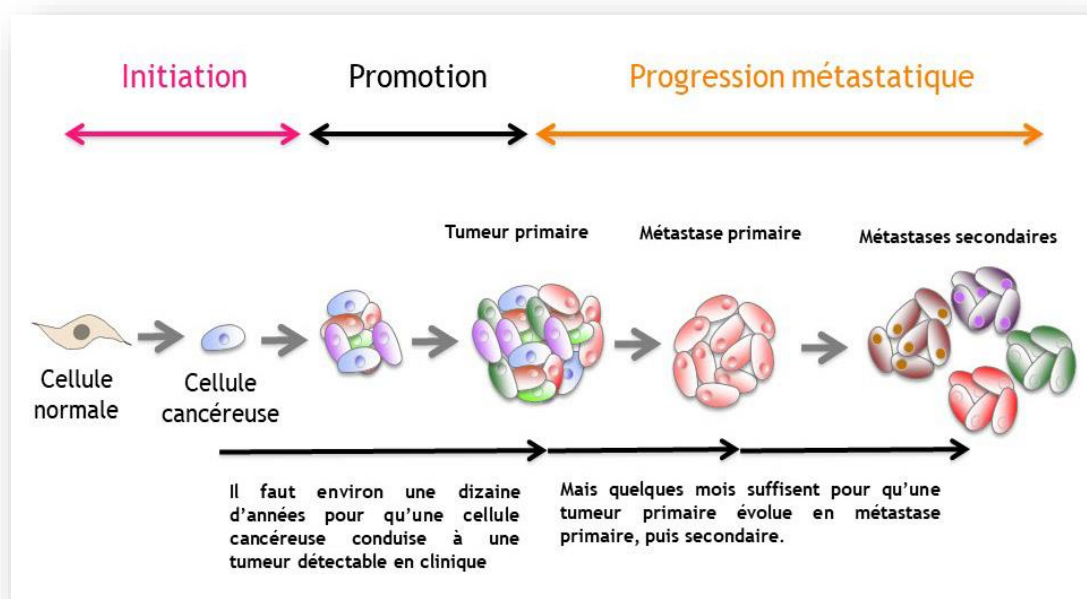


Figure 13 : Etapes de la cancérogénèse (Le corgne, 2016).

- **La phase d'initiation** : se caractérise par la transformation de la cellule normale à la cellule cancéreuse cette étape est induite par de multiples altérations du génome qui échappent aux processus de réparation de l'ADN affectant, par conséquent le contrôle du cycle cellulaire (Le corgne, 2016). L'activation des oncogènes (gènes favorisant la

tumorigenèse) ou à l'inverse l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs font partie des points clés de cette (Ségala, 2012).

- **La phase de promotion** : Au cours de la deuxième phase, la cellule acquiert par mutations successives, les caractéristiques qui lui permettent de créer un cancer. Ce phénomène ne résulte pas de modification de l'ADN (processus épigénétique). Ces étapes peuvent être réversibles, et sont modulées par des nombreux facteurs immunitaires, hormonaux (Ségala, 2012).
- **La phase de progression** : est l'étape où la tumeur grossit et peut éventuellement se disséminer, via la circulation sanguine pour donner des métastases (Le corgne, 2016).

## II. 4. Diagnostic de cancer du sein

Le diagnostic est un processus qui permet d'identifier la cause d'un problème de santé. Le processus diagnostique du cancer du sein débute habituellement quand la femme trouvera une masse dans l'un de leurs seins ou quand une mammographie de dépistage semble indiquer un trouble mammaire (Geffroy, 2010). Leur médecin questionnera sur les symptômes et se fera un examen physique. En se basant sur ces informations, il est possible que le médecin dirige cette patiente vers un spécialiste ou se prescrive des examens afin de vérifier la présence d'un cancer du sein ou d'autres problèmes de santé (Rolland, 2017).

En générale ce diagnostic est possible à partir d'un examen clinique, examen mammographie et échographique et enfin d'un examen cyto-anatomopathologie (Dufrois, 2018).

### II.4.1. Examen clinique

L'examen clinique des seins est réalisé par un oncologue ou un sénologue et comprend souvent deux étapes :

- **L'observation** : c'est un examen visuel des seins, consiste à détecter toute anomalie visuelle telle qu'un changement de forme, de couleur, la présence de peau d'orange, d'atteinte cutané, d'éruptions cutanées, d'ulcération de la peau, de rétraction du mamelon, d'écoulement mamelonnaire ou encore une inflammation du sein (Dehaene, 2012).
- **La palpation** C'est un examen manuel des seins, consiste à tâter le sein par le médecin il observe si la peau recouvrant le sein se modifie à certains endroits, en demandant à la patiente de mettre ses bras dans différentes positions. S'il détecte une lésion à la palpation,

il faut en vérifier la nature car d'autres pathologies du sein peuvent se traduire par une « boule » au toucher (kystes, mastose...). D'autres examens sont alors nécessaires (**Dehaene, 2012**).

## II.4.2. Imagerie

### II.4.2. 1. Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins qui emploie des radiations de faible dose pour produire des images interne des seins et ainsi de détecter des éventuelles anomalies. (**Geffroy, 2010**).

Elle peut être réalisée soit en dépistage, soit en diagnostic du cancer du sein. Souvent, deux clichés par sein sont effectués : une de face et une en oblique (**Tardivon et Malhaire, 2009**). Si des anomalies ont été mises en évidence lors de l'examen clinique ou sur les clichés précédents, des clichés complémentaires ciblant la zone suspecte peuvent être réalisés. Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture (**Dufrois, 2018**).

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification ACR, version française de la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology) (**Le Corgne, 2016**).

**Tableau02** : Tableau explicatif des différents niveaux de risque de carcinome (**Héron, 2003**).

Niveau	Caractéristique
ACR 0	nécessite une évaluation additionnelle, classification d'attente
ACR 1	normal, aucun commentaire
ACR 2	évaluation normale avec particularité bénigne
ACR 3	bénin probable avec proposition de surveillance à court terme (6 mois)
ACR 4	anomalie suspecte, une biopsie doit être envisagée
ACR 5	haute probabilité de malignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable

**II.4.2. 3. Echographie**

L'échographie mammaire est une technique qui utilise des ondes sonores de haute fréquence inoffensives (ultrasons) et permet de générer des images précises de la partie interne des seins et des ganglions (**Roux, 2013**).

Elle est souvent réalisée en complément de la mammographie, soit pour caractériser plus précisément la nature d'une lésion repérée par mammographie, soit pour faciliter l'interprétation des clichés mammographies, soit lorsque la mammographie n'a pas été informative du fait de la densité des seins chez certaines patientes (**Le Corgne, 2016**). En présence d'anomalies ou de ganglions suspects, le radiologue peut réaliser des prélèvements échoguidés, cytoponction ou microbiopsie (**Belhafiane, 2015**).

**II.4.2. 3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention qui permet de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses et de détecter les récives à un stade plus précoce plus rarement et en absence de certitude sur la présence ou non d'une anomalie lors des deux examens précédents, une imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire peut être proposée (**Perrier, 2016**).

L'IRM peut notamment être utile pour faire la différenciation entre une anomalie bénigne et une anomalie maligne ainsi elle est utilisée lorsqu'un traitement par chimiothérapie néo adjuvante est prévu afin d'évaluer la réponse clinique à l'issue du traitement et avant la chirurgie (**Geffroy, 2010**).

**II.4.3. Diagnostic histologique**

Différents types de prélèvements au niveau de la zone suspecte peuvent être réalisés en fonction de la décision du radiologue/sénologue et de la nature suspectée de l'anomalie (kyste, micro calcifications, suspicion de cancer) : la cytoponction, la microbiopsie et la macrobiopsie (**Perrier, 2016**).

**II.4.3.1. Cytoponction à l'aiguille fine**

La cytoponction est effectuée en cas de lésion repérée à l'imagerie et pouvant être bénigne ou maligne se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine introduite dans le sein le plus souvent sous contrôle échographique (**Idmanga, 2019**). Elle permet d'aspirer

du liquide ou des cellules, dont l'analyse microscopique apportera des premiers éléments relatifs à la nature de la tumeur. Cette technique de prélèvement est indiquée en cas d'image kystique ou de nodule palpable (Uzan, 1998).

Très opératoire et cytologiste dépendante, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte (ACR5) (Bane, 2011).

### II.4.3. 2. Microbiopsie

La microbiopsie transcutanée est une technique de prélèvement plus lourde que la cytoponction, car elle nécessite une anesthésie locale et un matériel plus sophistiqué, le médecin utilise une aiguille fine avec laquelle il pique la peau au niveau du sein atteint (Boisserie *et al.*, 2004). En se guidant grâce à une sonde d'échographie ou sous scanner, il prélève un échantillon du tissu anormal ce qu'on appelle une « carotte » tissulaire. Cet échantillon est ensuite analysé par microscopie afin que soient confirmés ou non la nature cancéreuse de la lésion et son degré d'extension locale (Scheel, 2015).

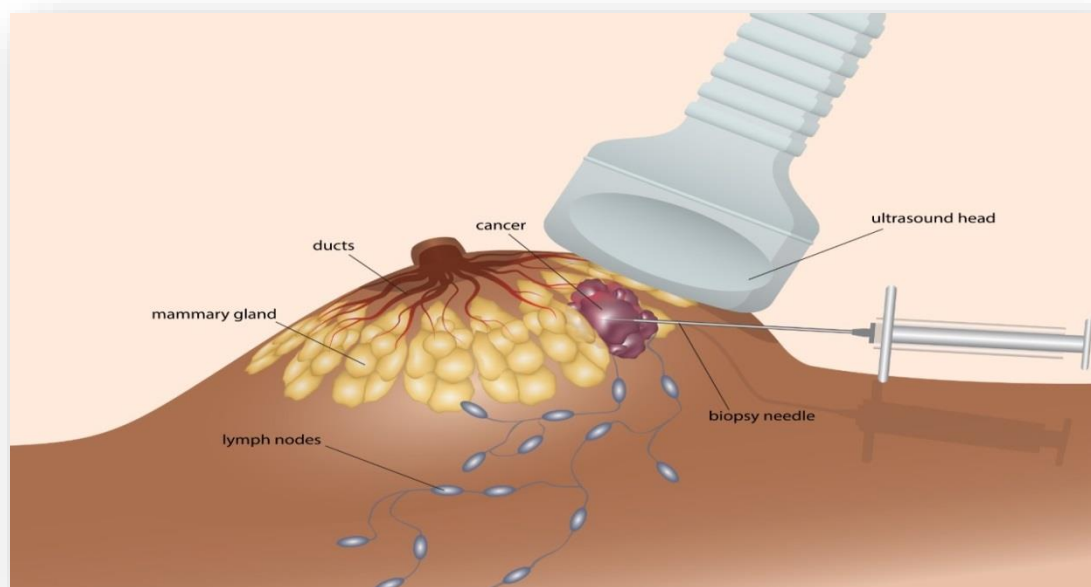


Figure 14 : La biopsie (Scheel, 2015).

### II.4.3. 3. Macrobiopsie assistée par le vide

La macrobiopsie percutanée est généralement proposée en cas de micro-calcifications (petites taches blanches résultant de morts cellulaires et pouvant être bénignes ou malignes) observées à l'imagerie (Bane, 2011).

Cette technique suit le même principe que la biopsie classique est réalisée avec une aiguille plus grosse et pour la réalisation de cet examen se fait sous anesthésie locale, la femme est allongée à plat ventre sur une table, le sein placé dans un orifice. Un système d'aspiration permet d'améliorer la quantité de tissu prélevée. Elle est indiquée pour le prélèvement sous guidage stéréotaxique de micro calcifications isolées et dans le cas de nodules tissulaires sous échographie que l'on souhaite échantillonner de manière exhaustive ou prélever en totalité (Uzan, 1998).



**Figure 15 :** La macrobiopsie (Perrier, 2016).

#### II.4.4. Diagnostic anatomopathologique

L'examen anatomopathologique est l'étape indispensable au diagnostic du cancer du sein ainsi il permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire (Balu *et al.*, 2005).

L'examen macroscopique, sur pièce opératoire, permet de mesurer la taille tumorale, d'étudier les berges d'exérèse et donne une orientation de diagnostic en fonction de l'aspect de la lésion (Le Corgne, 2016).

L'examen microscopique, sur biopsie ou pièce opératoire, permet de donner un type histologique et d'identifier plusieurs facteurs pronostiques (comme la différenciation et l'activité mitotique) et prédictifs (comme la recherche des récepteurs hormonaux) de la tumeur (Bane, 2011).



Lorsque la mammographie confirme la présence d'un nodule ou d'une anomalie, une biopsie est indiquée, elle déterminera si la tumeur est bénigne ou maligne, et fournira ainsi les informations prescrites sur le type et le stade (**Geffroy, 2010**).

## II. 5. Traitement

Le traitement d'un cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie (**Belhafiane, 2015**). L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration sont discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (**Tubiana et al., 1999**). La stratégie thérapeutique est définie par le médecin, et en accord avec la patiente, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP). Cet avis est présenté à la patiente au cours d'une consultation d'annonce (**Geffroy, 2010**).

### II.5.1. La chirurgie

La chirurgie est le traitement standard pour les patients de tous les âges ayant un cancer du sein à un stade précoce le but est d'obtenir une résection complète de la tumeur avec des marges saines afin de réduire les risques de rechute, peut être conservatrice (tumorectomie) ou radicale (mastectomie) avec curage ganglionnaire dans la majorité des cas (**Couturaud et al., 2011**).

En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalisé de la tumeur, une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente, deux types de chirurgie peuvent être proposés (**Le Corgne, 2016**).

Deux types d'interventions chirurgicales peuvent être pratiqués.

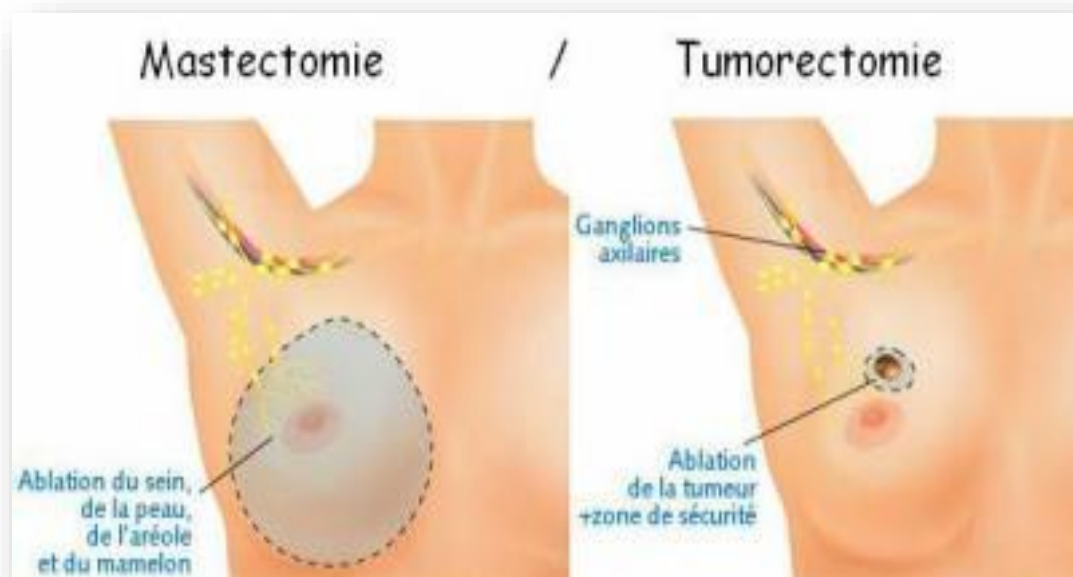
- **La chirurgie mammaire conservatrice**

Est appelée tumorectomie, consiste à retirer uniquement la tumeur et, par sécurité, les cellules qui l'entourent et elle préserve le reste du sein. Elle est privilégiée aussi souvent que possible et est toujours complétée d'une radiothérapie (**Morris, 2001**).

- **La chirurgie mammaire non conservatrice**

Également appelée mastectomie consiste à retirer la totalité du sein, elle est réalisée dans le cas des tumeurs multifocales ou de grande taille. Des reconstructions mammaires peuvent être proposées aux patientes qui le souhaitent (**Hartman et al., 1999**).

La chirurgie peut également être accompagnée de l'exérèse d'un ganglion sentinelle pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Si le résultat est positif ou si l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pu avoir lieu, un curage axillaire peut être préconisé (**Hartman *et al.*, 1999**)



**Figure 16 : Tumorectomie et mastectomie (Couturaud *et al.*, 2011).**

### II.5. 3.Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux administré par voie injectable en intraveineux et quelquefois par voie orale et qui utilise une ou plusieurs molécules anti-tumorales, cette technique peut être administrée avant ou après la chirurgie. Le plus souvent, elle est prescrite pour les carcinomes in situ en détruisant ou en empêchant les cellules cancéreuses de se multiplier (**Arnaud *et al.*, 2013**).

En fonction des substances utilisées, il existe différents modes d'action certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules (**Tubiana *et al.*, 1999**).

### II.5.4. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional du cancer il permet de détruire des cellules cancéreuses et empêcher leur développement en utilisant des radiations ou des rayonnements à haute énergie (**Kurtz, 2002**).

La radiothérapie est le traitement le plus utilisé avec la chirurgie pour soigner toutes formes de cancer. Il est rarement utilisé seul, mais est souvent en association avec la chirurgie et la chimiothérapie. La radiothérapie a pour but d'entraîner la destruction du cancer dans la zone traitée et de participer à la rémission totale de la maladie (**Tubiana *et al.*, 1999**).

*CHAPITRE III*  
*DYSBIOSE ET*  
*DESORDRES*  
*INFLAMMATOIRE*  
*INTESTINAUX*

### III.1. Dysbiose

Le microbiote est soumis à de nombreuses pressions de la part de son hôte mais aussi de la part de facteurs environnementaux donc dans certaines situations pathologiques, la symbiose microbiote-hôte peut être rompue et engendrer alors un déséquilibre associé à des conséquences néfastes pour l'hôte qui est définie par une dysbiose (**Corthier et Doré, 2010**).

Au cours d'une dysbiose, on peut aussi assister à l'implantation d'espèces qui ne font pas partie de la flore commensale normale ainsi la prolifération de ces espèces peut conduire à des pathologies aiguës et même il y a certaines espèces commensales en petit nombre qui peuvent devenir pathogènes en grand nombre on parle de « pathobiontes » (**Rajca, 2015**).

Cette pathobionte peut être caractérisée par un excès de micro-organismes potentiellement délétères ou un manque de microorganismes bénéfiques, une restriction de la biodiversité, une réduction du nombre de gènes microbiens ou encore d'interactions du microbiote (**Marteau, 2012**). Les causes de ce désordre microbien sont multiples et souvent complexes dans leurs mécanismes d'action tel que les infections ou maladies diverses, ou exogènes comme un changement brutal d'environnement ou d'alimentation et certains médicaments, en particulier les antibiotiques (**Zerhari, 2019**).

Cette dysbiose conduit à l'émergence de nombreuses études sur les traitements visant à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal comme les probiotiques ou la transplantation du microbiote fécal (**Frayssinhes, 2017**).

### III.2. Rôle du microbiote intestinal dans la carcinogénèse mammaire

#### Œstrogènes et microbiote intestinales

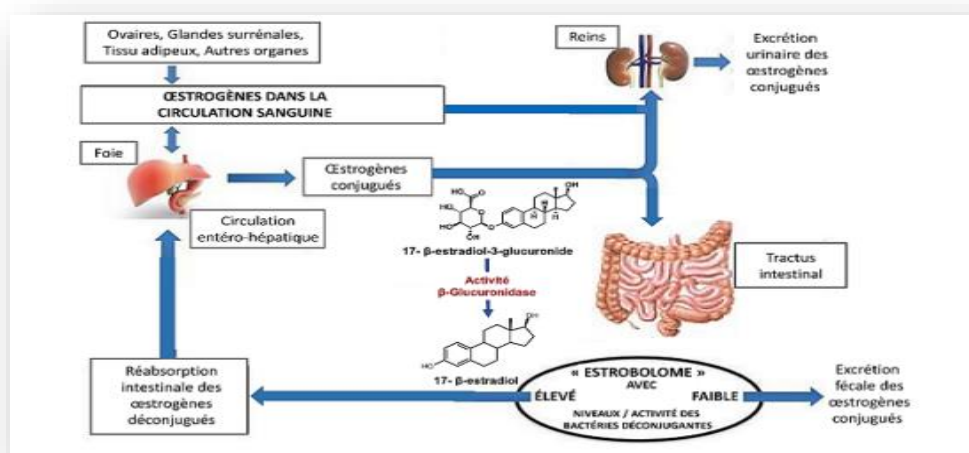
En générale la relation entre dysbiose intestinale et cancer du sein est très complexe mais de nombreuses études ont montré que le microbiote était capable de produire des enzymes métabolisant tel que les œstrogènes, les  $\beta$ -glucuronidases où ces enzymes produites par certaines bactéries qui peuvent déconjuguer les œstrogènes et ainsi produire des œstrogènes circulants (**Rolland, 2017**).

Les ovaires, les glandes surrénales et le tissu adipeux produisant les œstrogènes qui sont métabolisés au niveau hépatique par l'hydroxylation irréversible du cycle stéroïdien puis ils sont conjugués dans le foie pour être excrétés par la suite dans le tractus intestinal ou par voie urinaire. Le microbiote intestinal humain est l'ensemble des gènes bactériens entériques dont

les produits d'expression sont capables de métaboliser les œstrogènes par les activités enzymatiques tel que les  $\beta$ -glucuronidase et  $\beta$ -glucosidase (Coppé, 2018).

Ces enzymes sont capables de déconjuguer des xénobiotiques, des médicaments, mais aussi des hormones stéroïdes comme les œstrogènes ainsi elles peuvent éliminer la partie acide glucuronique pour  $\beta$ -glucuronidase ou la partie glucose pour  $\beta$ -glucosidase à partir des œstrogènes conjugués donc cette réaction favorise la réabsorption de leurs formes libres, par la circulation entérohépatique (Dolé, 2018). Par conséquent, une communauté bactérienne enrichie en bactéries possédant ces activités enzymatiques, notamment l'activité  $\beta$ -glucuronidase, peuvent être favorisées une grande réabsorption des œstrogènes libres et même influencer le développement du néoplasie œstrogéno-dépendante (Bigach Larrieu, 2004).

Généralement la famille des Enterobacteriaceae possédant l'activité  $\beta$ -glucuronidase et l'activité  $\beta$ -glucosidase est représentée par de nombreux membres de Firmicutes, certaines espèces de Bifidobacterium et d'après les études récentes ils ont également démontré que la richesse et la diversité bactérienne fécale influençaient positivement l'excrétion des œstrogènes totaux dans les urines mais la diversité du microbiote intestinal est associée positivement à l'augmentation du ratio entre les métabolites d'œstrogènes et les œstrogènes dans l'urine. Les taux élevés de métabolites (Rolland, 2017). Les études suggèrent donc que le risque de survenue de cancer du sein pourrait être plus important chez les femmes disposant d'un microbiome intestinal favorable à la déconjugaison d'œstrogènes ou une diversité bactériennes intestinale faible comme les femmes ménopausées qui possédant un taux d'œstrogènes élevé dans le sérum (Zerhari, 2019).



**Figure 17:** Implication du microbiote intestinal dans le métabolisme des œstrogènes (Zerhari, 2019).

### **Microbiote et obésité**

La dysbiose intestinale est reconnue comme un facteur environnemental, relié également à l'obésité ainsi l'obésité, à son tour associée au cancer du sein à travers plusieurs mécanismes (**Marteau, 2012**). Le tissu adipeux qui est un organe métabolique et endocrinien complexe, essentiel et très actif joue un rôle principal de source des œstrogènes circulants chez des femmes ménopausées car cet organe produit l'enzyme aromatase qui est une enzyme responsable de la synthèse des œstrogènes. Pour les femmes obèses il existe une conversion accrue des androgènes en œstrogènes par l'aromatase (**Dolé, 2018**).

L'association négative entre une augmentation de l'adiposité et la 2-hydroxylation des œstrogènes ont été trouvés chez les femmes en surpoids et obèses mais la 2-hydroxylation des œstrogènes semble augmenter chez les femmes maigres. Un facteur sécrété par les adipocytes pourrait inhiber la 2-hydroxylation de l'estradiol par des cellules cancéreuses mammaires (**Bluher, 2010**).

En générale l'apparition d'une dysbiose intestinale, de l'obésité et des taux élevés d'œstrogènes actifs pourraient être responsable d'une augmentation du risque de cancer du sein, de 20%, chez des femmes obèses, par rapport aux femmes de poids normal (**Zerhari, 2019**).

### **III.3. Le microbiote intestinal chez les patientes atteintes de cancer du sein**

Afin de savoir la relation entre le microbiote intestinal et le cancer du sein, des nombreuses études ont été mené portant sur des changements dans la composition microbienne chez des patientes atteintes un cancer du sein selon leurs caractéristiques pathologiques. D'abord, il a été révélé une réduction significative de la diversité du microbiote intestinal chez les patientes atteintes d'un cancer du sein par rapport aux femmes en bonne santé (**Gao et al., 2015**).

En résumé, des études ont démontré que les profils bactériens intestinaux diffèrent entre les patientes atteintes d'un cancer du sein selon leurs situations cliniques, mais également entre les patientes et les femmes en bonne santé (**Zerhari, 2019**).

### **III.4 Méthode d'étude du microbiote intestinal**

Quand on parle de plus en plus du microbiote, de ses liens avec notre santé, des conséquences d'un déséquilibre on aura une curiosité de savoir si notre microbiote "va bien" ou non, et comme on a mentionné déjà ce microbiote intestinal est composé par des milliards de bactéries, levures, champignons et autres virus ainsi tous ces microscopiques organismes vivent ensemble et constituent un véritable écosystème. Pour être en forme, un microbiote

doit avant tout être équilibré et diversifié. C'est à dire que les familles de bactéries, levures, doivent être correctement représentées, il faut en avoir ni trop, ni trop peu (**Benzalim, 2010**).

Alors, pour savoir si notre microbiote est suffisamment équilibré on est besoin de faire un test du microbiote une analyse "affinée" des selles.

#### **III.4.1. Population d'étude**

L'étude c'est intéressé à des patientes atteinte du cancer du sein du service d'oncologie et de la population saine choisis au hasard (**Touhami kadiri, 2010**).

Chacun des patients est accompagné avec une fiche technique bien détaillée qui comporte l'ensemble des informations techniques, à savoir : code de patient, âge, sexe, la profession. Et aussi le type de cancer, la cause d'hospitalisation et les incidents clinique tels que la prise d'antibiotique, la prise d'anti inflammatoire ou autre molécules ou autre thérapies telles que ; chimiothérapie, antibiothérapie, radiothérapie et chirurgie dans certains cas, en citant le type et la classe de la molécule, la posologie et la durée, mais aussi le régime alimentaire type et est ce qu'il y'a une utilisation des pro/ pré-biotique (**Thivierge, 2014**). 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 (**Raymond, 2003**).

#### **III.4.2. L'échantillonnage**

C'est souvent le patient qui réalise lui-même mais il faut toujours respecter les règles d'hygiènes ainsi la totalité des selles émise en une fois sera recueillie dans un pot stérile et Il est possible de ne recueillir qu'un échantillon de selles (20 à 40g avec l'aide d'une spatule) (**Bernard, 2009**).

Ce qui concerne les prélèvements de selles doivent être acheminés au laboratoire d'analyses rapidement mais en cas d'impossibilité, il faut les conserver à 4°C en attendant leur transport, qui doit avoir lieu au maximum dans les 24 heures (**Radaody, 2007**).

#### **III.4.3. Examen macroscopique**

Il consiste à identifier les caractères tels que l'aspect, la couleur, la consistance et la présence éventuelle de sang (**Raymond, 2003**).



### ✚ La couleur

La couleur des selles indique l'état de santé d'un individu donc en revue les différentes couleurs et leur possible signification :

**Tableau 03** : Les différents couleurs des selles (**Benzalim, 2010**).

Couleur	Caractéristique
<b>Brune</b>	Des selles saines à cause de la présence de bile et de bilirubine qui résultant de la décomposition de cellules rouges mortes dans les intestins.
<b>noire</b>	Un saignement interne provenant d'une partie supérieure dû à une tumeur ou un ulcère du tube digestif, surtout si les selles ont une odeur.
<b>rouge</b>	Un saignement qui résulte d'une maladie inflammatoire de l'intestin, d'hémorroïdes, de fissures, de polypes ou de cancer.
<b>vertes</b>	Elle résulte de la consommation de grandes quantités d'aliments verts tels que des légumes verts à feuilles.
<b>orange</b>	Les aliments riches en bêta-carotène

### ✚ Forme et consistance

Il n'y a pas en effet que la couleur qui compte mais la forme et la texture des selles sont tout aussi importantes. Ainsi on classe les selles selon une échelle dite échelle de Bristol qui comporte 7 types de selles (**Rousset, 1993**) :

- **Type 1** : (petites boules de selles dures) nettement séparées sont ressemblent à des crottes de lapin très difficiles à expulser car le corps n'est pas suffisamment hydraté et peut-être avez-vous mangé des fibres non solubles comme des céréales ou des légumineuses
- **Type 2** (en forme de saucisse, mais grumeleux) : le corps manque de liquide donc il faut manger plus de fibres et boire plus.
- **Type 3** (en forme de saucisse avec craquelures à la surface) : c'est mieux mais il faut boire plus.
- **Type 4** (en forme de saucisse) : C'est un signe de bonne santé intestinale et son expulsion est très facile.

- **Type 5 (morceaux irréguliers) :** C'est presque une diarrhée qui sert à distinguer que votre intestin ne fonctionne pas de manière optimale généralement. Il n'y a aucun souci mais il faut aller aux toilettes plusieurs fois par jour.
- **Type 6 (mousseux, pas loin de la diarrhée) :** c'est le cas de diarrhée modérée le corps perd beaucoup d'eau dans ce cas il faut boire suffisamment et si la diarrhée dure plus de trois jours, est très intense ou s'accompagne de douleurs abdominales ou de fièvre il faut une visite médicale.
- **Type 7 (liquide) :** Ce sont les selles les plus liquides sur l'échelle et c'est le signe d'une diarrhée sévère.

#### III.4.4. Examen microscopique

##### Etas frais

Examen réalisé par un opérateur entraîné à partir de selles fraîches ou de selles diluées dans une goutte d'eau physiologique entre lame et lamelle ou l'utilisation de coloration par une goutte de Lugol ou au merthiolate-iode-formol (MIF) et pour observation est sous microscope optique à faible grossissement (x10) puis à forte grossissement (x100) (**Benzalim, 2010**).

Généralement cette technique permet de visualiser la forme, la mobilité et le mode de regroupement des microorganismes non seulement, mais par cette observation microscopique on peut également détecter la présence des leucocytes, des hématies et les cellules intestinales (**Radaody, 2007**).

##### Coloration de Gram

C'est une technique fréquemment utilisée en microbiologie pour mettre en évidence les bactéries Gram positif ou négatif ainsi il permet de différencier la paroi bactérienne et de scinder les bactéries en deux grands groupes (**Bailenger, 1965**). L'avantage de cette technique est de donner une information rapide, facile et bon marché sur les bactéries présentes dans un produit ou un milieu. Avant d'entamer la coloration il faut faire une étape indispensable qui est dite frottis (**Radaody, 2007**).

- **Frottis**

Un frottis permet de fixer à la chaleur une fine couche de bactéries placée sur une lame de verre. La fixation tue également les micro-organismes dans l'échantillon, arrêtant leur mouvement et leur métabolisme tout en préservant l'intégrité de leurs composants cellulaires pour l'observation (**Dufrois, 2019**).

- **Réalisation de coloration de Gram**

Cette coloration comporte des étapes principales : en premier l'utilisation de violet de gentiane qui colore l'intérieur des bactéries puis fixation de la coloration par le lugol. Celles-ci sont ensuite décolorées à l'alcool-acétone et lorsque leur paroi de structure est plus épaisse ainsi leur composition chimique est très particulière donc les bactéries Gram positif gardent la coloration violette (**Raymond, 2003**). Les bactéries Gram négatif grâce à leur paroi plus fine et plus perméable lors de la décoloration, perdent la couleur violette. La troisième et dernière étape est la contre-coloration par la fuschine (rose) pour visualiser les bactéries Gram-. Les bactéries Gram+ resteront violettes alors que les Gram négatif seront teintés en rose (**Dufrois, 2019**).

Ce qui concerne l'observation se fait sous microscope optique au G x100 après l'addition d'une goutte de l'huile à immersion (**Radaody, 2007**).

### **III.5. Mise en culture des cellules du microbiote intestinal**

#### **III.5.1. Préparation de la solution mère et la série des dilutions**

Pour préparer une solution mère et série des dilutions on travaille d'une manière aseptique, au début on prépare une solution dite solution mère à partir de la boîte de coproculture, on met 1g de selles dans 10ml d'eau physiologique. Suite à cette étape on prépare une dilution de  $10^{-1}$ . Un volume de 1ml est remis en suspension dans un volume de 9ml à partir de la solution mère. 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  $10^{-3}$  (**Radaody, 2007**).

#### **III .5.2. Ensemencement et dénombrement**

A partir de dilutions précédentes on procède à des ensemencements par la méthode d'étalement sur milieu gélosé (**Rousset, 1993**).

Les boîtes ensemencées sont incubées pendant 24 h à 37°C et lors de l'observation on remarque que la présence des colonies (UFC) diffère d'un échantillon à un autre. Le dénombrement se fait selon la charge de la boîte après incubation dont le nombre de colonies (UFC doit être 30 et 300) (**Dubourg et al., 2014**).

#### **III.5.3. Isolement et purification**

La coproculture correspond à l'ensemencement de milieux généralement sélectifs pour isoler puis identifier l'agent infectieux. D'une façon générale, les milieux chromogènes

sélectifs de dernière génération ont grandement facilité le repérage des agents infectieux présents au sein d'une flore commensale riche et variée (Raboua, 2016).

La recherche des microorganismes tel que salmonelles et Shigelles doit être effectuée sur un milieu sélectif de type Hektoen ou xylose lysine désoxycholate ou SS (Salmonella-Shigella). Ce dernier milieu, toutefois, ne permet pas l'isolement de *S. dysenteriae* de type 1. Il existe aussi des milieux chromogènes adaptés à la recherche de *Salmonella spp.* Et pour l'incubation est à 35 °C pendant 24 heures (Radaody, 2007).

Pour la recherche de *Salmonella*, on ensemence un milieu d'enrichissement au sélénite (milieu de Leifson) ou au tétra thionate (milieu de Mueller-Kaufmann) avec 0,5 ml de selle. Le milieu d'enrichissement est repiqué après 14 à 16 heures d'incubation à 35 °C afin d'éviter la multiplication des bactéries commensales mal inhibées au-delà de ce délai mais pour les Shigella n'existe pas de milieu d'enrichissement (Raboua, 2016).

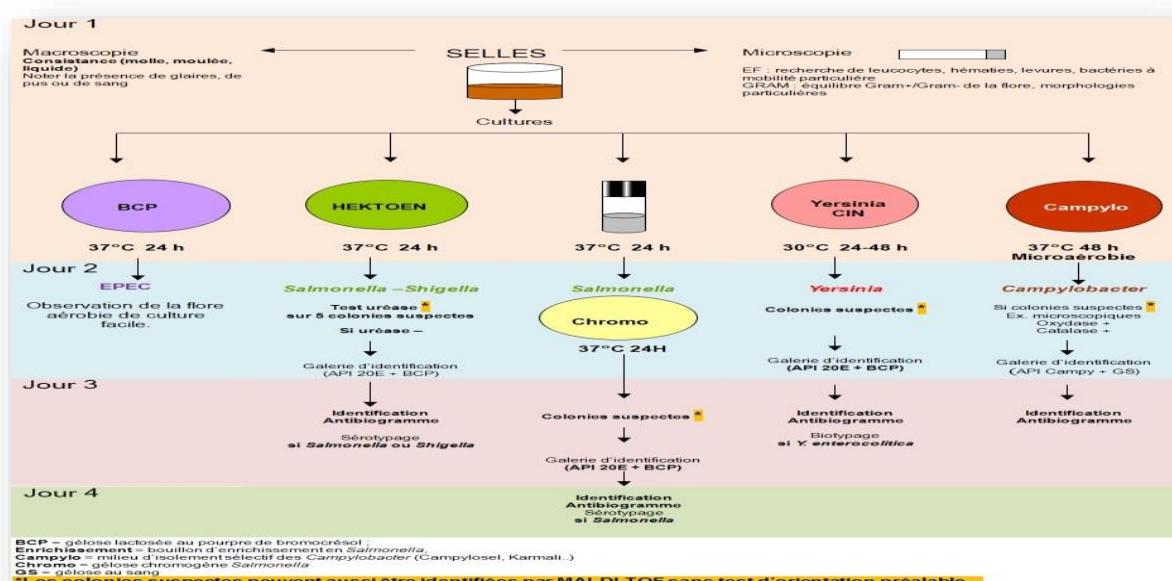


Figure 18 : Différents milieux de culture (Raboua, 2016).

### III.6. Autre technique

#### Antibiogramme

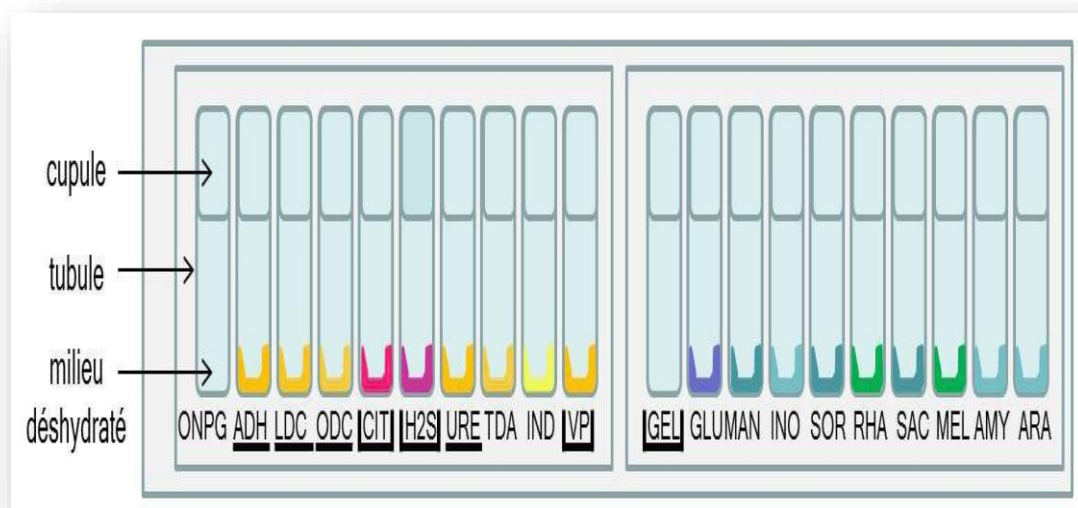
C'est un test qui permet de déterminer la sensibilité ou la résistance d'une souche microbienne à un panel d'antibiotiques. Le micro-organisme est cultivé en présence des antibiotiques et le test révèle la capacité de ce micro-organisme à se développer ou non en

présence des antibiotiques et pour cette information est traduite en Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) qui sert à déterminer la sensibilité ou la résistance d'un micro-organisme à un antibiotique (**Benzalim, 2010**).

Le milieu retenu pour la majorité des espèces bactériennes est celui de Mueller-Hinton (plus 5% de sang pour les germes exigeants) (**Touhami kadiri, 2010**).

#### ✚ La galerie API 20 E

La galerie API 20 E est un système manuel pratique miniaturisée pour tester rapidement les caractères biochimiques des bactéries. Dans ce système, la bande de plastique contient 20 mini-chambres (Puits) de test contenant des milieux déshydratés ayant des compositions chimiquement définies pour chaque test. Généralement Ils détectent une activité enzymatique, principalement liée à la fermentation des glucides ou au catabolisme des protéines ou des acides aminés par les organismes inoculés (**Boubga, 2019**).



**Figure 1 9** : La galerie API 20 E (**Boubga, 2019**).

#### ➤ Réalisation de technique de galerie API 20 E

Tout d'abord il faut répartir de l'eau dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide puis inscrire les références de la souche bactérienne sur la languette latérale de la boîte puis on pose aseptiquement la galerie dans la boîte d'incubation (**Bernard, 2009**).

Autre étape consiste à faire une suspension bactérienne dans une ampoule de Na Cl ou dans tube distillée stérile puis on doit remplir uniquement les tubes des tests avec la

suspension bactérienne sans formation des bulles ainsi les cupules sont remplies par l'huile de paraffine après le remplissage des tubules par la suspension bactérienne pour créer un milieu anaérobie (**Boubga, 2019**).

Après l'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 aux indicateurs colorés présent dans le substrat et ce qui concerne l'interprétation des résultats se fait à l'aide d'un tableau des caractères spécifique pour chaque type de galeries (**Bernard, 2009**).

### III.7. Discussion générale

Pour savoir la composition du microbiote intestinal et son influence sur la santé humaine des chercheurs ont élaborés plusieurs études telles que l'analyse microbiologique de la coproculture. En effet en **2013 Cotillard et al** ont donné une estimation de 2776 espèces isolées, affiliées à 11 différents phyla à savoir : *Protéobactéries*, *Firmicutes*, *Actinobactéries*, et *Bacteroidetes* avec une grande proportion, et une faible proportion de *Fusobacteria* et *Verrucomicrobia*. La notation d'une dysbiose chez les patientes atteintes de cancer du sein signifie une dominance d'un ou de quelques microbes nocifs. Au côté des bactéries probiotiques à savoir : les *Bifidobacterium* qui est considéré comme des bactéries bénéfiques pour l'hôte (**Muller et al., 2009**).

Généralement les études de la diversité bactérienne dans l'intestin humain sont réalisées afin de confirmer que la diversité microbienne diffère entre un sujet sain et un autre atteint d'une pathologie. Exemple d'étude des patientes souffrantes d'un cancer de sein et des personnes saines ont été sélectionnés pour effectuer un échantillonnage de selles (**Bernard, 2009**).

D'abord, lorsqu'on parle de résultats d'étude de coproculture à l'examen macroscopique sous la lumière des échantillons de selles fraîches recueillis (**Ateudjieu et al., 2018**) ont démontré une différence entre la texture et la couleur ainsi la forme chez les patientes atteintes de cancer et les patientes saines. Et concernant les échantillons à l'état frais il ont trouvé qu'il y a une différence entre les observations des résultats tels que l'absence de mobilité des micro-organismes et tous formes des leucocytes fécaux ainsi des larves et leucocytes chez les échantillons des personnes saines mais la présence de certaines formes et mobilité des

microorganismes chez les échantillons des personnes atteintes de cancer du sein ainsi celle-ci est confirmé par (Cotillard *et al.*, 2013). L'absence de leucocytes fécaux révèle que les donneurs des échantillons n'ont pas une inflammation dans le tube digestif dont cette dernière peut être causée par une infection à microorganismes invasifs tels que *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* et *Campylobacter* (Montassier, 2014).

Concernant les études des résultats de la coloration de gram ils ont démontrés une différence significative de la charge et la diversité microbienne entre l'échantillon des personnes saines et les échantillons des personnes atteintes du cancer donc celle-ci explique une diversité équilibrée entre les espèces chez les personnes saines par rapport au type de Gram, la forme et le mode de regroupement contrairement aux patientes atteinte de cancer du sein dont la diversité est réduite et une absence totale des formes bacilles avec différents modes de regroupement (Rofes, 2014 ) Une flore équilibrée est composée majoritairement de bacilles à Gram négatif, mais toujours avec présence de bacilles à Gram positif ainsi toute perturbation notable de cet équilibre doit être signalée. Selon (Cotillard *et al* 2013) cette différence peut être expliquée par un ensemble de facteurs qui influencent sur la charge et la diversité microbienne entre les individus dont l'individu lui-même, son environnement et état physiologique (Dolé, 2018).

En ce qui concerne la mise en culture généralement les germes recherchés systématiquement sont *Salmonelles* et *Shigelles* ainsi leurs milieux sélectifs les plus utilisés sont la gélose SS et gélose Hektoen. Selon les résultats obtenus par (Ateudjieu *et al.*, 2018) les boites ensemencées sur les milieux sélectifs à partir des échantillons des patientes atteintes du cancer du sein ont démontrés une présence de nombreuses colonies contrairement à celle des échantillons des sujets sains, donc la présence des colonies indique la présence de certain germe pathogènes tels que les *salmonelles* et *shigelles*. Récemment, l'équipe de Goedert JJ a montré que le microbiote intestinal de patientes atteintes d'un cancer du sein avait une moindre diversité par rapport à celui de témoins donc une réduction significative de la diversité du microbiote intestinal chez les patientes atteintes d'un cancer du sein par rapport aux femmes en bonne santé, en accord avec les résultats présentés par (Gérard *et al.*, 2007 ). Il est admis qu'une richesse et une diversité bactériennes faibles se retrouvent chez des sujets possédant une adiposité globale plus marquée, une résistance à l'insuline et une hyperlipidémie (Doré *et al.*, 2017). Cependant après la culture positive il faut une réalisation d'un antibiogramme qui permet d'analyser la sensibilité des éventuelles bactéries aux différents (AB) afin de prescrire le traitement adapté (Berthélemy, 2016).

Le résistome est l'ensemble des facteurs présents dans le microbiote d'un individu est ce qui va permettre à la flore intestinale d'être plus ou moins résiliente face aux antibiotiques. Ainsi la richesse par le résistome est un avantage, surtout en cas de traitement prolongé par antibiotiques, puisque cette résistance permet aux bactéries non-pathogènes de se protéger au moins partiellement des destructions causées par ces médicaments (**Moore et al., 2013**).

Grace au développement de progrès scientifique, les avancées technologiques pour l'étude du microbiote intestinal nous permettent d'approfondir la connaissance sur cette communauté. Il existe une gamme de méthodes disponibles pour étudier le microbiote intestinal, allant des approches traditionnelles (la culture bactérienne) à des technologies moléculaires qui est basées sur l'ARNr 16S et des approches fonctionnelles comme la métagénomique qui permet de caractériser un ensemble de gènes d'une communauté et un séquençage direct de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) microbien extrait d'un milieu donné. Contrairement à l'étude de l'ARN 16S, la métagénomique ne nécessite pas d'amplification de gène. Cette méthode a également des limites puisque bien que l'on puisse déterminer quels gènes sont présents, on ne peut savoir si ceux-ci sont exprimés ou non (**Chane Yack fa, 2017**).

Les résultats de cette étude ont signalé une diminution des genres *Bifidobacterium* dans le microbiote intestinal de patientes atteintes de cancer du sein. En effet, le genre *Bifidobacterium* a été reconnu comme l'un des probiotiques qui exerce de nombreux effets bénéfiques pour l'hôte donc les genres *Bifidobacterium* pourraient être bénéfiques chez les femmes en bonne santé pour la prévention primaire du cancer du sein (**Muller et al., 2009**).

En résumé, ces études ont démontrés que les profils bactériens intestinaux diffèrent entre les patientes atteintes d'un cancer du sein, selon leurs situations cliniques, mais également entre les patientes et les femmes en bonne santé.



# *CONCLUSION*

Globalement le microbiote est un écosystème composé de microorganismes établit dans un environnement spécifique qui dit microbiome (**Montassier, 2014**), ainsi chaque région de l'organisme est caractérisée par leur microbiote particulier tels que le microbiote nasal, oculaire, cutané ou encore vaginal, lequel présente une composition très proche du microbiote intestinal mais, ce dernier est le plus important dans son volume et ses fonctions, on trouve que les chercheurs disent que c'est un deuxième cerveau situé au sein de nos intestin, constitué de près de 100 000 milliards de bactéries pour 10 fois moins de cellules humaines (**Dethlefsen et al., 2006**).

Avec le développement de progrès scientifique, les études montre que les interactions entre l'hôte et son microbiote peuvent s'envisager comme une symbiose, au sein de laquelle chacun des deux partenaires bénéficie d'avantages et pour la constitution du microbiote on trouve qu'elle démarre dès la naissance (**Dolé, 2018**). Donc majoritairement le nouveau-né est colonisé dès la naissance par le microbiote maternel sous différents facteurs tels que la voie de naissance, le mode d'alimentation, l'environnement ainsi que l'administration d'antibiotiques chez la femme enceinte (**Rofes, 2014**).

Les recherches présentés dans cette pré-étude confirme qu'il ya une différence de diversité entre le microbiote intestinal d'une personne saine et d'une personne atteinte de cancer. Confirmant ainsi la présence d'une dysbiose chez les sujets atteints de cancer du sein (**Rolland, 2017**).

La connaissance du microbiote intestinal et de ses effets sur le fonctionnement et la santé de l'organisme humain devient plus importante de jour après jour. Cette connaissance peut être une clé principale dans la découverte de nouvelles thérapies ciblées qui aident à diminuer cette pathologie (**Lamoureux, 2016**).

---

*LISTE*  
*BIBLIOGRAPHIQUE*

### A

- Al Kassa, I. (2014).** *Recherche et caractérisation du potentiel antiviral et probiotique de nouvelle souche de bactérie lactique d'origine vaginale.* Thèse de doctorat, France, université de Lille 1, 202p.
- 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.
- Arnaud A., Brossard A.M., Charra C and al .( 2013 ).** Les traitements du cancer du sein, Institut National du Cancer 7 : 23-35.
- Ateudjieu et al. (2018).** Profil et antibiosensibilité des bactéries pathogénies associées aux diarrhées chez les patients consultant à l'hôpital régional annexe de kousseri, extrême-nord Cameroun.

### B

- Balu-Maestro, C, Chapellier C, Carrier P, et al. (2005).** Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. *J Radio l*;86:1649-57.
- Bane, K. (2011).** *Etude épidémiologique et prise en charge du cancer de sein au centre hospitalière mère-enfant « Luxembourg ».* Thèse. Mali, Université Bamako, 114p.
- Berg RD.** The indigenous gastro intestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996 ; 4305.
- Bernalier-Donadille A.** Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;(34).
- Bernard, G. (2009).** *Recommandation pour l'hygiène des mains.* Lyon, -V XVII N°3 205-207.
- Belhafiane, S. (2015).** *Cancer de sein chez la femme jeune de moins de 40 ans.* Thèse. Maroc. Université Cadi Ayyad, 238p.
- Benzalim, M. (2010).** *Dépistage des parasites intestinaux chez enfants consultant à l'hôpital de jour de pédiatrie du CHU M<sup>ed</sup> VI à Marrakech.* Thèse du doctorat. Marrakech,, université Cadi Ayyad, 146p.
-

**Berthélémy. (2016).** La coproculture ou l'examen bactériologique des selles. Elsevier Masson SAS.

**Bigache Iarriou, M (2004).** *Intérêt d'un rétablissement systématique précoce de la flore intestinale chez les nouveau-nés nés par césarienne. Un enjeu thérapeutique.* Thèse. Poitiers, Université de Poitiers, 85p.

**Bjoeksten, B. Naaber, P. Sepp, E. (1999)** .The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2 year old children *Acta Paediatr Scand* ; 29 : 342-6.

**Blüher M. (2010).** The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 21(1):38-43.

**Burcelin, R., L. Zitvogel, G. Fond et H. Sokol. (2016).** « Microbiote intestinal (flore intestinale)» Disponible sur :

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiersinformation/microbiote-intestinal-flore-intestinale>.

**Boisserie-Lacroix M, Dos Santos, E Lebiez-Michel N Galtier, , JB Bouzgarrou M et H Trillaud. (2004).** Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale? *J Radiol*; 85 :2135-42

**Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., Jemal, A., & Gagniere, J. (2018).** Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

**BRETTES J.P., MATHELIN C., GAIRARD B., BELLOCQ J.P. (2007).** Cancer du sein, Elsevier Masson.

**Brigitte Maurois, Pierre Kamina ; Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007 page de 2 à 10.**

## C

**Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. (2016).** Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr*. 9 mars ;7(2):323-30.

---

**Caricilli A. and Saad, M. (2013).** “11-The Role of Gut Microbiota on Insulin Resistance,”  
Nutrients, vol. 5, no. 3, pp. 829–851.

**Christl S-U., Murgatroyd P-R., Gibson G-R., Cummings J-H (1992).** Production,  
metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*. 102(4):  
1269–77.

**Chane Yack fa, G. (2017).** *Microbiote intestinale et diabète*. Thèse .France, université  
Poitiers, 86p.

**Coppé. L. (2018).** *Dysbiose intestinale chez l'homme, cause, conséquence, prophylaxie et  
traitement*. Thèse de doctorat. France, Université de Lorraine, 151p.

**Corthier G, Doré J. (2010).** Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le  
microbiote et la santé humaine. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 34(4):1-6.

**Corthier G, Sokol H, Doré J. (2007).** Diversité du microbiote et de ses fonctions.  
*Obésité*.2(3):215-20.

**Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., Gougis,  
S. (2013).** Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*,  
500(7464), 585-588. Doi: 10.1038/nature12480.

**Coudeyras S, Forestier C. (2010).** Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine.  
*Canadian Journal of Microbiology*. 56(8):611-50.

**Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lantier L. (2011).** Chirurgie du cancer du sein. *Health  
Sciences*; 24 : 2-9.

### D

**Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. (2006).** Assembly of the human  
intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol*. 21(9):517-23.

**Dehaene, C. (2012).** *Cancer de sein et prothèses externes mammaires rôle de pharmacien*.  
Thèse de doctorat. Lille, Université Lille 2, 124p.

---

**Dolé, E. (2018).** *Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications.* Thèse .Paul Sabbataire Toulouse III, 144p.

**Doré J., et al. (2017).** The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect? *Therapies*.72 :21-38.

**Dufrois, E. (2018).** *Etude descriptive des circonstances diagnostiques de cancer de sein chez la femme du moins de 50 ans et place de l'autopalpation mammaire dans cette population.* Thèse. France, université Bordeaux, 87p.

### E

**Espié, M., Hmy, A. S., Eskenazy, S., Cuvier, C., & Giacchetti, S. (2012).** Épidémiologie du cancer du sien. *Le Sien*, 1, 339-347.

### F

**Fabiani, K. (2019).** *Microbiote intestinal, immunité et transfert de microbiote, vers un espoir thérapeutique.* Thèse de doctorat. France. Université d'Aix Marseille, 233p.

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

**Fillerona A, Jumas-Bilakb E. (2015).** Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogenèse d'une niche écologique. *Revue Francophone des Laboratoires* 469: 35-43.

**Frayssinhes, L. (2017).** *Implication de microbiote intestinal dans la santé et enjeux thérapeutique* .Thèse de doctorat. Université Toulouse Paul Sabatier, 92p.

**Frédéric Barbut, F.J., (2010)** Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 17(6): p. 511-520.

**FOURNIER A., BERRINO F., CLAVEL-CHAPELON F. (2008).** Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study, *Breast Cancer Res Treat*, vol. 107, n° 1, 103-111.

### G

---

**Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. (2015).** Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front microbiol* ; 6.

**Geffroy, M. (2010).** *Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer de sein.* Thèse de doctorat. France, université Henri Poincaré, Nancy1, 144p.

**Gérard, P., Lepercq, P., Leclerc, M., Gavini, F., Raibaud, P., Juste, C. (2007).** Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Applied and environmental microbiology*, 73(18), 5742-5749.

**Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. (2015).** Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol.*27:51-6.

**Gill, S. R., M. Pop, R. T. Deboy, P. B. Eckburg, P. J. Turnbaugh, B. S. Samuel, J. I. Gordon, D. A. Relman, C. M. Fraser-Liggett and K. E. Nelson (2006).** "Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome." *Science* 312(5778): 1355-1359.

**Goulet, O. (2009).** La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *J. Pédiatrie Puériculture* 22, 102–106.

### H

**Hamdi, M. (2018).** *Manifestations buccales des maladies auto immunes : microbiote, immunité, et nouvelles thérapeutiques.* Thèse de doctorat, Bordeaux Université de Bordeaux ,81p.

**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 ResThere* , 3(9).100-104.

**Hara, N. Alkanani, A. K. D. Ir., Robertson C. E, Wagner, B. D. D. N. Frank, and D. Zipris, (2013).** "2-The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes," *Clinical Immunology*, vol. 146, no. 2, pp. 112–119.

---



**Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. (2000).** Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 30(1):61-7.

**HARTMAN, L.C SCHAID, D.J. WOODS J.E. et al., (1999).** Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*, 340(2) : 77-84.

**Héron, J.F.,** Cancérologie générale - 19/12/2003 Polycopié – Chapitre 6 - page : 1 La classification des cancers, Faculté de Médecine de Caen – France, 25p.

**Hoffmann, C. Dollive, S. Grunberg, S. J. Chen, H. Li, G. D. Wu, J. D. Lewis, and F. D. Bushman (2013).** “Archaea and Fungi of the Human Gut Microbiome: Correlations with Diet and Bacterial Residents,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 6, p. e66019.

### I

**Idmanga, S. (2019).** *Cancer de sein chez la femme jeune moins de 35 ans au service de gynécologie obstétrique CHU Med VI de Marrakech.* Thèse. Marrakech, université Cadi Ayyad, 228p.

### J

**Jaglin, M. (2013).** *Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central.* Thèse de doctorat : Biologie, France: Université Paris Sud, 291p.

**Jeane, T. (2019).** *Composition et dynamique du microbiote vaginal : Facteurs associés et rôle dans l'infection par chlamydie trachomatis.* Thèse de doctorat. France, Université de Versailles, 261p.

**Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. (2010).** Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*; (60): 277-300.

**Junjie, A. (2010).** Human Gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59-65.

---

### K

**Kalluri R. et Zeisberg M. (2006)** Fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 6, 392- 401.

**Kostic, A. D., R. J. Xavier and D. Gevers (2014).** "The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead." *Gastroenterology* 146(6): 1489-1499.

**Kurtz. J. (2002).** The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer*, 38(15) : 1961-1974,

### L

**Landman,C. Quévrain, E. (2016).** « Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiologique ». *Médecine interne*, no 37, P 418-423.

**Langhendries J ;-P (2006).** *Archives de pédiatrie* 13 ; 1526-1534.

**Lamoureux, I. (2016).** *Flore intestinal et pathologie : étude historique des concepts du microbiote*, Thèse .France, Université de Toulouse III Paul sabbataire, 108p.

**Le corgne, A. (2016).** *Rôle de pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer de sein apres chirurgie mammaire.* Thèse de doctorat. Bourgogne, Université de bourgogne UFR des sciences de santé circonscription pharmacie, 128p.

**Lecarpentier, J. (2012).** Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer de sein des femmes a risque génétique élève. Thèse de doctorat. France, université Paris-Sud XI, 277p.

### M

**Marteau P. (2012).** Le microbiote intestinal en 20 questions. John Libbey Eurotext .

**Marteau P.(2013)** Microbiote intestinal. EMC Gastro-entérologie.

**Marteau, P Doré J. (2017).** Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. 338 p.

**Macfarlane GT, Gibson GR. (1994)** .Metabolic activities of the normal colonic flora. *Hum Health*.

---

**Mihoubi A. (2009).** Thèse médical: Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna Etude cas-témoins.

**Montassier, E. (2014).** Modification *iatrogènes du microbiote intestinal : impact de la chimiothérapie*. Thèse de doctorat, Nantes, université de Nantes, 124p.

**Morteau. D. (2006).** *Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques*. Thèse de doctorat. France, université de Nantes, 321p.

**MORRIS, E.A. (2001).** Review of breast MRI : indications and limitations. *Semin Roentgenol* ; 36(3) : 226-237.

**Moore AM, Patel S, Forsberg KJ, Wang B, Bentley G, Razia Y, et al.** Pediatric Fecal Microbiota Harbor Diverse and Novel Antibiotic Resistance Genes. *PLoS ONE* [Internet]. 13 nov 2013 [cité 1 juin 2021];8(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827270>.

**Musgrove EA, Sutherland RL. (2009).** Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer*; 9: 631-43.

**Muller, J. A., R. P. Ross, G. Fitzgerald and C. Stanton (2009).** Manufacture of probiotic bacteria. *Prebiotics and probiotics science and technology*. New York, USA, Springer Science.

### N

**Nkondjock A, Ghadirian P. (2005)** Facteurs de risque du cancer du sein. *MS Médecine Sci*.21(2):175–180.

**Nutrium, H. (2011).** Microbiote cutané et santé de la peau, 107(14), 8–11

### O

**OMS, (2018).** Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018, Organisation Mondiale de la Santé: Communiqué de Presse N°263.

---

**Ouwehand A, Vesterlund S. (2003).** Health aspects of probiotics. *IDrugs Investig Drugs J.* 6(6):573-80.

### P

**Papillon E, Bonaz B, Fournet J. (1999).** Acides gras à chaîne courte: effets sur le fonctionnement gastro-intestinal et potentiel thérapeutique en Gastroentérologie. *Datarevues03998320002306-7761.* 23(6-7):761.

**Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. (2006).** Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.*118(2):511-21.

**Perrier, A. (2016).** *Prise en charge de cancer de sein pendant la grossesse.* Thèse. Paul sabbataire, université Toulouse III Paul sabbataire, 116p.

### R

**Raboua, M. (2016).** *Épidémiologie des amibes : Expérience du service de Parasitologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de dix ans.* Thèse. Marrakech, université cadi Eyyad, 133p.

**Radaody. K. (2007).** Techniques coprologique standards en parasitologie. *Biologie clinique*

**Rajca, S. (2015).** *Conséquences physiopathologiques de la dysbiose associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.* Thèse, Paris, université Pierre et marie curie, 155p.

**Raymond R. (2003).** Les étapes importantes pour la réalisation d'une coprologie parasitaire. *Spectra biologie,* (133) :49-54.

**Rambaud JC., Buts JP., Corthier G., Flourié B. (2004).** Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. Éd. John Libbey ; 21-46.

---

**Rofes, C. (2014).** *Intérêts du microbiote intestinal et probiotique.* Thèse. France, université Toulouse III Paul Sabbatiaire, 79p.

**Rolland, H. (2017).** *Le microbiote intestinal : son implication dans le métabolisme des œstrogènes et ses conséquences sur le cancer de sein chez les femmes.* Thèse de doctorat. France, Université de Nantes, 93p.

**Roux, M. (2013).** *Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonal : analyse d'une série de 90 cas.* Thèse. Paris, université Paris 7-Paris Diderot, 69p.

### S

**SAGLIER J., BEUZEBOC P., POMMEYROL A., et al. (2009).** Cancer du sein, questions et réponses au quotidien. 3ème édition. Paris : Masson, 194p. (Abrégés, 1971). ISBN : 978-2-294-70258-7.

**Ségala G.** Cancer: les mécanismes biologiques-01/03/2012. Futura Sciences.

**Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. (2013).** The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res.* (9).

**Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD. (2015).** Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, January ; 212:9-17.

**Sommer F, Bäckhed F. (2013).** The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 11(4): 227-238.

**Spano, J. P. (2000).** Pathologies malignes associées à l'infection à VIH. *La Lettre du cancérologue* (Boulogne), 9(5), 203-218.

**Strober W, Ehrhardt RO. (1993).** Chronic intestinal inflammation : an unexpected outcome in cytokin or T cell receptor mutant mice. *Cell.*

### T

**Tardivon A., Malhaire, C. (2009).** Cancer du sein (I). *Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie*, *Encycl Med Chir* (Elsevier SAS, Paris), vol. 34-8000-A-40.

---

**TUBIANA, M. KOSCIELNY S. (1999).**The rationale for early diagnosis of cancer-the example of breast cancer. *Acta Oncol* 38(3) : 295-303.

**Thivierge. K. (2014).** Méthodes de laboratoire en parasitologie intestinale, cahier de stag

### U

**Uzan S, Garet R. (1998).** Cancers du sein, épidémiologie, anatomie pathologie, évolution, principes de traitement. *La revue du praticien (Paris)* 48: 787-796.

### V

**Visvader. JE. (2009).** "Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis." *Genes Dev*; 23(22): 2563-2577.

### W

**Walter H. Moos, Douglas V. Faller, David N. Harpp, Iphigenia Kanara, Julie Pernokas. (2016).** Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling. *BioResearch Open Access*.(51).

**Wang Y, Zhou X, Xu X. (2015).** Oral microbiota: An overlooked etiology for chemotherapy-induced oral mucositis? *Journal of the Formosan Medical Association*. 114(4), 297– 299. Disponible sur : <https://doi:10.1016/j.jfma.2013.10.014>.

**Wein, A. J. (2015).** Re: The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection. *Journal of Urology*, 194(6), 1643–1644.

**Westerbeek, Elisabeth A. M., Anemone van den Berg, Harrie N. Lafeber, Jan Knol, Willem P. F. Fetter, et Ruurd M. van Elburg. (2006).** « The Intestinal Bacterial Colonisation in Preterm Infants: A Review of the Literature ». *Clinical Nutrition* 25 (3): 361-68.

**Whiteside, S., H. Razvi, S. Dave, G. Reid and J. P. Burton (2015).** "The microbiome of the urinary tract [mdash] a role beyond infection." *Nat Rev Urol* 12(2): 81-90.

**Willman C, Hromas R. (2006).** Genomic Alterations and Chromosomal Aberrations in Human Cancer. In: *Cancer Medicine*. (Ed. BC Decker Inc). 7e: 104-134.

---

**Wingo, P. A., Cardinez, C. J., Landis, S. H., Greenlee, R. T., Ries, L. A., Anderson, R. N., & Thun, M. J. (2003).** Longterm trends in cancer mortality in the United States, 1930– 1998. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 97(S12), 3133-3275.

### Y

**Yang, Q., Liang, Q., Balakrishnan, B., Belobrajdic, D. P., Feng, Q. J., Zhang, W. (2020).** Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*, 12(2), 381. Doi:10.3390/nu12020381.

**Youenn, A. (2014).** *Développement d'une application oropharyngée de lactobacilles pour lutter contre les infections respiratoire à pseudomonas aeruginosa.* Thèse de doctorat, Bretagne Université de Bretagne occidentale, 188p.

### Z

**Zerhari, Y. (2019).** *Microbiote intestinale et cancer de sein.* Thèse de doctorat. Maroc, université Mohammed V Rabat, 171p.

## Résumé

Le microbiote est défini par l'ensemble des micro-organismes vivant dans notre organisme. Sa composition varie en fonction de la niche écologique à laquelle il est rattaché, chaque niche ayant des conditions physico-chimiques différentes. Parmi les différents microbiotes on trouve le microbiote intestinal est le plus abondant et se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Il agit sur notre santé en exerçant des fonctions bénéfiques. Cependant, si un microbiote intestinal équilibré est un signe de bonne santé mais si ce microbiote est déséquilibré c'est le cas d'une dysbiose. Ainsi, le microbiote intestinal est une des étiologies de l'obésité et de cancer du sein.

**Mots clés :** Microbiote intestinal, dysbiose. Cancer de sein, obésité.

يتم تعريف الكائنات الحية الدقيقة من قبل جميع الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في أجسامنا. يختلف تكوينها وفقاً للمكانة البيئية التي ترتبط بها ، ولكل مكانة ظروف كيميائية فيزيائية مختلفة. من بين الكائنات الحية الدقيقة المختلفة نجد أن الكائنات الحية الدقيقة المعوية هي الأكثر وفرة وتقع بين تجويف الجهاز الهضمي والمخاط الموجود على سطح الظهارة المعوية ، وهو موجود في جميع أنحاء الجهاز الهضمي ولكن تركيزه أعلى في الأمعاء الدقيقة والقولون. إنه يعمل على صحتنا من خلال ممارسة وظائف مفيدة. ومع ذلك ، إذا كانت الميكروبات المعوية المتوازنة علامة على صحة جيدة ، ولكن إذا كانت هذه الميكروبات غير متوازنة ، فإن يوجد اختلال في التوازن. وبالتالي ، فإن ميكروبيوتا الأمعاء هي أحد مسببات السمنة وسرطان الثدي.

**الكلمات المفتاحية :** الميكروبات المعوية، اختلال توازن البكتيريا ،سرطان الثدي ،السمنة

The microbiota is defined by all the microorganisms living in our body. Its composition varies depending on the ecological niche to which it is attached, each niche having different physicochemical conditions. Among the different microbiota we find the intestinal microbiota is the most abundant and is located between the lumen of the digestive tract and the mucus present on the surface of the intestinal epithelium, it is present through out the digestive tract but its concentration is highest in the small intestine and colon. It acts on our health by exercising beneficial functions. However, if a balanced gut microbiota is a sign of good health but if this microbiota is out of balance, then a dysbiosis. Thus, the gut microbiota is one of the etiologies of obesity and breast cancer.

**Keywords :** Intestinal microbiota, dysbiosis, breast cancer, obesity.