



HAL
open science

Probiotiques et cancer : exemple du cancer colorectal

Latifa Simba

► **To cite this version:**

Latifa Simba. Probiotiques et cancer : exemple du cancer colorectal. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01957146

HAL Id: dumas-01957146

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01957146>

Submitted on 17 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 11 DECEMBRE 2018

PAR

MME SIMBA LATIFA

Née le 21 JUILLET 1992 à LUNEL

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :
PROBIOTIQUES ET CANCER : EXEMPLE DU CANCER
COLORECTAL

JURY :

Président : Pr. Benjamin Guillet

Membres : Pr. Edwige Tellier
Dr. Sébastien Peyret

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,
Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-
Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,
Pharmacien titulaire

Mme Florence
LEANDRO, Pharmacien
adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM
de l'Assurance Maladie Mme Clémence TABELLE,
Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont aux membres de mon jury :

- **M. Guillet**, merci pour votre accompagnement pendant ce travail, merci pour vos conseils et pour votre aide.
- **Mme Tellier**, merci pour votre présence et merci pour tous les cours que vous nous avez donné. Les professeurs ne se souviennent pas souvent des élèves mis à part ceux qui les marquent. Moi, c'est votre gentillesse et votre patience qui m'a marquée au cours de mon cursus.
- **M. Peyret**, merci pour votre présence, mais également de m'avoir accordé un stage dans votre officine. Quand on effectue un stage de 6 mois à temps plein on apprend forcément beaucoup de choses, mais mon apprentissage a été décuplé avec votre équipe.

Je tenais également à remercier toute l'équipe de la pharmacie Décaroli Provençale : Brigitte, Charly, Reb, Nad, Ben, Arma, Véronight... Chacun d'entre vous m'a aidé au cours de mon stage, dans la pratique de mon futur métier, j'ai appris énormément de choses à vos côtés et le mot est faible. De plus, je n'avais aucune expérience alors merci pour votre patience, et pour tous vos précieux conseils.

Je dédie cette thèse à deux personnes :

Tout d'abord à mon mari, mon co-équipier, Inzou

Les mots ne seront jamais assez nombreux pour exprimer toute la gratitude que j'ai envers toi. Tu m'as toujours poussée vers mes objectifs et je pense que c'est ta capacité à être bienveillant avec moi qui me touche le plus chez toi. Depuis qu'on s'est rencontrés, on avance ensemble, main dans la main, et ça ce n'est pas juste une image, ou une belle phrase dite comme ça. Non c'est réel, c'est la vie qu'on mène aujourd'hui, et je suis fière de nous. Je sais que mon bonheur fait le tien et ça va dans les deux sens. Merci d'être tout simplement toi, merci d'être là, et d'être le même homme qui a croisé ma route en 2011.

La deuxième personne à qui je dédie cette thèse est mon fils, Izhaq.

Quand tu es arrivé dans ce monde je ne pensais pas que c'était possible de ressentir un tel bonheur. Je ne me doutais pas qu'être mère pouvait procurer de tels sentiments. Mais bon, je n'avais même pas eu le temps de me remettre de mes émotions que 3 semaines après t'avoir mis au monde, j'étais sur les bancs de la fac pour mes examens ! Et puis je repense encore à mes pleurs en te laissant pour aller faire mon stage. Tu n'avais que 3 mois et cela peut peut-être passer pour de l'exagération mais c'était une des périodes les plus dures que j'ai pu vivre, mais avec le temps je m'y suis faite. Comme toute expérience cela m'a fait grandir et évoluer. Tu es devenu ma priorité, j'ai hâte de te voir grandir et de te voir évoluer auprès de nous. J'espère qu'un jour, si Dieu veut, quand tu seras assez grand pour comprendre, tu seras fier de moi et fier de dire que je suis ta mère. Dans le cas contraire... je ne préfère pas dire ce qui pourrait arriver dans le cas contraire ! Je t'aime mon fils.

Ensuite, mes remerciements vont principalement à mes 3 parents : ma mère, mon beau père et mon père :

❖ Commençons par toi **Maman**. Que dire. Le mot principal sera évidemment merci. Il faut dire qu'avec mes études j'ai eu des hauts, et j'ai eu des bas, mais j'ai eu du soutien de ta part tout au long. Je remercie le bon Dieu de m'avoir accordé une mère comme toi, qui m'a appris les vraies valeurs de la vie. Tu es ma maman mais aussi mon amie et c'est ça qui est beau. Si je suis devenue la femme que je suis aujourd'hui c'est en partie grâce à ton influence, et je sais que je te serais redevable à vie pour tout ce que tu m'as apportée et que tu continues de m'apporter au quotidien. Je t'aimerai et j'essaierai toujours de faire tout mon possible pour te chérir jusqu'à mon dernier souffle.

❖ **Papa abdou**. Tu es rentré dans nos vies en 2004, j'avais 11 ans à l'époque. Tu es venu remplir de joie une vie qui venait de prendre un nouveau tournant. Tu nous as toujours considéré comme tes propres enfants, Mohamed Salima et moi et c'est dur de contenir mes larmes quand j'écris ce texte. Je veux juste te remercier pour tout ce que tu fais pour nous au quotidien, saches que pour moi tu restes et tu resteras à jamais mon papa à moi que j'aime et surtout que je respecte. Car oui, c'est important de le dire : je crois que sur cette terre tu es la personne pour laquelle j'éprouve le plus grand des respects, et la plus grande des considérations.

❖ **Papa**. Je remercie le bon Dieu de m'avoir accordé un père comme toi. Cela n'a pas toujours été facile mais Dieu nous a toujours facilité. C'est vrai que tout le monde te trouve dur etc... Mais saches que pour moi tu es mon modèle. Je t'aime et j'espère un jour pouvoir accomplir le quart de tout ce que tu as pu accomplir sur cette terre, j'espère un jour avoir le quart de la foi que tu as et le quart de la bienveillance que tu as.

❖ Je remercie aussi mes grands-parents maternels, **Mamie** et **Papi** tout simplement ! J'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir mais surtout d'avoir pu passer autant de temps avec vous.

Je remercie également mes frères, mes sœurs, mes cousins, et mes cousines :

❖ Je ne peux que commencer par toi, **Fafah**, alias « ma vie ». Hum je me passerai de commentaires ! Merci pour ton soutien pour tout ce que je fais. Aujourd'hui je n'imagine même pas faire quelque chose sans ta présence ou ne pas te dire telle ou telle chose. Le lien qui nous lie je n'arrive pas du tout à le définir mais c'est un des liens les plus forts de ma vie et tu le sais, je le sais, et tout le monde le sait ! Quelquefois je suis un peu dure avec toi mais c'est parce que je suis une des

personnes qui veut le plus ton bien sur cette terre (et cette phrase ne l'oublie pas pendant nos prochaines disputes) ! Tu commences à grandir et à devenir un petit bout de femme maintenant et je suis très fière de toi. Prions pour toujours avancer main dans la main toi et moi et ne jamais se séparer, je t'aime ma sœur.

❖ **Mohamed**, mon petit frère. Ça y est toi aussi tu es devenu un homme. Je me rappelle encore quand on se disputait pour les billes quand on était petits, ou pour les cartes Pokémon. Faut dire que j'étais grave jalouse de toi quand tu es né ! Ensuite le temps a passé et nous avons grandi tous les deux, c'est vrai qu'on n'est pas les frères et sœurs les plus proches de la terre, mais tout ce que je sais c'est que quand il faut être là l'un pour l'autre on l'est. Je suis ta grande sœur donc j'essaierai toujours de faire mon possible pour être là pour toi autant de fois que cela sera nécessaire. Ne perds jamais de vue tes objectifs et crois en toi comme moi je crois en toi. Je t'aime p'tit frère.

❖ **Youssef**, mon petit frère. Je me rappelle encore nos bagarres quand on était petits et de nos disputes. J'en rigole encore ! J'avoue je t'ai souvent embêté mais qui aime bien châtie bien. Je crois que tu ne le sais pas mais tu es un exemple pour beaucoup de personnes et je suis sûre que tu ne t'en rends pas compte. Tu es aussi un exemple pour moi de réussite et de persévérance. Tu te bas tout le temps pour avoir ce que tu veux et les gens comme toi, je les admire. Même si tu ne le sais pas tu es un de mes modèles. J'espère que Dieu gardera toujours nos chemins liés.

❖ **Yasmine, Husna, et Nayla** mes trois petites sœurs chéries, mes trois chipies... Bon je vais m'arrêter la parce que vous avez bien grandi et on dirait que je ne l'ai pas réalisé. Pour Yasmine et Husna, ma plus grande peur en partant de la maison c'était que vous m'oubliez. Alors c'est pour ça que même si je ne suis pas là tous les jours j'essaie de pointer le bout de mon nez à la maison régulièrement pour vous montrer que je suis toujours là ! Mais c'est surtout pour ne rien rater et pour continuer de vous voir grandir et évoluer. Je vous ai changé les couches, je me suis occupée de vous donc quand j'aurais un certain âge, je me chargerai de vous le rappeler ! Sachez que vous pourrez toujours compter sur moi si Dieu veut je serai toujours là.

❖ Et toi **Nabil** le petit dernier, le « bossu » ! tu viens d'arriver et je suis sûre que pleins de belles choses t'attendent si Dieu veut, mais surtout plein de fous rires avec nous !

❖ **Salima**, ma petite Salima. Un petit bébé qui est devenue une belle jeune fille en si peu de temps qu'on ne s'en ai même pas aperçus ! C'est étonnant car tu es celle qui me ressemble le plus physiquement mais tu es en même temps si différente de moi ! On est complètement l'opposé toi et moi mais ce n'est pas grave au contraire. En tous cas je suis très fière de toi ma sœur, fière de ton

comportement envers les autres, fière de tes progrès scolaires. Mais je suis surtout fière d'une chose, et c'est la plus importante à mes yeux : je suis extrêmement fière de ta nouvelle détermination et de tes ambitions. Saches que c'est ces deux choses qui font avancer une femme dans la vie. Relève la tête et sois fière de toi, garde toujours la tête haute face aux autres. Relève le menton ! Tout ça pour dire que je t'aime ma petite Salima.

❖ Mon petit bébé à moi **Yamine**. Tu seras plus grand quand tu liras ce petit texte. Je me suis occupée de la plupart de mes petits frères et sœur mais toi ce n'était pas pareil. Ce n'était pas une corvée (désolée maman et les autres !) là j'étais un peu plus grande car j'avais 20 ans quand tu es né et à cet âge on comprend forcément mieux les choses que quand on est dans l'adolescence. J'espère que tu deviendras un grand jeune homme avec pleins de projets et pleins d'ambitions et surtout que tu essaieras toujours de rendre fiers maman et papa.

❖ **Tata Anissat**, ma deuxième petite maman. Merci pour tout le bien que tu m'as apporté dans ma vie. On a toujours eu une relation qui balançait entre le « mère/fille » et le « mère/copine » mais saches que tu as tout mon respect, tout mon amour et toute ma reconnaissance. J'essaierai toujours de ne pas m'éloigner de ce cocon familial que vous avez formé toi et maman car c'est ce cocon qui me donne envie d'aller plus loin chaque jour.

❖ **Assma-a**, ma cousine, mon amie, ma perle rare. Oui tu as bien entendu, ma perle rare. Ah oui, j'allais oublier « l'accordée » ! Qui aurait cru qu'on pouvait rencontrer quelqu'un de sa famille au lycée ! En tous cas c'est ce qui est arrivé et je sais que je peux remercier le bon Dieu de t'avoir dans ma vie. Tu es une femme qui a des valeurs que je respecte, une femme bienveillante, une femme généreuse, une femme ambitieuse et surtout une femme pieuse grâce à Dieu. Nous ne sommes pas toujours d'accord sur tous les sujets, ça c'est sûr mais on arrive à s'écouter et à se comprendre et c'est ça que j'aime chez toi. On se dit tout, le bon comme le mauvais et je sais que j'aurais toujours besoin de toi dans ma vie donc je ne compte pas encore te lâcher ! Grâce à ce lien tu as pu me faire découvrir les personnes qui t'entourent, **fatima, amina, toilha, kassim...** Des personnes que j'aime énormément tout comme je t'aime toi ma sœur.

❖ A mes cousins et cousines que je porte énormément dans mon cœur : **Laty, Soilah, Soula**, Merci pour toutes les discussions, les conseils, le temps passé à m'écouter, mais surtout les fous rires.

❖ **A toute ma belle-famille**, merci pour tous les fous rires que vous m'apportez avec une mention spéciale à **Oubey** et **Saou**, je n'ai pas de mots pour vous qualifier. Tout ce que je peux dire c'est que vous êtes des individus étranges que je porte dans mon cœur.

Je vous remercie vous, mes amis :

❖ Commençons par la base. Alors je m'explique, la base est composée d'un système à deux éléments : **Aïda** et **Hafy**. Aida et Hafy c'est une amitié qui remonte à ... 14 ans maintenant. Une amitié depuis l'enfance. Sachez que toutes les deux vous êtes mes piliers. Il est vrai que je ne suis pas une fille qui dit souvent les choses, pas comme vous. Mais je n'en pense pas moins et je n'en ressens pas moins. Vous êtes ma petite famille à moi, ma petite bulle, et on a beau faire des rencontres, s'entendre avec des autres personnes, mais vous resterez toujours les premières dans mon cœur. Merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté dans ma vie, que ce soit pour mon mariage, pour mes études, et pour pleins d'autres choses. Je vous dois beaucoup et je n'oublie rien.

❖ Parlons, du chef, de la sapologie, de la classe et de la « stylence » incarnée, j'ai nommé **Abou**, mesdames et messieurs. Tu le sais c'est la base de donner de la force comme ça ! Je tiens à te remercier pour ton soutien à toute épreuve. Tu es quelqu'un qui sait être là pour ceux qu'il aime et c'est là ta plus grande qualité. Il faut avouer que je t'admire beaucoup pour ça car je ne pense pas pouvoir être capable d'en faire autant. Nous ne sommes pas toujours d'accord tous les deux, ça c'est indéniable, mais je tiens énormément à toi et à notre amitié et j'espère que j'en serai toujours digne.

❖ Place à mon acolyte, mon associée, mon binôme, ah non j'ai trop de mots pour te définir **Djess**. On va tellement bien ensemble toi et moi on a trop de prestance c'est trop ! Bon cessons les plaisanteries... (même si c'est vrai tout ça...). Un grand et un profond MERCI à toi. Cette thèse je devrai la dédier à toutes nos discussions ensemble, toutes nos révisions ensemble, mais SURTOUT à tous nos moyens mémo-techniques pour retenir nos cours. Pardon, mais nos moyens mémo-techniques peut-on en parler ? Je pense qu'il ne vaut mieux pas, car cela reviendrait à mettre en péril notre crédibilité ! En tous cas saches que tu n'es pas n'importe qui à mes yeux, aujourd'hui tu fais partie des personnes les plus importantes pour moi. Tu te rappelles quand tu me disais que ce n'était pas facile de rentrer dans mon « cercle » ? Là tu y es rentrée, ne compte pas en ressortir de sitôt.

❖ Un collègue, un ami, un frère, une source de motivation incarnée : **Ali**. Quand je t'ai rencontré il y a maintenant 4 ans, je dois dire que je n'étais pas prête à ce qu'on s'entende bien à ce point. Tu es passé du statut de collègue de mon mari à un de nos plus chers amis. Saches que tu es quelqu'un à qui je tiens et dont le bonheur m'importe. Et pour les gens dont le bonheur m'importe, je suis prête à tout. Cela peut-être une qualité comme un inconvénient mais c'est comme ça. Grâce à toi, nous avons fait la connaissance de **Sarah**, une fille généreuse avec de nombreuses qualités, notamment plein de qualités que je n'ai pas ! Merci à toi ma belle de rendre heureux notre frère et

d'être là pour nous.

❖ Une de mes plus belle rencontres ces dernières années : **Maeva**. Qui aurait cru que ça allait autant coller ente nous ? J'ai tellement de choses à dire sur toi que je ne sais même pas par où commencer. D'autant plus, que là, pour le coup, tu es un peu comme moi : Nous n'avons pas vraiment l'habitude de se dire les choses ! Je profite de cette thèse pour te dire que tu es une fille que j'aime énormément, tu es un peu comme mon double, on ne peut pas passer des jours sans s'appeler, sans se parler ou sans se voir. Je respecte la femme et la mère que tu es. Tu devrais être un exemple pour beaucoup de femmes et on ne te répètera jamais assez que tu es vraiment quelqu'un de bien. Merci de me soutenir chaque jour que Dieu fait, merci d'être là pour moi et de m'écouter quand j'en ai besoin, tu arrives toujours à me comprendre, d'ailleurs tu es une des rares personnes avec laquelle je suis toujours d'accord ! Merci pour tout Maé.

❖ **Nailat**, alias la joie, la bonne humeur. C'est un peu cliché mais le mot qui devrait te définir c'est « rayon de soleil », parce que c'est réellement ce que tu es. Tu essaie toujours d'être là pour les gens qui t'entourent et tu es d'une grande générosité. Quand tu es là pour quelqu'un tu es là à 100 %. Merci pour tout.

❖ **Myriam**, ma copine à moi, qui est devenu une maman en même temps que moi. Je ne pouvais pas écrire ces remerciements sans te citer. Merci pour toutes nos petites prises de tête mais aussi pour toutes nos réconciliations ! C'est ce qui a forgé notre amitié et notre amitié est très chère à mon cœur. Maintenant, tout ce dont j'ai hâte, c'est de voir nos enfants grandir ensemble. C'est prévu qu'ils deviennent meilleurs amis donc ils ont intérêt de nous suivre dans ce projet !

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	19
LISTE DES TABLEAUX	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
PARTIE 1 : INTRODUCTION SUR LES PROBIOTIQUES	22
A. QU'EST-CE QU'UN PROBIOTIQUE	23
B. UTILISATION COURANTE	23
C. STATUT DES PROBIOTIQUES	23
D. PROBIOTIQUES DISPONIBLES	25
1. Les probiotiques les plus courants	26
2. Effets secondaires possibles.....	32
3. Les conseils devant être apportés par le pharmacien	32
4. Probiotiques et alimentation	33
PARTIE 2 : QUELQUES NOTIONS SUR LE CANCER COLORECTAL	34
A. GENERALITES ET RAPPELS	35
B. LES DIFFERENTS TYPES DE CANCER COLORECTAL	38
1. Les polypes colorectaux.....	38
2. Les tumeurs malignes	38
C. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	38
1. Facteurs de risque	38
2. Epidémiologie	40
D. DEPISTAGE	40
E. DIAGNOSTIC.....	41
1. Symptômes.....	41
2. Biologie.....	42
3. Examens complémentaires (bilan d'extension)	42
F. TRAITEMENT.....	42
1. Chimiothérapies	43
a. Cancers colorectaux localisés	43
b. Cancers colorectaux métastasés.....	44
2. Thérapies ciblées.....	44
3. Autres Traitements	46
4. Surveillance.....	46
G. PREVENTION ET RECOMMANDATIONS	46

PARTIE 3 : ALIMENTATION, MICROBIOTE, ET PROBIOTIQUES, QUELS RÔLES ET QUELLE IMPLICATION DANS LE CANCER COLORECTAL ?.....	48
A. ALIMENTATION ET CANCER COLORECTAL	49
B. MICROBIOTE ET CANCER COLORECTAL.....	50
1. Définitions.....	50
a. Microbiome.....	50
b. Microbiote.....	50
2. Quels rôles ?.....	52
a. Rôle barrière contre les pathogènes	52
b. Rôle métabolique	53
c. Rôle du microbiote intestinal dans la carcinogénèse colique	53
d. Modulateur de réponses antitumorales	55
e. Modulateur de réponses immunitaires	56
f. Conclusion	56
3. Possible outil de dépistage, marqueur ?.....	57
4. Potentiel outil thérapeutique : la transplantation de microbiote fécal.....	58
C. PROBIOTIQUES ET CANCEROGENESE	60
1. Action sur des enzymes carcinogènes.....	61
2. Action antitumorale	61
3. Potentialisation de traitements anticancéreux	62
4. Induction de l'apoptose.....	63
5. Renforcement de la barrière intestinale	65
6. Rôle immunomodulateur	65
7. Action sur l'inflammation du cancer colorectal.....	66
CONCLUSION	67
ANNEXES	69
Annexe 1 : Nourriture, nutriments, métabolites et influence sur la carcinogénèse colique (13).....	70
Annexe 2 : Principaux effecteurs bactériens identifiés comme possiblement impliqués dans la carcinogénèse colique (13).....	71
BIBLIOGRAPHIE	72
<i>SERMENT DE GALIEN</i>	75

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evaluation du seuil douloureux en réponse à la distension colique des animaux traités par <i>L.Acidophilus</i> NCFM (6).	27
Figure 2 : Comparaison des seuils douloureux à la distension chez des animaux ayant une hypersensibilité viscérale à la distension, traités par <i>L.Acidophilus</i> NCFM, par placebo ou par plusieurs doses de morphine administrée par voie sous cutané (6).....	28
Figure 3 : Recommandations permettant l'évaluation d'un probiotique dans le cadre d'une utilisation alimentaire (7)	31
Figure 4 : Le colon dans le système digestif	35
Figure 5 : Les différents segments du côlon.....	36
Figure 6 : Les différentes couches de la paroi du côlon.....	37
Figure 7 : Les concentrations différentes du microbiote dans le tube digestif	51
Figure 8 : Chronologie de l'évolution de la transplantation fécale	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Espèces les plus retrouvées à l'officine.....	30
Tableau 2 : Contre-indications à la transplantation fécale (22).....	59
Tableau 3 : Effets des probiotiques sur la prolifération de plusieurs types de tumeurs (23) ...	60

LISTE DES ABREVIATIONS

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche

Cellules HT-29 : Cellules épithéliales tumorales en culture

OMS : Organisation mondiale de la santé

UFC : Unité formant une colonie

MSI : Microsatellites instables

5FU : 5-Fluoropyrimidine

ADN : Acide désooxyribonucléique

IG G1 : Immunoglobuline G1

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

TNF : Tumor necrosis factor

TLR : Toll like recepteur

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CACO2 : lignée cellulaire tumorale humaine d'origine intestinale isolée d'un adénocarcinome colique

NFKB : Nuclear factor kappa B

ARN : Acide Ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

TGF : Transforming growth factor

TRAIL : Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand

PARTIE 1 :
INTRODUCTION SUR LES PROBIOTIQUES

A. QU'EST-CE QU'UN PROBIOTIQUE

Le terme « probiotiques » vient du nom grec « pro » qu'on peut traduire par « pour » et de « biotikos » qui veut dire « la vie », le terme probiotique se définit donc par « pour la vie ».

En effet, ce sont des micro-organismes ingérés vivants qui, administrés en certaine quantité, confèrent des bénéfices à l'hôte, supérieurs aux effets nutritionnels traditionnels. Ils ne sont pas pathogènes et ne doivent pas pouvoir résister aux antibiotiques. Les probiotiques sont en général des bactéries ou des levures présentes dans l'alimentation, dans des médicaments, des compléments alimentaires, ou des produits laitier fermentés(1).

B. UTILISATION COURANTE

De manière générale, consommer des probiotiques a de nombreux bienfaits :

- Amélioration du maintien de l'équilibre de la flore microbienne intestinale.
- Inhibition de la colonisation des intestins par des micro-organismes pathogènes en renforçant la flore intestinale (par exemple augmentation des sécrétions des défensines).
- Aide à renforcer le mucus (film protecteur de la muqueuse intestinale) et à le rendre moins perméable (pour éviter la pénétration d'éléments indésirables dans notre organisme) (2).
- Restauration de l'homéostasie de la flore bactérienne lors de diarrhées associées à un traitement antibiotique.
- Amélioration de la digestion, notamment celle du lactose (1).
- Neutralisation de certains produits toxiques (2).
- Et bien d'autres(3).

Cependant, l'effet du probiotique dépend de la souche à laquelle elle correspond. En effet, il existe 400 à 600 familles de probiotiques et nous ne les connaissons pas toutes. Parmi les espèces connues, certaines ont une utilité et d'autres non (car elles ne survivent pas aux sécrétions digestives par exemple).

C. STATUT DES PROBIOTIQUES

En France, les probiotiques sont des compléments alimentaires (sauf quelques spécialités qui appartiennent aux médicaments comme Bacilor® ou Lactéol®). Les compléments alimentaires

doivent pouvoir compléter le régime alimentaire normal et sont une source concentrée de nutriments ayant des effets nutritionnels ou physiologique seuls ou combinés. Ils sont commercialisés sous forme de doses destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité (Art. 2 du décret du 20 mars 2006). Leur mise sur le marché nécessite au préalable une déclaration à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes).

Ils ne sont donc pas remboursés par la sécurité sociale et sont disponibles en vente libre en officine. Mais leur vente libre ne dispense pas le pharmacien de son devoir de conseil, comme nous allons le voir ci-après, ce ne sont pas des produits pouvant être pris par tous.

Les probiotiques étant des compléments alimentaires, ils répondent à des allégations de santé. Une allégation est un message ou une représentation non obligatoire en vertu de la législation, affirmant, suggérant ou impliquant qu'un composant alimentaire possède des caractéristiques particulières. Ces allégations peuvent être inexactes, ambiguës ou trompeuses (4). Il existe plusieurs types d'allégations :

- **Allégation nutritionnelle quantitative**

Message ou publicité qui suppose que le produit détient des propriétés nutritionnelles particulières, grâce à l'énergie ou aux nutriments qu'il peut ou pas contenir (« *Faible teneur en graisses* », « *riche en fibres* », « *sans sucre ajouté* », « *pauvre en sel* ») (4).

- **Allégation nutritionnelle fonctionnelle**

Une allégation nutritionnelle fonctionnelle donne à un complément alimentaire un rôle sur la croissance, le développement, ou d'autres fonctions physiologiques (« *Les fibres favorisent le confort intestinal* »)(4).

- **Allégation pour la santé**

On peut définir une allégation santé comme « *toute mention utilisée sur les étiquettes, lors de campagnes de marketing ou de publicité, selon laquelle la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses ingrédients – tels que, par exemple, vitamines et minéraux, fibres et bactéries « probiotiques » – peut avoir des bienfaits pour la santé.* » (Définition de l'EFSA).

En effet, on peut avoir des allégations pour la santé suggérant la diminution du risque d'avoir telle ou telle autre pathologie ; On peut aussi avoir des allégations liées aux fonctions

psychologiques et comportementales (« *amélioration des capacités d'apprentissage* »), ou à l'amaigrissement («... *consommé dans le cadre d'un régime hypocalorique contribue à la perte de poids* »)(4).

C'est l'EFSA qui a établi une liste des allégations autorisées pour les probiotiques que nous allons voir dans la suite de ce travail.

Selon la revue laitière française, en 2014, le marché des probiotiques était estimé à 12 % aux Etats-Unis, 7 % en Amérique Latine, 4 % au Moyen- Orient et 11 % en Asie, et les ventes mondiales d'ingrédients probiotiques évaluées à 33,19 milliards de dollars en 2015. Cette consommation devrait augmenter dans les prochaines années compte tenu du développement des aliments et boissons probiotiques au Japon, en Inde ou en Chine et d'une demande croissante de compléments alimentaires par la population.

D. PROBIOTIQUES DISPONIBLES

Actuellement, on ne peut pas affirmer qu'il y a une composition de flore intestinale idéale ou qu'il y ai de bonnes ou de mauvaises bactéries, mais ce qui est certain c'est qu'il est important de préserver une diversité et une richesse microbienne, ce qui peut être favorisé par la prise de probiotiques.(5)

Les probiotiques, nous en consomment tous, tous les jours. En effet, on en trouve dans les laits fermentés, dans les fromages, dans les yaourts, et dans bien d'autres aliments. Mais à température ambiante, ou après la date de péremption des produits, les différentes souches présentes transforment les sucres et les protéines en acides organiques et en eau oxygénée. Ces derniers sont des substances nocives pour les bactéries probiotiques qui vont alors être dégradées.

Cependant nous pouvons augmenter nos apports en prenant des suppléments sous forme de comprimés, gélules, ou sachets.(5)

1. Les probiotiques les plus courants

Les lactobacilles et les bifidobactéries sont les familles les plus couramment présentes dans les produits commercialisés.

Selon l'INSERM, les lactobacilles possèderaient des propriétés antalgiques au niveau intestinal. Ces propriétés seraient comparables à la morphine ! Les chercheurs de l'INSERM et ceux du centre hospitalier régional universitaire de Nice ont montré qu'une dose orale thérapeutique de *Lactobacillus Acidophilus* avait les mêmes effets qu'une dose classique de morphine en sous cutanée (2) Seulement, ils se sont aperçus que cet effet antalgique n'était pas immédiat et survenait une dizaine de jours après la première prise. Les chercheurs supposent donc que ces probiotiques pourraient être administrés les 10 premiers jours de traitement par morphine pour ensuite prendre le relais. Il semblerait, en plus, que les lactobacilles augmentent l'effet de la morphine de 65%. Si les recherches se confirment, cela permettrait à terme de diminuer les doses de morphine et ainsi diminuer sa toxicité.

D'autres recherches montrent que *Lactobacillus acidophilus* module la douleur d'origine intestinale et induit l'expression de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes.

C'est sur le syndrome de l'intestin irritable que ces actions ont été testées (le syndrome de l'intestin irritable repose sur des altérations de la paroi intestinale avec inflammation et des troubles de perméabilité ; les systèmes nerveux entérique et central sont à l'origine de ces douleurs(6)).

En effet, il a été montré, au cours de ce syndrome, qu'il y avait une réduction du nombre de lactobacilles et de bifidobactéries dans le microbiote intestinal.

Des chercheurs ont alors testé l'effet antalgique de 5 souches :

- *Lactobacillus acidophilus* NCFM
- *Lactobacillus Salivarius* LS33
- *Lactobacillus Paracasei* LPC37
- *Bifidobacterium Lactis* Bl 07
- *Bifidobacterium Lactis* Bl 04

L'effet antalgique de ces souches a été évalué en fonction de l'induction ou non de l'expression de récepteurs à effets antalgiques :

- Les récepteurs cannabinoïdes de type 2
- Les récepteurs aux opiacés mu, kappa, et lambda

Il s'est avéré que seules les souches *Lactobacillus acidophilus* NCFM et *Lactobacillus Salivarius* LS33 ont entraîné une augmentation de l'expression de récepteurs au sein des lignées de cellules épithéliales HT-29 : augmentation de l'expression des récepteurs mu mais aucun effet sur les récepteurs kappa et lambda. Cependant, *Lactobacillus Acidophilus* a été la seule capable de provoquer une augmentation de l'expression des récepteurs CB2. Ces données ont été confirmées chez le rat et la souris(6).

Des études ont donc été menées pour savoir si l'induction de ces récepteurs par *Lactobacillus Acidophilus* avait une influence sur les seuils douloureux en réponse à une distension rectale(6). Il s'est avéré que les seuils de douleurs se voyaient augmentés de 20% chez les animaux recevant *Lactobacillus Acidophilus* NCFM durant 15 jours. Mais les seuils retrouvaient leurs valeurs initiales au bout de 3 jours (figure1).

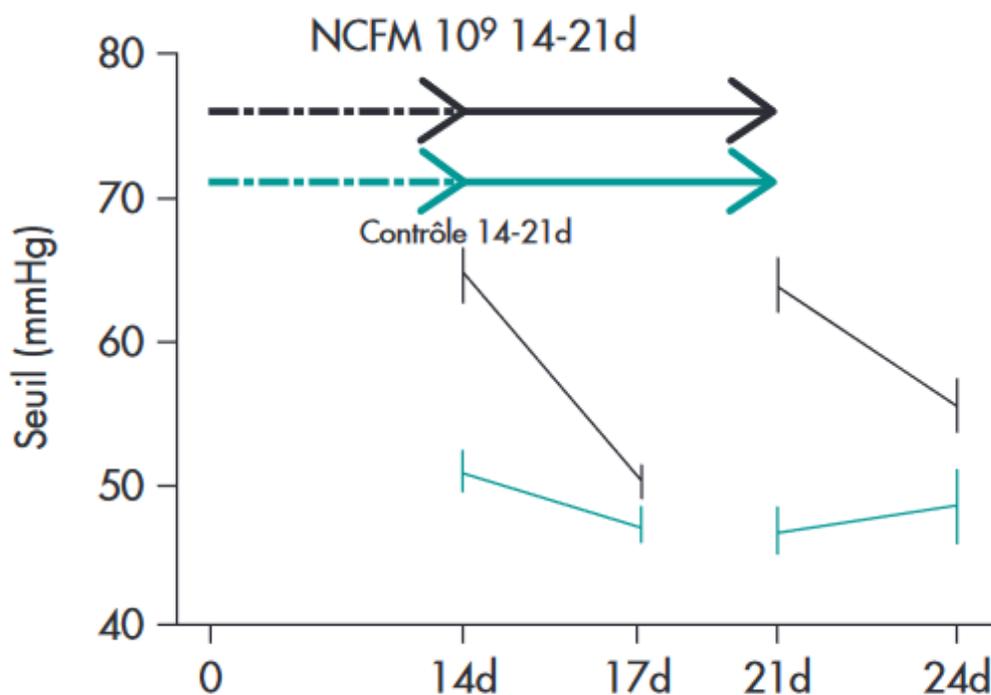


Figure 1 : Evaluation du seuil douloureux en réponse à la distension colique des animaux traités par *L. Acidophilus* NCFM(6).

Ensuite, ils ont instillé du butyrate au niveau du côlon à ces animaux pour établir un modèle d'hypersensibilité viscérale chronique(6). Les seuils de douleurs se voyaient alors augmentés de 44% chez les animaux traités par lactobacillus NCFM, avec un effet antalgique similaire à celui de la morphine. De plus, cette augmentation dépendait spécifiquement des récepteurs CB2 (figure2).

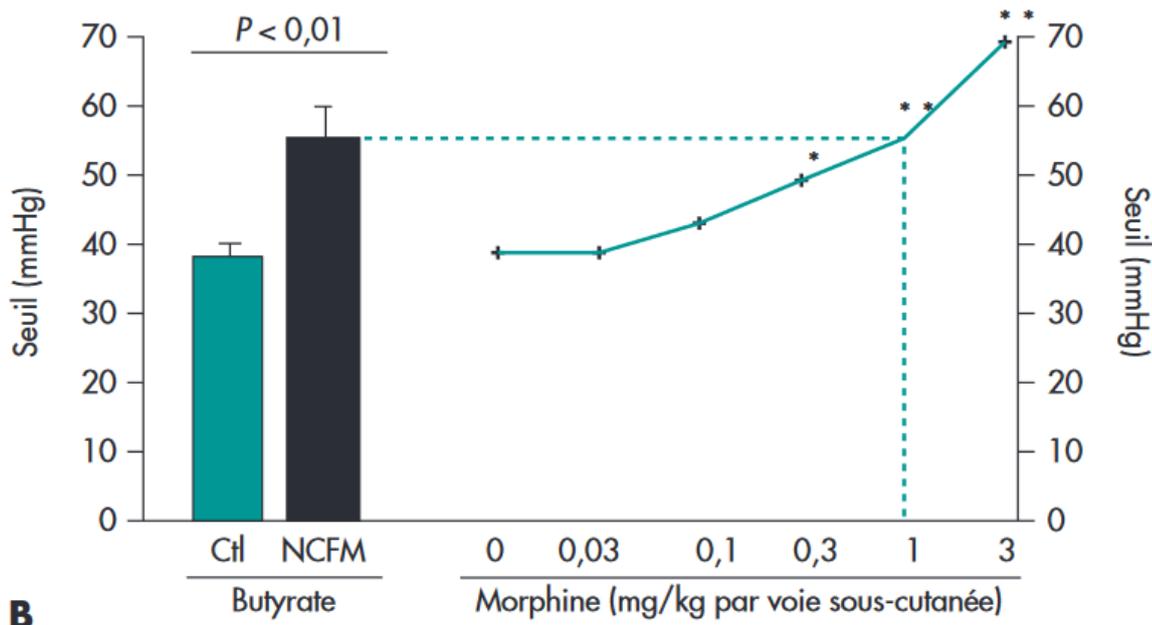


Figure 2 : Comparaison des seuils douloureux à la distension chez des animaux ayant une hypersensibilité viscérale à la distension, traités par *L. Acidophilus* NCFM, par placebo ou par plusieurs doses de morphine administrée par voie sous-cutanée (6).

Ces résultats sont encore au stade de recherche et restent à développer, mais cela laisse le champ à de grandes perspectives dans le traitement des douleurs intestinales du syndrome de l'intestin irritable.

A côté de cela, d'une manière générale, in vitro, les bactéries du genre *Lactobacillus* inhibent la prolifération de nombreux pathogènes. Mital et Al, nous donne en 1995 une liste de pathogènes inhibés in vitro par *Lactobacillus Acidophilus* :

- *Candida albicans*
- *Campylobacter pylori*
- *Clostridium perfringens*
- *Escherichia coli* entérotoxigène
- *Listeria monocytogenes*
- Et bien d'autres

Dans le tableau 1 ci-dessous, on a une liste non exhaustive des probiotiques retrouvés en pharmacie, pour adulte, les plus vendus en officine. Les propriétés des produits sont spécifiques d'une souche et non d'une espèce d'un genre. Une souche est désignée par son genre, son espèce et des caractères alphanumériques (par exemple *Lactobacillus Acidophilus* LA 401).

Micro-organisme	Spécialité
<i>Bifidobacterium Lactis</i>	- PROBIOLOG ® (association avec <i>Lactobacillus Acidophilus</i>) : 10 ⁹ germes par gélule
<i>Bifidobacterium Infantis 35624</i> ®	- ALFLOREX ® : 10 ⁹ germes par gélule
<i>Lactobacillus Acidophilus</i>	- PROBIOLOG ® (association avec <i>Bifidobacterium Lactis</i>): 10 ⁹ germes par gélule
<i>Lactobacillus Rhamnosus</i> (sous espèce de <i>Lactobacillus Casei</i>)	- BACILAC BIFIDO ® (association avec des bifidobactéries) : 3,3.10 ⁹ germes par sachets - LENIA ® : 8.10 ⁸ germes par gélule - BACILOR ® 8.10 ⁸ germes par gélule
<i>Lactobacillus Casei</i>	- ACTIBIOTA EQUILIBRE ET DEFENSE ® (en association avec <i>Lactobacillus Acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium</i>) : 3,2.10 ⁹ ferments par gélule
<i>Lactobacillus Helveticus LA 401</i> <i>Candisis 5M</i>	- LACTIBIANE Cnd 5M ® : 5.10 ⁹ germes par gélule
<i>Lactobacillus Plantarum CECT7 484</i> <i>Lactobacillus Plantarum CECT7 485</i>	- PROBIOLOG FLORVIS ® 3.10 ⁹ germes par stick

<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT7 483	
<i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938	- BIOGAIA ® (gouttes)
Association de : - <i>Bifidobacterium Longum</i> Rosell 175 - <i>Bifidobacterim Lactis</i> LAFTI B94 - <i>Lactobacillus Acidophilus</i> Rosell 418 - <i>Lactobacillus Rhamnosus</i> Rosell 11 - <i>Lactobacillus Helveticus</i> Rosell 52 - <i>Lactobacillus Lactis</i> Rosel 1058	- SUPRAFLOR ®: 11.10 ⁹ germes par gélules
Association de : - <i>Bifidobacterium Longum</i> LA101 - <i>Lactobacillus Helveticus</i> LA102 - <i>Lactococcus Lactis</i> LA103 - <i>Streptococcus Thermophilus</i> LA104	- LACTIBIANE REFERENCE ® : • Forme Sachet : 10 ¹⁰ germes par sachets ou 2.10 ¹⁰ germes par sachets • Forme Gélules : 10 ¹⁰ germes par gélule
Association de : - <i>Lactobacillus Acidophilus</i> LA201 - <i>Lactobacillus Plantarum</i> LA 301 - <i>Lactobacillus Salvarus</i> LA 302 - <i>Bifidobacterium Lactis</i> LA303 et LA304	- LACTIBIANE TOLERANCE ® • Forme Sachet : 10 ¹⁰ , 2.10 ¹⁰ , ou 4.10 ⁹ germes par sachet • Forme Gélules : 10 ¹⁰ germes par gélule
<i>Lactobacillus LB</i>	- LACTEOL ® (gélules ou sachets) : (10 ⁹ germes par gélule ou par sachet)

Tableau 1 : Espèces les plus retrouvées à l'officine

La forme galénique a une influence sur l'effet plus ou moins actif du probiotique.

En effet, pour fabriquer des comprimés, la pression qu'il faut exercer fait monter la température à plus de 50 degrés et une telle température tue un nombre considérable de bactérie et rend donc le produit moins actif.

Les gélules et les sachets quant à eux sont à privilégier car la probabilité d'avoir des souches vivantes est plus grande. (5)

Les produits contenant plusieurs souches sont à privilégier car plus le nombre de souches est grand, plus le nombre de territoires colonisés, du tube digestif, le sera, et plus le traitement sera efficace, en fonction de l'objectif visé.(5)

Danielle Festy, dans son livre sur les probiotiques, décrit les 7 critères d'un probiotique idéal :

- Résiste à l'acidité gastrique
- Résiste à la bile
- Adhère à la muqueuse intestinale
- Sa concentration est supérieure ou égale à 3 milliards de bactéries vivantes par gramme de produit
- Produit des substances antimicrobiennes
- Est toléré par l'organisme
- Reste vivant et stable dans le temps

Seulement, beaucoup de produits présents sur le marché ne respectent pas ces critères.

Selon un rapport de l'OMS en 2002, pour qu'un produit soit reconnu comme étant probiotique, plusieurs critères doivent être évalués selon les recommandations de la figure 3.

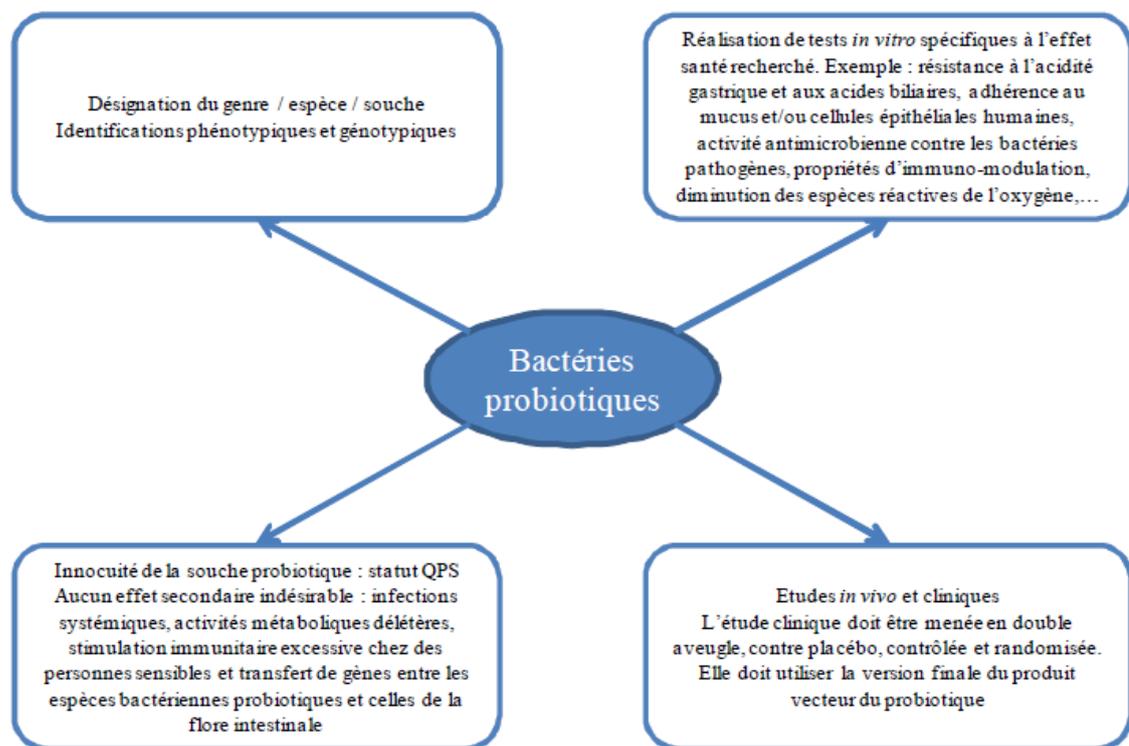


Figure 3 : Recommandations permettant l'évaluation d'un probiotique dans le cadre d'une utilisation alimentaire(7).

2. Effets secondaires possibles

Les probiotiques peuvent provoquer :

- Des infections,
- Des activités métaboliques non bénéfiques
- Des transferts de gènes
- Une stimulation du système immunitaire pouvant s'avérer être excessive (8).

Les rares cas d'infections concernent généralement les populations à risque comme :

- Les individus immunodéprimés
- Les enfants atteints de syndrome du grêle court
- Les enfants atteints de cardiopathie congénitale
- Les individus atteints de pathologies sous-jacentes (8)

De plus, les probiotiques ne devraient pas être pris par les femmes enceintes ou celles qui allaitent, ni proposés aux enfants prématurés.

Néanmoins, ce sont des produits qui sont vendus librement en pharmacie, sans ordonnance, il faut donc veiller à demander au patient s'il n'a pas de pathologies sous-jacentes avant de délivrer.

3. Les conseils devant être apportés par le pharmacien

- Conseiller de prendre ses probiotiques à jeun, le matin :

Il faut éviter de prendre les probiotiques au moment des repas car l'acidité gastrique, la bile et les sucs pancréatiques, sont beaucoup plus élevés, ce qui peut détruire les bactéries.

- Une posologie de 1 milliards de germes par jour pour commencer

Les études s'accordent sur le fait que la dose à partir de laquelle un probiotique a un effet est de 1 milliard de germes ou UFC par jour. Cette dose peut aller jusqu'à 40 milliards de germes par jour selon les cas et selon les effets recherchés (entre 10^9 et 10^{11} UFC/jour). Ainsi, plus le nombre de micro-organismes au départ est grand, plus on a de chances qu'un nombre suffisant de micro-organismes survive(5).

➤ 6 semaines de traitement de préférence

La durée de ces traitements doit être de 6 semaines minimum pour avoir une influence positive sur la santé des patients. On conseille de doubler la dose la première semaine afin de faciliter la régénération du microbiote.

4. Probiotiques et alimentation

La fermentation est un processus de conservation des aliments durant lequel des bactéries (comme les bactéries lactiques) dégradent les bactéries pathogènes en sécrétant des éléments acides. Certains aliments sont fermentés par des bactéries lactiques, ils sont alors lactofermentés. Ces aliments nous délivrent des probiotiques comme le kefir. Le kefir est une boisson qui provient de la fermentation de lait de vache ou de chèvre avec des grains de kefir. Il contient 20 à 40 espèces bactériennes et 7 à 50 milliards de bactéries donc 10 fois plus que les yaourts(5). Bien d'autres aliments contiennent des probiotiques :

- Fromages frais et yaourts
- Le pain au levain
- Les yaourts
- Le lait fermenté
- Les olives
- La choucroute
- Et bien d'autres

PARTIE 2 :
QUELQUES NOTIONS SUR LE CANCER COLORECTAL

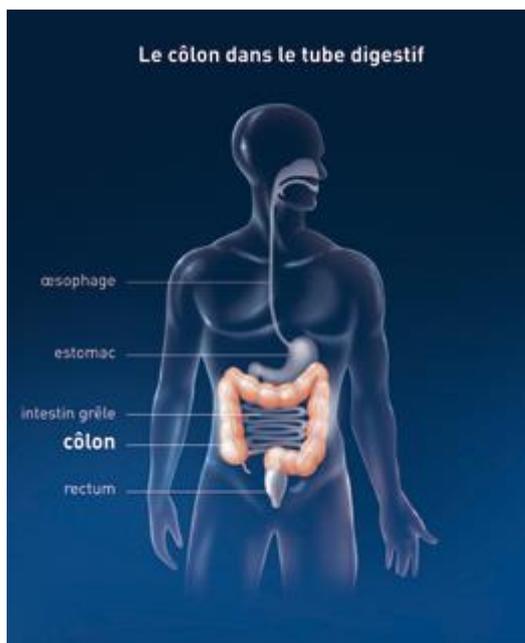
A. GENERALITES ET RAPPELS

Le système digestif est composé de 3 parties :

1. La cavité orale
2. Le tube digestif :
 - Œsophage
 - Estomac
 - Intestin grêle
 - Gros intestin
3. Les glandes annexes :
 - Foie
 - Pancréas

Grâce à la sécrétion des sucs dans le tube digestif, ce dernier va assurer la digestion. Il va transformer les aliments solides et liquides en substances absorbables qui sont nécessaires pour pouvoir apporter à l'organisme l'énergie dont il a besoin.

Il contient, en plus, des éléments lymphoïdes qui lui permettent d'avoir aussi un rôle de défense contre divers pathogènes (9).



.(10)

Figure 4 : Le côlon dans le système digestif

Le côlon et le rectum constituent le gros intestin. Le gros intestin mesure entre 1 et 1,5 mètres de long et a un diamètre de 6 à 6,5 cm (9). Son rôle est de recueillir les déchets alimentaires.

Le côlon a aussi un rôle important dans le contrôle du volume des selles et dans leur composition (9). Il va absorber l'eau et les électrolytes pour obtenir les selles et celles-ci vont ensuite passer par le rectum et être évacuées par l'anus(10).

Il a la particularité d'être riche en bactéries qui vont participer à :

- La digestion de protéines
- Au cycle entéro-hépatique de l'urée
- A la fermentation de certains glucides
- A la production de gaz intestinaux
- A la synthèse de certaines vitamines (9)



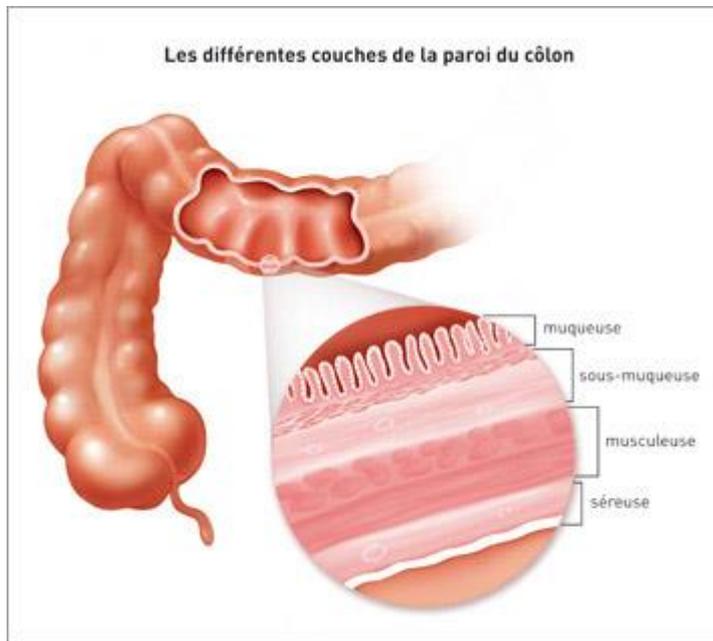
(10)

Figure 5 : Les différents segments du côlon

Le côlon, est composé de 4 segments.

En fonction de la partie où elles se trouvent, les selles ne sont pas de la même forme. Elles deviennent de plus en plus solides du côlon droit (les selles y sont liquides) au côlon sigmoïde (les selles y sont semi-solides)(10).

Le colon droit est doté d'un grand diamètre, ce qui permet le développement de masses ulcéro-bourgeonnantes.



(10)

Figure 6 : Les différentes couches de la paroi du côlon

Voici les 4 couches qui composent la paroi du côlon de la plus interne vers la plus externe :

- La muqueuse
- La sous-musculaire
- La musculuse
- La couche séreuse (constitue une partie du péritoine)

Lors de cancers colorectaux, c'est la muqueuse qui est la plus souvent touchée. Le cancer se développe ensuite au niveau des autres couches.

En se multipliant, les cellules échappent à l'homéostasie tissulaire et envahissent les tissus voisins. En fonction du type de cancer, le développement peut s'étaler sur une période plus ou moins longue (cancer agressif ou non).

En ce qui concerne le cancer colorectal, on peut schématiquement décrire quatre phases :

- **Initiation** : le cancer se développe dans 80 % des cas à partir d'un adénome puis évolue en carcinome en dizaines d'années.
- **Progression locale** : Franchissement de la muqueuse et atteinte des organes voisins.
- **Atteinte du circuit lymphatique**
- **Métastases** : Principalement au niveau hépatique (11).

B. LES DIFFERENTS TYPES DE CANCER COLORECTAL

1. Les polypes colorectaux

Les polypes sont des tumeurs bénignes. Certains polypes n'évoluent jamais au stade de cancer colorectal comme les polypes hyperplasiques, ou inflammatoires(10).

D'autres polypes ont quant à eux de fortes chances d'évoluer en cancer colorectal, ce sont les adénomes (polypes adénomateux). Ces polypes se développent à partir des glandes de lieberkühn (glandes de la muqueuse du côlon et du rectum) et sont à l'origine de plus de 80% des cancers colorectaux. Selon l'OMS, il existe 3 sous types histologiques :

- Les adénomes tubuleux
- Les adénomes tubulovilleux
- Les adénomes villeux

Enfin, il y a l'adénome plan qui est une lésion très localisée de moins de 1 cm de diamètre se développant à plat. L'adénome plan présente plus de risques d'évoluer vers un cancer(11).

Quoi qu'il en soit, tout polype doit être retiré par coloscopie ou par chirurgie.

2. Les tumeurs malignes

La plupart des cancer colorectaux sont des adénocarcinomes. Il s'agit d'adénocarcinomes lieberkühniens ou d'adénocarcinomes mucineux ou colloïdes muqueux. Il existe d'autres variétés histologiques comme les lymphomes ou les tumeurs stromales mais ces dernières sont beaucoup plus rares.

C. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

1. Facteurs de risque

Les cellules du côlon et du rectum peuvent subir certains changements entraînant un comportement anormal qui peuvent provoquer des tumeurs bénignes non cancéreuses (polypes hyperplasiques ou inflammatoires), ou des états pré-cancéreux (adénomes ou syndrome du cancer colorectal héréditaire). Cela signifie que les cellules ne sont pas encore cancéreuses mais qu'elles ont un fort risque de le devenir.

Il faut alors régulièrement faire des examens de suivi et des tests de dépistage pour détecter l'éventuel cancer le plus tôt possible. Selon les cas, la chirurgie peut être une solution afin de réduire le risque d'évolution vers un cancer(12).

Le principal facteur de risque de cancer colorectal est l'âge supérieur à 50 ans. En effet, après 50 ans, le risque d'avoir un cancer colorectal, sans pour autant avoir des facteurs de risque est de 3,5 % (11).

A côté de l'âge, il y'a plusieurs autres facteurs de risque :

- ATCD familiaux ou personnels de cancer colorectal
- ATCD personnels de cancer du sein de l'ovaire ou de l'utérus
- Syndrome de Lynch
- Polypose adénomateuse Familiale
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de crohn, rectocolite hémorragique...)
- Présence de polypes
- Inactivité physique et / ou Sédentarité
- Obésité
- Diabète
- Alcool
- Tabac
- Alimentation riche en viande rouge ou viandes transformées
- Alimentation faible en fibres
- Et bien d'autres (12)

Les personnes les plus à risques font l'objet de dépistages réguliers.

3 niveaux de risques ont été définis pour le cancer colorectal :

- Risque modéré : Il correspond au risque des populations de plus de 50 ans
- Risque élevé : correspond à des individus avec :
 - Des antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal
 - Maladie inflammatoire chronique
- Risque très élevé : populations ayant des antécédents familiaux de polypose

Ces dernières années, les recherches ont prouvé que selon les facteurs de risque cités précédemment, on avait une modification du microbiote intestinal. Aujourd'hui les équipes

de recherchent cherchent à prouver qu'il y a donc un lien entre microbiote intestinal et cancer colorectal.

2. Epidémiologie

➤ Epidémiologie du cancer

Le cancer est la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardiovasculaires. Mais l'incidence des cancers, en augmentation depuis 1980, diminue chez l'homme et se stabilise chez la femme depuis quelques années. De plus, la mortalité par cancer diminue chez les deux sexes.(11)

➤ Epidémiologie du cancer colorectal

On compte 1.4 millions de nouveaux cas de cancer colorectal par an et 700 000 décès(13). Les taux de cancer colorectal les plus élevés se trouvent en Amérique du Nord, en Europe dont la France et en Australie. Dans les pays moins industrialisés, le taux est plus faible (12).

En France, le cancer colorectal est la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon (11). C'est le 3ème cancer le plus fréquent, il apparaît généralement après 50 ans et la moyenne d'âge de diagnostic est de 71 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme.

L'incidence de ce cancer est malheureusement en augmentation chaque année.

La survie nette globale de 63% à 5 ans et 52% à 10 ans(10).

D. DEPISTAGE

Les dépistages de cancers sont des stratégies de prévention secondaire permettant des traitements curatifs si les lésions cancéreuses sont pré-néoplasiques ou si le cancer est encore localisé.

Un dépistage précoce du cancer colorectal permettrait d'envisager une guérison dans 90% des cas. Seulement, peu de personnes participent à ce dépistage (33%)(14). Des courriers sont envoyés aux sujets éligibles pour les encourager à faire le test, mais ils peuvent également être sensibilisés par leur médecin traitant (11). Depuis 2015, le dépistage se fait tous les deux ans, chez les sujets entre 50 et 74 ans, ayant ou pas des facteurs de risque, par test immunologique. Il est nommé *OC-Sensor*. (14).

Ce test repose sur la détection d'hémoglobine dans les selles. En effet cette détection se fait à l'aide d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine.

Si le test se révèle positif, il est suivi d'une coloscopie.

L'objectif de ce dépistage est de diminuer la mortalité par cancer colorectal.

E. DIAGNOSTIC

1. Symptômes

Les cancers colorectaux se développent en général sans faire de bruits. Cependant, devant certains symptômes il est recommandé de consulter un médecin :

- Douleurs lorsqu'on va à la selle, ou sensation de ne pas avoir tout évacué
- Constipation ou diarrhées persistantes dans la durée ou résistantes aux traitements classiques
- Selles plus fines avec plus ou moins présence de sang (rouge plus ou moins clair ou noir si le sang est digéré dans le colon) ou de glaires
- Augmentation du volume abdominal
- Crampes intestinales, ballonnements
- Douleur en position assise

Ces symptômes ne sont pas caractéristiques mais peuvent faire suspecter un cancer colorectal(10).

L'examen clinique se compose d'un examen général, abdominal, pelvien, et ganglionnaire.

Pendant l'examen général on peut constater :

- Une anorexie,
- Une asthénie
- De la fièvre
- Des signes d'anémie (asthénie, pâleur cutanéomuqueuse...).

A l'examen abdominal il est, dans certains cas, possible de retrouver une masse palpable, fréquemment au niveau du côlon droit, une hépatomégalie, ou une ascite.

Grâce au toucher rectal, de nombreux paramètres peuvent être évalués, notamment la taille de la tumeur par rapport à la marge annale, ou l'aspect macroscopique de la tumeur (11).

2. Biologie

Il est possible de constater une anémie ferriprive lors de l'examen biologique. Cette anémie peut être due à des saignements digestifs.

3. Examens complémentaires (bilan d'extension)

- Coloscopies
- Scanners
- IRM
- Echo-endoscopie rectale

F. TRAITEMENT

Le traitement varie en fonction de plusieurs facteurs. Il est possible d'envisager des traitements curatifs pour les formes, localisées sur la muqueuse digestive, pas encore métastasées. Pour les formes plus invasives, on va plutôt opter pour des traitements palliatifs qui vont allonger la survie en maintenant la qualité de vie des patients.

On peut aussi adapter le traitement en fonctions de certaines mutations caractéristiques pouvant être présentes chez le patient, notamment la mutation des gènes RAS et BRAF, ou en fonction du phénotype MSI dans le tissu tumoral (Instabilité des microsattélites).

C'est lors des RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) que le choix du traitement est fait par l'équipe médicale à l'aide de la classification TNM. Cette classification permet de définir quel est le stade de la maladie(14).

T : Taille de la tumeur primaire

N : Atteinte ou pas des ganglions lymphatiques (« Nodes)

M : Métastases présentes

Les chiffres vont de 0 à 4.

1. Chimiothérapies

a. Cancers colorectaux localisés

En cas de cancers colorectaux métastasés, l'objectif d'une chimiothérapie est de diminuer les risques d'évolution vers les métastases. Les protocoles pouvant être utilisés sont :

- FOLFOX : 5 FU ; Acide Folinique ; Oxaliplatine
- Fluoropyrimidine seule

- **5-FU**

Le 5-FU est l'un des anticancéreux le plus prescrit au monde. C'est la molécule de référence dans le cancer colorectal.

Il s'agit d'un antimétabolite de la famille des fluoropyrimidines. Les antimétabolites agissent sur l'ADN des cellules cancéreuses comme un leurre. En effet, leur structure a une certaine analogie avec la structure des substances endogènes nécessaires aux synthèses des acides nucléiques et des protéines, mais est suffisamment différente pour qu'ils agissent comme des inhibiteurs compétitifs : Ce sont pour la plupart des prodrogues de nucléotides modifiés qui vont entraîner l'interruption de la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

Plus précisément, le 5-FU et ses métabolites sont incorporés dans l'ARN à la place de l'uracile. Ce qui va inhiber la transformation de l'uracile en thymidine par la thymidylate-synthétase.

- **Acide Folinique**

L'acide folinique n'a pas d'action antitumorale propre mais potentialise l'action du 5-FU en prolongeant l'inhibition de la thymidylate-synthétase.

- **Oxaliplatine**

L'oxaliplatine est un agent anticancéreux dérivé du platine, apparenté aux alkylants. Son mécanisme d'action est basé sur la formation de lésions covalentes avec l'ADN, pour inhiber sa réplication et sa transcription, et des radicaux libres toxiques provoquant des cassures d'ADN.

b. Cancers colorectaux métastasés

En cas de cancer métastasé, les protocoles de chimiothérapie utilisés sont :

- FOLFIRI : 5 FU ; Acide Folinique ; Irinotecan
- FOLFOX : 5 FU ; Acide Folinique ; Oxaliplatine
- CAPOX : Capécitabine et Oxaliplatine

- **Capécitabine**

Il s'agit du précurseur du 5-FU.

- **Irinotecan**

L'irinotécan est un inhibiteur de la topoisomérase 1. La topoisomérase 1 est une enzyme qui assure des cassures monobrans de l'ADN. Ces cassures permettent la désenroulement de l'ADN, ce qui est nécessaire pour sa réplication et sa transcription.

Une inhibition des topoisomérases va entraîner une stabilisation des coupures transitoires de l'ADN qui vont de ce fait devenir des coupures définitives.

2. Thérapies ciblées

Des thérapies ciblées peuvent être utilisées au cours d'un cancer colorectal métastasé :

➤ **Anti-angiogéniques :**

- **Bévacizumab**

Le Bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Le VEGF est un acteur très important dans la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Ses récepteurs sont présents à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF a plusieurs effets :

- Régression des vaisseaux tumoraux
- Normalisation des vaisseaux tumoraux restants,
- Inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux donc inhibition de la croissance tumorale.

Dans le cancer colorectal il est souvent associé au 5-FU et l'acide folinique.

- **Aflibercept**

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée de fragments se liant au VEGF, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine.

Il agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, PlGF et VEGF-B, ce qui empêche la liaison des ligands endogènes. On a alors un blocage de l'activation des récepteurs du VEGF et de la néovascularisation.

- **Régorafénib**

Le régorafénib est un anticancéreux qui inhibe de nombreuses protéines kinases :

- Celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2),
- Celles impliquées dans l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E)
- Celles impliquées dans le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR).
- KIT, une protéine mutée, oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales

- **Anticorps anti-EGFR**

- **Cétuximab**

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre EGFR. EGFR est le récepteur du facteur de croissance épidermique. Ses voies de signalisation sont impliquées dans :

- La survie cellulaire,
- La progression du cycle cellulaire,
- L'angiogenèse,
- La migration et de l'invasion cellulaire,
- Le potentiel métastatique des cellules.

En plus de cela le cétuximab il induit l'internalisation de l'EGFR et recrute les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps-ADCC).

- **Panitumumab**

Le Panitumumab est aussi un anticorps dirigé contre EGFR. Celui-ci est entièrement humain et est utilisé dans la prise en charge de cancers colorectaux métastatiques exprimant le gène KRAS.

3. Autres Traitements

➤ Chirurgie :

La chirurgie d'exérèse reste une solution envisageable lorsqu'il n'y a pas d'envahissement locorégional ni de métastases.

On fait, généralement en plus de cela, une stomie, c'est-à-dire qu'on crée une ouverture en reliant le côlon (colostomie) ou l'iléon (iléostomie) à la peau de l'abdomen, pour pouvoir évacuer les selles. Ces dernières sont recueillies dans une poche fixe autour de la stomie. Cette stomie est selon les cas, temporaire ou définitive (15).

Radiothérapie :

Avant une opération, la radiothérapie diminue de 50% le risque de rechute locale. Elle peut être associée à une chimiothérapie.

4. Surveillance

En cas de rémission, il est préférable :

- D'avoir une consultation tous les 3 mois avec son oncologue puis tous les six mois les trois années suivantes.
- Examens biologiques et d'imagerie
- Coloscopies de surveillance

G. PREVENTION ET RECOMMANDATIONS

La prévention permet d'éviter l'apparition ou l'aggravation de maladies. De manière générale, on distingue les préventions primaires, secondaires et tertiaires.

- Prévention primaire : Action en amont de la maladie, comme par exemple en agissant sur les facteurs de risque.
- Prévention secondaire : Action à un stade précoce de la pathologie par des dépistages par exemple.
- Prévention tertiaire : Action sur les complications de la pathologie ou les risques de rechute.(11)

Afin de prévenir ou réduire les risques de survenue de cancer colorectal, on peut adopter plusieurs comportements, notamment se faire dépister (voir plus haut).

Il est aussi préférable de :

- Maintenir un bon poids
- Limiter le tabac (actif ou passif)
- Limiter la consommation d'alcool
- Limiter la consommation de viandes rouges ou de viandes transformées
- Préférer les aliments riches en fibres (12)

Les actions préconisées diffèrent en fonction du niveau du risque de cancer colorectal de l'individu.

- Personnes à risque moyen de cancer colorectal : Individus de plus de 50 ans
 - Réalisation d'un test de recherche de sang dans les selles tous les deux ans, dans le cadre du programme national de dépistage organisé(10).

- Personnes à risque élevé de développer un cancer colorectal :
 - Individus avec antécédents personnels ou familiaux de cancer ou d'adénome de plus d'un centimètre
 - Individus atteints de maladie inflammatoire de l'intestin.

Ces personnes doivent faire des coloscopies régulières.

- Individus atteints de polypose adénomateuse familiale ou de syndrome de lynch : Ces individus font l'objet de consultations d'oncogénétique et de chromocoloscopies (10).

Les cancers colorectaux font partie des cancers que l'on peut retrouver au niveau digestif. Ce dernier abrite des millions de bactéries commensales et dans ce travail nous nous sommes demandé si elles avaient une influence sur la tumorigenèse colorectale.

PARTIE 3 :
ALIMENTATION, MICROBIOTE, ET PROBIOTIQUES, QUELS RÔLES ET
QUELLE IMPLICATION DANS LE CANCER COLORECTAL ?

A. ALIMENTATION ET CANCER COLORECTAL

Comme nous l'avons vu précédemment, l'alimentation est un des facteurs de risque de cancer colorectal (consommation d'aliments transformés, de viandes rouges etc...). Une grande partie des cancers colorectaux pourraient être évitée en changeant de mode de vie.

L'investigation prospective européenne du cancer et de la nutrition (EPIC) a effectué une étude durant 5 ans sur 478040 hommes et femmes, entre 35 et 70 ans au début de l'étude, provenant de différents pays d'Europe. Parmi eux, 1 329 cas de cancer colorectal ont été enregistrés dont 855 cas de cancer du côlon et 474 du rectum (16). L'étude a montré que le risque d'avoir un cancer colorectal pouvait diminuer si :

- On augmentait la quantité de poisson consommée chez les individus qui en mangent le moins
- On diminuait la consommation de viande rouge et de charcuterie chez les individus qui en consomme le plus

Mais même s'il est prouvé par de nombreuses recherches que la consommation excessive de viandes rouges et de charcuterie est néfaste, les mécanismes liant cette consommation au cancer colorectal restent, pour l'instant, incompris. Il semblerait que la grande quantité de fer présente dans la viande rouge soit responsable de la libération de radicaux libres (réaction de fenton) cancérigènes mais il n'y a pas de mécanismes formellement démontrés(16). Cependant, les données des récentes méta-analyses, concernant l'implication d'une forte consommation de viandes rouges et de charcuteries dans le cancer colorectal, confirment le niveau de preuve « convaincant », sachant que seuls les niveaux de preuve convainquants ou probables conduisent à des recommandations de santé publique pour la prévention des cancers (10).

En revanche, les résultats des méta-analyses concluent à un niveau de preuve « suggéré » concernant la diminution du risque du cancer colorectal, grâce à la consommation de fruits et de légumes et un niveau de preuve « convaincant » pour la consommation de fibres alimentaires (10).

Vous trouverez en annexe 1, les nutriments et les métabolites ayant une influence sur la carcinogénèse colique.

Comme dit précédemment dans la première partie de ce travail, de nombreux aliments comme les fromages, les yaourts ou la choucroute contiennent des probiotiques et sont capables d'induire des modifications du microbiote intestinal.

Dans la partie suivante nous allons donc parler des potentiels rôle du microbiote intestinal et des probiotiques dans le cancer colorectal.

B. MICROBIOTE ET CANCER COLORECTAL

1. Définitions

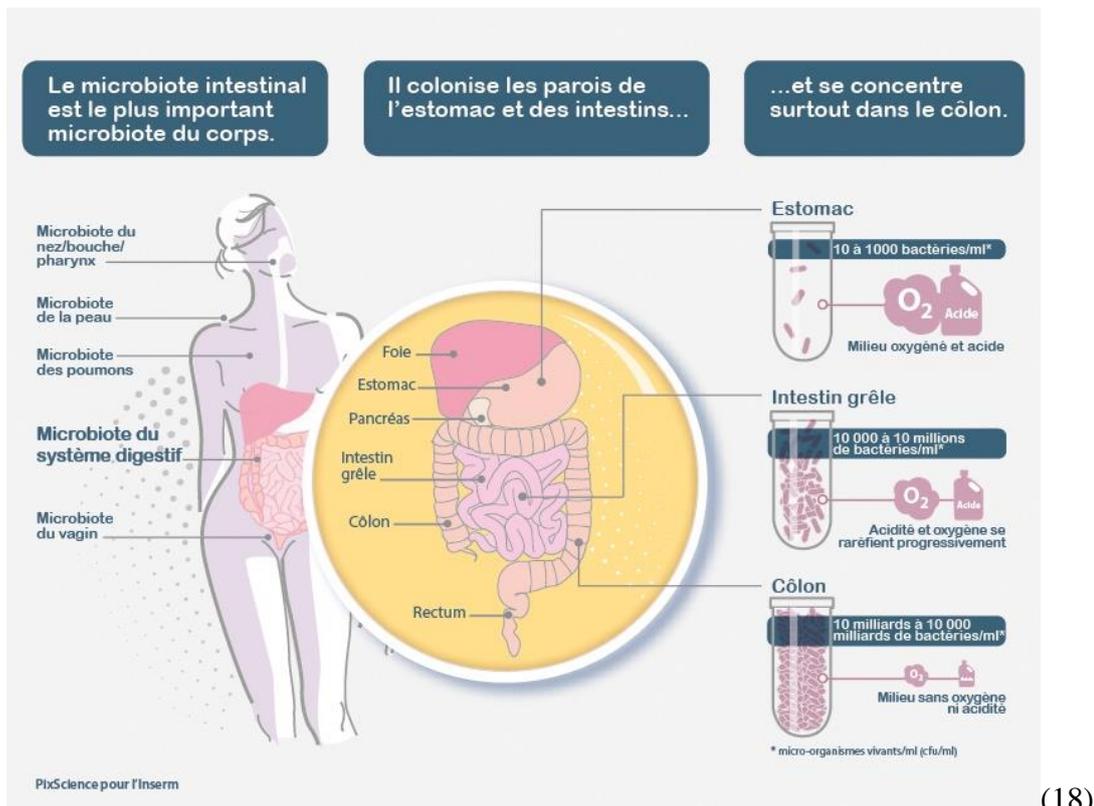
a. Microbiome

On appelle microbiome, l'ensemble des microbiotes d'un individu. La composition de notre microbiome n'est pas aléatoire, chaque être vivant humain ou animal co-évolue avec ses propres microbes (17). Le microbiome peut être considéré comme un « organe », ce qui est paradoxal car il n'est constitué que d'éléments étrangers. Seulement, une vie sans microbiote serait impossible : Les termites digèrent le bois grâce à leurs bactéries, et les vaches ont besoin de leurs bactéries afin d'assimiler les nutriments se trouvant dans les herbes. Des estimations montrent que notre corps héberge plus de 100 000 milliards de micro-organismes alors qu'il est seulement composé de 30000 milliards de cellules humaines, ce qui veut dire que les cellules bactériennes, fongiques, les parasites et les virus (non pathogènes) de notre corps sont bien plus nombreux et que plus de 70 % des cellules d'un être humain ne lui appartient pas (17).

b. Microbiote

Un microbiote est un ensemble de microorganismes vivant dans un écosystème donné. Ainsi, le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes (10^{14}) (bactéries, virus, levures, archées...) présents dans l'appareil digestif. Mais il existe plusieurs autres microbiotes : le microbiote de la peau, du vagin... Cependant le microbiote intestinal reste le plus dense de notre organisme.

L'acidité de l'estomac limite le développement des micro-organismes donc plus on avance dans le tube digestif, plus la densité en micro-organismes augmente. Ces derniers se trouvent donc plutôt au niveau de l'intestin grêle, du côlon et du rectum(13).



(18)

Figure 7 : Les concentrations différentes du microbiote dans le tube digestif

La composition du microbiote d'un individu évolue au cours du temps. Au départ, à la naissance, il n'existe pas, car le tube digestif est stérile. En effet, contrairement, aux autres organes comme le rein ou le cerveau, le développement du microbiote ne commence pas dans l'embryon, mais dès la naissance (17) au contact de la flore vaginale après un accouchement par voie basse, ou au contact des micro-organismes de l'environnement si c'est un accouchement par césarienne (18). Ensuite, sa composition varie en fonction de nombreux facteurs comme l'alimentation de la mère pendant la grossesse, la prise d'antibiotiques, l'hygiène... (13) Toutes ces étapes de formation du microbiote sont cruciales pour la mise en place de ses diverses fonctions(8).

C'est à l'âge de 3 ans que le microbiote a sa composition « définitive », mais il peut sans cesse évoluer au cours des années. La modification du microbiote est appelée dysbiose.

La composition du microbiote est individu dépendant, comme une empreinte digitale. Le microbiote intestinal comporte en moyenne 160 espèces bactériennes dont la moitié est retrouvée d'un individu à l'autre. (17)

3 phyla (familles de bactéries) dominant malgré toutes les différences :

- Les firmicutes
- Les bacteroidetes
- Les Actinobactéria (13)

L'existence du microbiote est connue depuis des années mais les techniques pour l'étudier jusqu'à peu étaient limitées car peu d'espèces bactériennes peuvent être cultivées in vitro.

Mais ces dernières années de nouvelles techniques se sont développées et ont permis de mieux étudier la composition du microbiote et le rôle des espèces qui le compose, notamment des techniques de séquençage haut débit du génome bactérien (18).

C'est ainsi qu'un projet nommé « métaHIT » a été lancé en 2008. Ce projet avait pour but de déterminer l'ensemble des génomes microbiens intestinaux par séquençage haut débit et de pouvoir mieux établir les relations microbiote – santé- pathologies. Cette étude a permis, grâce aux échantillons de selles de 124 personnes, d'identifier 3.3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1000 espèces différentes, dont la plupart d'origine bactérienne.

2. Quels rôles ?

Le microbiote intestinal, est composé de bactéries dominantes et d'autres sous dominantes. Les bactéries dominantes assimilent des nutriments, ont un rôle de défense et sont impliquées dans la production de vitamines. Les sous-dominantes assurent un effet barrière contre les éléments pathogènes. Un déséquilibre peut donc engendrer une fragilisation de notre intestin. (2)

Plusieurs facteurs peuvent provoquer un déséquilibre du microbiote :

- Changement de régime alimentaire
- Prise de médicaments (antibiotiques par exemple)
- Déficit immunitaire
- Maladies intestinales
- Âge

a. Rôle barrière contre les pathogènes

Les micro-organismes commensaux composant le microbiote intestinal empêchent la colonisation du tube digestif par des micro-organismes externes pathogènes, par compétition au

niveaux des sites de fixation de la muqueuse digestive(13). Cette résistance à la colonisation participe au maintien de l'équilibre du microbiote (8).

b. Rôle métabolique

C'est en prenant l'énergie dont il a besoin dans nos aliments que le microbiote assure son propre métabolisme, ce qui lui permet d'avoir un rôle très important dans notre digestion :

- Synthèse de vitamines (vitamines K, B12, B8)
- Assimilation de nutriments à l'aide d'enzymes dont nous ne sommes pas pourvus et fermentation des éléments non digestibles
- Hydrolyse de l'amidon, la cellulose et des polysaccharides
- Accélération de la motricité gastro-intestinale
- Régulation de plusieurs voies métaboliques (18)

Le microbiote est impliqué dans la digestion des glucides, lipides et protéines ingérés par l'hôte. Il en extrait les nutriments dont il a besoin et fabrique à partir des éléments digérés, des métabolites indispensables à l'hôte.

Concernant les lipides, le microbiote transforme les acides gras et le cholestérol non absorbés en coprostanol qui est alors éliminé dans les selles. Il semblerait que le coprostanol ai un effet protecteur face au cancer colorectal(13).

c. Rôle du microbiote intestinal dans la carcinogenèse colique

Actuellement, les recherches n'ont pas réussi à mettre en évidence un lien direct de cause à effet entre une bactérie unique et le cancer colorectal, mais il y a quand même des mécanismes liant le microbiote à ce cancer.

Les bactéries du microbiote intestinal pourraient, dans certains cas, être impliquées dans la carcinogenèse selon un modèle « Drive-Passenger ».

En effet, le cancer colorectal peut progresser grâce à des bactéries opportunistes comme par exemple *Streptococcus Gallolyticus*. On appelle ces bactéries « Passenger », elles favorisent le développement de la tumeur.

En fait ce sont des bactéries pathogènes (pro-inflammatoires et pro-carcinogènes) comme *Escherichia Coli* appelées « driver » qui initient le cancer colorectal qui, en se développant, permet la colonisation de l'intestin par les bactéries opportunistes(13).

De plus, sur un modèle murin de cancer colorectal, un traitement antibiotique diminue le nombre et la taille des tumeurs ce qui voudrait dire que le microbiote intestinal pourrait contribuer à l'avancée de la tumeur(13). N'oublions pas qu'une modification du microbiote intestinal peut certes être provoquée par un traitement antibiotique mais aussi par l'alimentation, les probiotiques, le mode de vie etc...

Le cancer colorectal, comme de nombreux autres cancers, résulte de plusieurs évènements dont les mutations génétiques. Des équipes de recherches ont donc cherché à montrer que le microbiote intestinal peut être à l'origine de mutations ou d'autres modifications génétiques.

Les bactéries du microbiote s'occupent de la dé-conjugaison des acides biliaires en acides biliaires secondaires (déoxycholique et lithocholique). Ces derniers produisent des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent causer des dommages à l'ADN et donc causer des mutations cancérigènes(13).

Parlons du rôle de bactéries particulières dans le cancer colorectal.

Tout d'abord, *Escherichia Coli*, bactérie commensale de notre intestin, voit son taux augmenté au sein du côlon en cas d'atteinte de cancer colorectal, notamment les souches productrices d'une molécule qu'on appelle la colibactine. La colibactine a la capacité de faire sortir les cellules de leur cycle cellulaire. Les études ont prouvé qu'en stoppant la production de colibactine, les effets génotoxiques et pro-tumoraux d'*Escherichia Coli* diminuaient.

Une autre toxine est aussi impliquée, c'est la fragilysine, produite par *Bacteroides fragilis*, bactérie dont le taux augmente aussi lors de cancer colorectal. La fragilysine augmente la transcription d'oncogènes et favorise les réponses immunitaires th17 qui augmentent le risque de progression tumorale.

Fusobacterium nucleatum est une autre bactérie commensale dont le taux augmente en cas de cancer colorectal. Elle est présente au niveau de la cavité buccale. Cette bactérie augmente l'inflammation qui favorise le cancer colorectal. On peut utiliser le taux de cette bactérie comme facteur pronostique. Son taux est inversement proportionnel au taux de lymphocytes T infiltrant la tumeur.

Enfin, parlons de *Faecalibacterium Prausnitzii*. C'est un micro-organisme producteur de butyrate qui a un rôle antiinflammatoire sur les cellules épithéliales de l'intestin. Il favorise aussi la production d'interleukine 10 par les cellules immunitaires. Il a donc un rôle protecteur(13).

Un schéma résumant les mécanismes par lesquels ces bactéries sont impliquées dans la carcinogenèse colique est disponible en annexe 2.

d. Modulateur de réponses antitumorales

Les équipes de recherche de l'institut Gustave Roussy ont, par le biais de souris cancéreuses, montré qu'un traitement par cyclophosphamide (anticancéreux appartenant à la famille des agents alkylants) altérait la muqueuse intestinale. Des bactéries gram positives (*Enterococcus Hirae* et *Barnesiella Intestinihominis*) se retrouvent alors dans les organes lymphoïdes secondaires et stimulent les réponses th17.

Cependant, quand on administre un traitement antibiotique contre les bactéries gram positives, comme les aminosides, à ces souris, l'efficacité du cyclophosphamide diminue(13).

On en conclue donc que ces bactéries ont un rôle important dans l'efficacité de ce traitement, potentiellement par le biais de réponses th17.

L'équipe de recherche de G.Trinchieri et R.Goldsmid a fait des tests sur deux groupes de souris :

- Un groupe de souris dotées de leur microbiote
- Un groupe de souris dépourvues de flore intestinale (Pour cela ils leur ont administré des antibiotiques de différents spectres afin d'éliminer leur flore)

Ensuite ils leur ont greffé des cellules tumorales murines. Ainsi il en a résulté

- Une augmentation de l'expression de gènes liés au cancer dans les souris dépourvues de microbiote en comparaison à celles qui ont gardé leur flore,
- Une diminution de l'expression de gènes liés à l'immunité(19).

Ils ont ensuite testé l'effet des antibiotiques sur une immunothérapie (basée sur une stimulation de production de TNF alpha par les cellules myéloïdes intratumorales). Il s'est avéré que l'immunothérapie était moins efficace chez les souris sans microbiote puisqu'on leur a constaté une mortalité quatre fois plus élevée, avec en plus une diminution de l'expression de gènes codant des protéines anti-inflammatoires (19).

En effet, la production de TNF alpha nécessite une stimulation des TLR 4 (Toll Like Recepteur 4) par la flore intestinale (plus précisément par les produits de la flore intestinale comme le Lipopolysaccharide présent sur la paroi des bactérie). Les souris traitées par antibiotiques n'ayant plus de flore intestinale, l'efficacité de l'immunothérapie diminue.(19)

La même équipe de recherche s'est ensuite rendu compte que l'augmentation de TNF alpha était liée à la présence de bactéries *alisticipes* et *ruminococcus*.

Le microbiote semble donc être un élément clef dans l'efficacité de certains traitements anticancéreux.

e. Modulateur de réponses immunitaires

Si on compare deux groupes de souris : un groupe de souris axéniques (souris auxquelles ont retiré leur flore intestinale) et un groupe de souris élevées normalement, des chercheurs ont montré que chez les souris axéniques il y avait :

- Une diminution du nombre de lymphocytes
 - Des plaques de Peyer immatures
 - Des anomalies structurelles et fonctionnelles de la rate et des ganglions lymphatiques
- (18)

De plus, Les lymphocytes Th17 helpers du tube digestif et les lymphocytes T-reg participent aux réponses inflammatoires, anti-infectieuses, antitumorales... et ces lymphocytes peuvent être stimulés par le microbiote.

Ce dernier peut aussi induire la production d'immunoglobulines A par les cellules intestinales(13).

Le microbiote influe donc considérablement le développement et la maturation du système immunitaire intestinal.

f. Conclusion

Toutes les fonctions énumérées précédemment prouvent que toute sorte de déséquilibres du microbiote (appelé dysbiose) peuvent entraîner des pathologies.

Cependant, on ne peut pas toujours savoir si les modifications du microbiote sont une conséquence ou une cause de la pathologie.

3. Possible outil de dépistage, marqueur ?

Ces dernières années, des progrès ont mis en évidence une perturbation de la composition du microbiote chez les individus atteints de cancer colorectal.

On a une abondance de certaines bactéries (*Fusobacterium Nucleatum*, *Bacteroides Fragilis*, *Escherichia coli*), et une diminution d'autres (*Faecalibacterium Prausnitzii*) (13) (notons que *Fusobacterium nucleatum* est corrélée au développement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(20)). La famille des Lachnospiraceae comprend des bactéries productrices de butyrate, qui est bénéfique pour l'intestin. Seulement, on a constaté une diminution de ces bactéries chez les individus atteints de cancer colorectal(20). Il semblerait qu'il y ait donc une dysbiose fécale au cours du cancer colorectal, ce qui pourrait faire du microbiote un futur outil de dépistage du cancer colorectal.

Plusieurs outils de dépistage du cancer colorectal existent se basant sur la recherche de facteurs de risque et la recherche de sang dans les selles. Une équipe de recherche a comparé les outils de dépistage déjà existant à l'étude du microbiote et a constaté que l'étude du microbiote augmentait les chances de détection du cancer colorectal (13).

Cependant, toutes les modifications énumérées précédemment se fondent sur des corrélations et leur interprétation doit être très prudente car elles peuvent être dues à bien d'autres facteurs. Aussi, elles peuvent être une des causes du cancer colorectal, comme une de ses conséquences !

Plus de 90% des cancers colorectaux sont dits « sporadiques » c'est-à-dire qu'ils sont favorisés par notre mode de vie occidental, mais dans environ 5 % des cas, ils sont dus à des mutations géniques constitutionnelles(21). Plusieurs laboratoires, aux Etats-Unis, en Belgique, et même en Angleterre, proposent des tests d'analyse d'ADN qui ont pour but d'obtenir un « profil bactérien » détaillé du microbiote à l'aide d'un échantillon de matières fécales. Selon les laboratoires, cela permettrait in fine de proposer aux patients des traitements personnalisés. Il va falloir attendre encore quelques années pour savoir si ces tests sont fiables et exploitables au niveau thérapeutique (5).

4. Potentiel outil thérapeutique : la transplantation de microbiote fécal

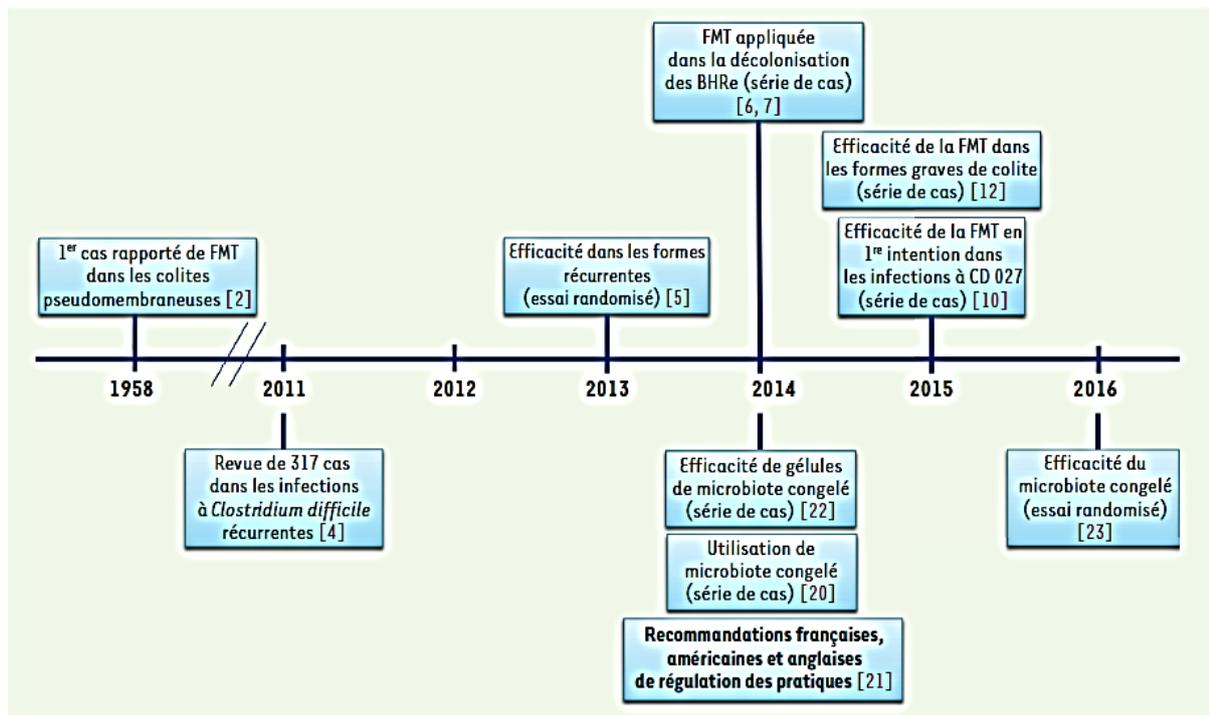


Figure 8 : Chronologie de l'évolution de la transplantation fécale (22)

Comme l'indique la figure ci-dessus, les premiers essais de transplantation de microbiote fécal (FMT) remontent à des années en arrière. Elle consiste à introduire les selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient dans le but de rééquilibrer sa flore intestinale.

Selon l'ANSM, pour l'instant, les recommandations internationales proposent la transplantation de microbiote fécal dans certains cas, en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques ou en cas d'échec des traitements classiques :

- Les infections à *Clostridium difficile* multi-récurrentes
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et autres troubles fonctionnels intestinaux
- L'obésité et les maladies métaboliques

Mais, les indications de cette transplantation restent infectieuses dans la majorité des cas, car le niveau de preuves de ses bénéfices dans les autres pathologies comme les maladies intestinales reste encore très faible.

Si transplantation du microbiote fécal se fait, elle est pratiquée dans le but de soigner ou prévenir certaines pathologies. Le microbiote est alors considéré comme un médicament, et sa préparation doit donc être réalisée sous la responsabilité d'un pharmacien.

Pour réduire les risques, c'est-à-dire la transmission d'agents pathogènes du donneur vers le receveur du microbiote, on doit effectuer une sélection rigoureuse des donneurs (entretien médical avec interrogatoire, recherche de micro-organismes dans le sang et les selles...). Ainsi, il existe évidemment des critères d'inclusion et d'exclusion des donneurs, ces critères sont décrits dans le tableau 2.

	Contre-indication absolue	Contre-indication relative
Co-morbidités	Pathologie chronique connue Antécédent de fièvre typhoïde Troubles digestifs dans les 3 mois précédents le don (diarrhée aiguë/chronique)	Antécédent familial de MICI, maladie auto-immune, cancer colique
Traitement médicamenteux	Traitement curatif au long cours	Traitement anti-infectieux dans les 3 mois précédents
Voyages	Séjour intertropical dans les 3 mois précédents Résidence de plusieurs années en zone intertropicale Hospitalisations à l'étranger de plus de 24 heures dans les 12 derniers mois (y compris membres de son entourage)	
Âge	Mineur	> 65 ans
Statut pondéral		IMC > 30

Tableau 2 : Contre-indications à la transplantation fécale (22)

Mais minimiser les risques c'est aussi assurer une traçabilité parfaite des produits pour identifier toutes les étapes de la procédure et pour bien transplanter au receveur un microbiote adéquat.

Les voies les plus utilisées pour mettre en œuvre cette transplantation sont les lavements, l'instillation par coloscopie, duodéno-scopie ou par sonde naso-gastrique (22).

Dans tous les cas, mieux connaître le microbiote intestinal permettrait de proposer des thérapeutiques ciblées dans de nombreuses indications.

C. PROBIOTIQUES ET CANCEROGENESE

Un nombre de plus en plus important de pathologies semble lié aux modifications du microbiote intestinal, ce qui a renforcé l'intérêt des équipes de recherche pour le lien entre le microbiote et ces pathologies. Ceci pourrait nous faire penser qu'une possible modulation, de la composition ou des fonctions, du microbiote par les probiotiques est possible afin de prévenir ou de traiter diverses pathologies, dont le cancer colorectal.

L'effet anticancéreux des probiotiques est démontrée dans le tableau 1(23) . Dans plusieurs études, les traitements probiotiques se sont avérés efficaces pour prévenir, traiter et réduire la progression de plusieurs types de cancers, dont le cancer colorectal, le cancer du foie, du sein, de la vessie, du côlon et du col de l'utérus chez les patients.(23)

Probiotic strain	Subjects	Dose and duration of study	Effects (P<0.05)
<i>Lactobacillus plantarum</i> CGMCC, <i>Lactobacillus acidophilus</i> -11 and <i>Bifidobacterium longum</i> -88	(i) Colorectal cancer patients (ii) 150 patients (1:1 ratio of probiotic and placebo group)	(i) <i>Lactobacillus plantarum</i> CGMCC no.1258;10 ¹¹ (CFU)/g (ii) <i>Lactobacillus acidophilus</i> ;10 ¹¹ CFU/g, (iii) <i>Bifidobacterium longum</i> -8810 ¹⁰ (CFU/g) (iv) The patients administrated with probiotic 6 days preoperatively and 10 days postoperative.	Probiotics decreased the serum zonulin concentration, duration of postoperative pyrexia, duration of antibiotic therapy, and rate of postoperative infectious complications as well as inhibited the p38 mitogen-activated protein kinase signalling pathway.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705 and <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> strains	(i) Aflatoxin-induced liver cancer (ii) 90 male students with high aflatoxin level in urine	5 weeks, (1:1, wt: wt) at a dose of 2-5×10 ¹⁰ colony-forming units/day	61.5% reduction of a liver cancer biomarker which leads to reduced urinary excretion of aflatoxin B1-N7guanine (AFB-N7-guanine)
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota(LcS)	(i) Breast cancer (ii) 968 breast cancer patients (306 probiotic group; 662 control) aged 40 to 55.	Frequent consumption of Yakult containing <i>Lactobacillus casei</i> Shirota and isoflavones from soy product for 2 years	Regular consumption of LcS and isoflavones since adolescence was inversely associated with the incidence of breast cancer in Japanese women.
<i>Lactobacillus acidophilus</i> L1	(i) Bladder cancer (ii) A total of 180 cases (mean age: 67 years, SD 10) and 445 population-based controls	200 g of yoghurt containing <i>L. acidophilus</i> L1 for 10 weeks	Habitual intake of lactic acid bacteria reduces the risk of bladder cancer.
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS)	(i) Cervical cancer (ii) 54 women with an HPV-positive intra epithelial lesion	Daily administration of (Yakult) containing LcS for 6 months.	60 % reduction in human papilloma virus (HPV) associated infection and cervical cancer precursors.

Tableau 3 : Effets des probiotiques sur la prolifération de plusieurs types de tumeurs (23)

Dans le tableau, on voit que pour le cancer colorectal, 3 probiotiques ont été testés :

- *Lactobacillus Plantarum*
- *Lactobacillus Acidophilus*
- *Bifidobacterium Longum*

Dans l'étude, les patients cancéreux sont traités avec des probiotiques 6 jours avant et 10 jours après l'opération une intervention chirurgicale. Les probiotiques ont alors diminué :

- La concentration sérique de zonuline, (protéine fabriquée par la muqueuse intestinale, impliquée dans la régulation de la perméabilité intestinale, lorsque la production de zonuline est accrue, la perméabilité intestinale augmente)
- La durée de la fièvre postopératoire,
- La durée des antibiothérapies
- Le taux de complications infectieuses postopératoires
- Voie de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes p38.

Les probiotiques ont des nombreuses propriétés qui leur confèrent la capacité d'avoir des effets antitumoraux. Cela a été prouvé dans de nombreuses recherches. Nous allons donc passer en revue ces propriétés et les illustrer par les études correspondantes.

1. Action sur des enzymes carcinogènes

Certains composés de la lumière intestinale se trouvent être dans certains cas, pro-carcinogènes (hormones, sels biliaires). Il existe des enzymes, bactériennes, capables de transformer ces composés pro-carcinogènes en éléments carcinogènes.

Des essais ont été effectués montrant que des probiotiques, notamment *Lactobacillus Acidophilus* et *Lactobacillus gasseri* étaient capables de diminuer les taux fécaux de ces enzymes (Nitroréductase, azoréductase, bêta glucuronidase) et leur activité de 50 à 75%.

Une autre équipe de recherche a montré la diminution d'activité des enzymes Bêta-glucuronidase et Bêta-glucosidase, chez des enfants ayant reçu un produit laitier contenant *Streptococcus Thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* et *Lactobacillus Casei* (24).

2. Action antitumorale

Les probiotiques possèdent des propriétés antiprolifératives sur les cellules cancéreuses du colon.

Les équipes de recherche de Lee et Al (2004) ont montré que les espèces *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, et *Bifidobacterium longum* possédaient une activité antitumorale importante sur certaines lignées cellulaires cancéreuses.

De plus une étude in vitro utilisant des cellules de carcinome colorectal humain a montré l'activité inhibitrice des probiotiques contre l'invasion cellulaire. On peut donc supposer que les

régimes à base de probiotiques pourraient être utilisés comme traitements adjuvants au cours des traitements anticancéreux.(3)

Mais ces tests traités précédemment ont été faits sur des cellules. Pour mieux étudier le rôle des probiotiques, des recherches ont été effectuées sur des rats et souris atteints de cancer colorectal. Voici les probiotiques qui ont été administrés :

- *Lactobacillus acidophilus*,
- *Butyrivibrio fibrisolvens*,
- *Bacillus polyfermenticus*,
- *Lactobacillus plantarum*,
- *Lactobacillus Fermentum*,
- *Combinaison L. acidophilus et Bifidobacterium bifidum*

Tous ces traitements ont significativement diminué la progression du cancer colorectal chez ces souris.(3)

Cependant, les tumeurs des rats et souris test sont des tumeurs qui ont été induites par des agents chimiques et non par un processus naturel, donc l'interprétation de ces résultats doit se faire avec prudence.

De plus, d'après Russo et al et Orlando et al, les probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium adolescentis* ont des propriétés antiprolifératives et inhibent la croissance et l'activité de trois lignées de cellules cancéreuses du côlon y compris Caco-2. En effet les cellules Caco-2 sont une lignée cellulaire tumorale humaine d'origine intestinale isolée d'un carcinome colique.(23)

Enfin, *Lactobacillus Reuteri* peut empêcher la cancérogenèse en inhibant l'expression des gènes NF- κ B-dépendants qui régulent la prolifération cellulaire et la survie (23).

3. Potentialisation de traitements anticancéreux

Bacillus Polyfermenticus est une bactérie probiotique utilisée dans certains pays pour les troubles intestinaux. Les récepteurs Erb B sont des récepteurs favorisant le développement des tumeurs au niveau du colon. Plusieurs thérapies anticancéreuses ciblent ces récepteurs (trastuzumab, pertuzumab).

Une équipe de recherche aux Etats-Unis a étudié l'influence du probiotique sur les récepteurs Erb B(25). Pour cette étude ils ont utilisé un milieu de culture de *Bacillus Polyfermenticus* et l'ont mis en présence de cellules de colon cancéreuses. Parallèlement, ils ont mis ces mêmes cellules cancéreuses de colon en présence d'*Escherichia Coli*. Ils ont alors observé que le milieu contenant *Bacillus Polyfermenticus* entraînait une diminution de croissance des cellules cancéreuses et une suppression de la formation de colonies.

Ils ont ensuite alors laissé en contact la culture probiotique avec les cellules cancéreuses pendant 24, 48 heures puis 2 semaines et ont eu plusieurs résultats :

- Une diminution de l'expression des récepteurs ERB
- Une diminution du taux d'ARNm de ces récepteurs
- Une diminution de D1(cycline nécessaire aux transformations cellulaires impliquant les récepteurs ERB)

Ils ont donc montré que *Bacillus Polyfermenticus* était un probiotique ayant une activité antitumorale qui passe par la suppression de l'activité des récepteurs ERB.

De plus, lors d'études cliniques, ils ont noté une augmentation de la production d'immunoglobulines G et une modulation du nombre de cellules CD4 CD8 et Natural Killer après une administration orale de *Bacillus Polyfermenticus* (25) .

Si ces résultats se confirment, on pourrait, par exemple, associer ce probiotique aux thérapies déjà existantes ciblant les récepteurs ERB.

4. Induction de l'apoptose

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée, ATP dépendant. C'est un processus physiologique qui permet le développement et l'homéostasie tissulaire. Lorsque que ce processus est dérégulé, cela peut entraîner des cancers ou des maladies neurodégénératives. La résistance à l'apoptose est appelée « survie ».

L'apoptose est le mécanisme d'action de nombreux anticancéreux.

Il existe deux voies d'induction de l'apoptose, la voie intrinsèque et la voie extrinsèque.

Pour la voie extrinsèque, les déclencheurs peuvent être :

- Le stress
- Des cytokines comme TNF alpha, Fas ou TGF Bêta
- Des anticancéreux

Et les récepteurs de mort comprennent la superfamille des TNF récepteurs qui comporte :

- FAS
- TNFR1
- TRAIL

L'acteur principal de la voie intrinsèque d'induction de l'apoptose est la mitochondrie. Au cours de la signalisation apoptotique le potentiel de la membrane mitochondrial chute, il y a arrêt de la respiration et de la production de l'ATP, puis fission de la mitochondrie. Néanmoins, les mécanismes impliquant la mitochondrie dans le processus d'apoptose est encore mal connu.

Propionibacterium freudenreichii est une bactérie qui appartient à l'embranchement des actinobactéria, à l'ordre des actinomycétales, à la famille des propionobactéries et au genre propionibactérium. C'est une bactérie gram positif, immobile jouant un rôle important dans la production de nombreux fromages, le lait et autres produits laitiers. Elle peut intervenir dans la voie d'induction intrinsèque de l'apoptose.

Quant aux récepteurs TRAIL, comme vu précédemment, ils interviennent dans la voie extrinsèque de l'apoptose. Les récepteurs TRAIL ont une action pro-apoptotique seulement sur les cellules cancéreuses (pas d'action sur les cellules saines) notamment sur les cellules cancéreuses du côlon. Seulement, dans 50% des cas, les cellules cancéreuses du côlon sont résistantes à cette action.

A l'université de Rennes, des chercheurs ont montré que les propionobactéries lactiques alimentaires induisaient l'apoptose des cellules cancéreuses du colon et ont essayé de démontrer une synergie entre les actions de *Propionibacterium freudenreichii* et de TRAIL. Pour cela, ils ont émis l'hypothèse qu'agir à la fois sur les voies extrinsèques et intrinsèques de la mort cellulaire pouvait exercer un effet pro-apoptotique synergique (26).

Les propionobactéries produisent des métabolites : des propionates et des acétates. En association avec TRAIL, ces métabolites ont une action sur les cellules de colon cancéreuses humaines : ils augmentent l'expression des gènes liés à l'apoptose et diminuent l'expression des gènes anti-apoptotiques.

En effet, la synergie a été mise en évidence car l'effet des propionobactéries dépendait des récepteurs de TRAIL (DR4 et DR5) et des caspases (caspase 8 et 9). De plus, l'équipe a montré que l'activité cytotoxique de TRAIL était augmentée par les propionobactéries (26).

5. Renforcement de la barrière intestinale

La paroi intestinale est un acteur majeur dans le maintien d'une relation équilibrée entre les micro-organismes commensaux de l'hôte et les micro-organismes pathogènes. Une relation déséquilibrée entraînerait une dysbiose (modification du microbiote intestinal qui provoque des pathologies) et cette dysbiose peut entraîner la formation de brèches au niveau de la paroi intestinale ce qui peut entraîner des maladies inflammatoires et contribuer à la formation ou à la progression d'un cancer.

Les recherches ont indiqué que des produits de fermentation de probiotiques limitaient la perturbation de l'intégrité de la paroi intestinale. Il a également été prouvé que les probiotiques renforcent l'expression des protéines des jonctions serrées de l'épithélium intestinal et l'expression de la mucine (protéine composant le mucus). Tout cela confère donc un rôle protecteur des probiotiques vis-à-vis de la barrière intestinale.(23)

6. Rôle immunomodulateur

De nombreuses recherches ont montré que l'administration de probiotiques ou de symbiotiques diminuait la fréquence du cancer colorectal chez les animaux par des effets immunomodulateurs.

En effet, chez des souris et des rats traitées par des probiotiques, on a constaté :

- Une augmentation du nombre de cellules Natural Killer (NK) et une augmentation de leur cytotoxicité
- Une augmentation du nombre de lymphocytes CD4/CD8 positifs
- Une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages(3)

7. Action sur l'inflammation du cancer colorectal

Nous savons qu'à long terme, l'inflammation favorise le cancer colorectal.

Seulement, des études montrent que les probiotiques ont des effets anti-inflammatoires par plusieurs actions :

- Modulation de l'activité des cyclooxygénases
- Augmentation de la production d'acide linoléique conjugués (qui sont anti-inflammatoires et anticancérigènes)
- Immunomodulation comme dit précédemment(3)

CONCLUSION

Les effets antitumoraux des probiotiques ne sont pas dus à un seul mécanisme mais plutôt à une combinaison de plusieurs actions. Dans ma première partie j'ai décrit les probiotiques de manière générale et leur utilisation de manière courante. Mais j'ai aussi listé la plupart des espèces de probiotiques que l'on pouvait retrouver en officine (en m'affranchissant des noms spécifiques des souches). Si on compare la première partie de cette thèse à la dernière, on peut constater, que des espèces disponibles en officine, sont retrouvées dans les recherches mettant en valeur le lien probiotiques – cancer :

- *Lactobacillus Acidophilus* (**Probiolog®**)
- *Lactobacillus Rhamnosus* (**Bacilac Bifido®, Lenia®**)
- *Lactobacillus Casei* (**Actibiota®**)
- *Lactobacillus Plantarum* (**Probiolog Florvis®**)
- *Lactobacillus Reuteri* (**Biogaia®**)
- *Lactobacillus Helveticus* (**Supraflor®**)

Etant donné les recherches prouvant que ces probiotiques ont une influence positive sur le cancer colorectal, on pourrait proposer, dans l'avenir, une supplémentation en probiotiques, aux patients atteints de cancer colorectal. On pourrait aussi, pour un individu qui vient d'être diagnostiqué, se servir de son dossier pharmaceutique afin de visualiser les probiotiques qu'il a déjà consommé et ainsi pouvoir adapter son ou ses traitements. Cela nécessiterait alors un accompagnement pharmaceutique et une collaboration entre le médecin et le pharmacien pour adapter ou choisir le meilleur traitement pour le patient.

Seulement, toutes ces données ne sont aujourd'hui qu'au stade de recherches, et il faudrait savoir si les doses contenues dans les produits disponibles en officine sont suffisantes pour obtenir des propriétés anticancéreuses donc il va falloir encore patienter.

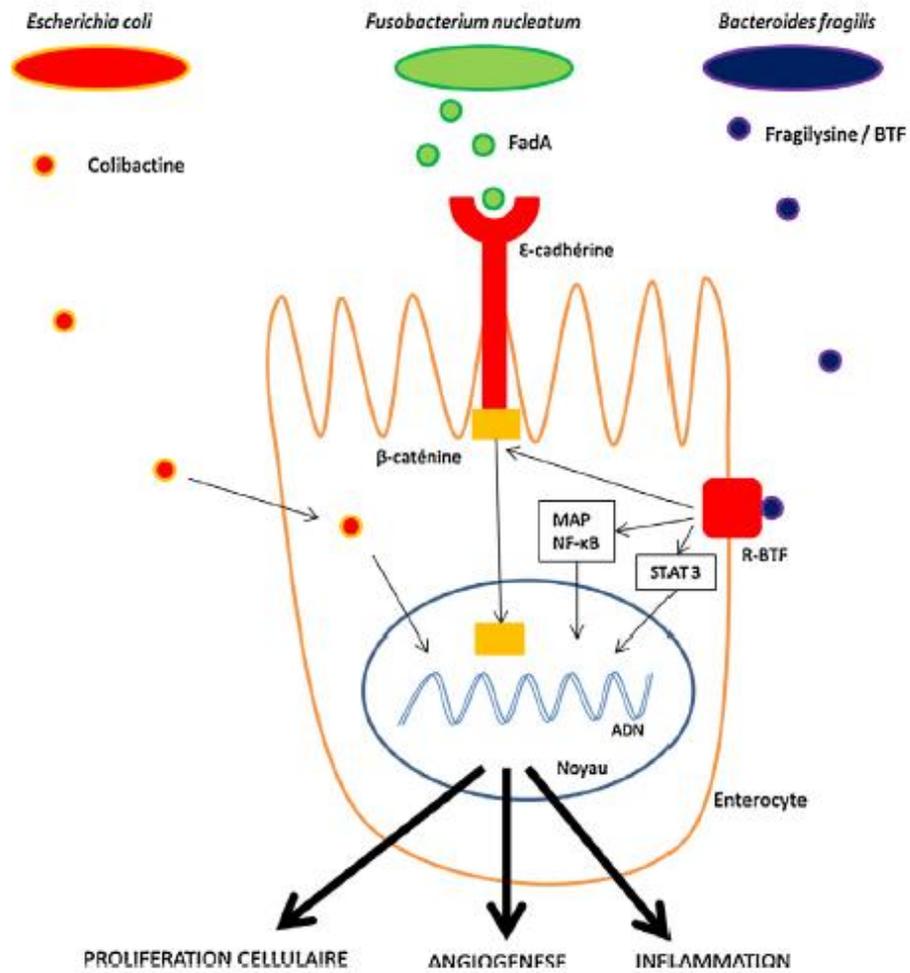
Cela serait une véritable révolution thérapeutique et une véritable révolution dans la prise en charge du cancer colorectal. De plus, il ne faut pas négliger la qualité de vie des patients. En effet, les traitements anticancéreux sont malheureusement pourvus de nombreux effets indésirables, contrairement aux probiotiques. Si les recherches se confirment, ajouter des probiotiques à une thérapie anticancéreuse pourrait, au moins, permettre de diminuer les doses administrées d'anticancéreux. Cela permettrait de diminuer leur toxicité et donc d'améliorer le confort, la qualité de vie, le moral des patients et à terme, leur survie.

ANNEXES

Annexe 1 : Nourriture, nutriments, métabolites et influence sur la carcinogénèse colique (13)

Effets anti-carcinogènes	Effets pro-carcinogènes
Nutriments	
Calcium	
Vitamine D	
Anti-oxydants Caroténoïdes Vitamine C Vitamine E	
Fibres	
Folates (apport recommandé)	Folates (apport excessif)
Nourriture	
Lait	Aliments gras
Fruits	Viande rouge et transformée
Métabolites et résidus digestifs	
AGCC Butyrate Acétate Propionate	Ammoniaque
	Acides aminés aromatiques
	Sulfures
	Acides biliaires secondaires

Annexe 2 : Principaux effecteurs bactériens identifiés comme possiblement impliqués dans la carcinogénèse colique (13)



BIBLIOGRAPHIE

1. Luquet F-M, Corrieu G. Bactéries lactiques et probiotiques. tec & toc. 2005. (Lavoisier).
2. Festy D. Le grand livre des probiotiques et des prébiotiques. Quotidien malin. 2014.
3. Yu A-Q, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. Nutr Cancer. 18 mai 2016;68(4):535-44.
4. Selma C. Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux : conseils à l'officine. :136.
5. Sincholle D. Le nouveau guide des probiotiques. Thierry souccar. 2018.
6. Piche T. Lactobacillus acidophilus module la douleur d'origine intestinale et induit l'expression de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes. John Libbey Eurotext. 2007;14(2).
7. Ebel B. Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, Bifidobacterium bifidum, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz. :219
8. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. J Anti-Infect. juin 2014;16(2):33-43.
9. lacour bernard, belon jean paul. Physiologie. elsevier masson; 2015.
10. Institut national du cancer. Le côlon - Cancer du côlon [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Le-colon>
11. giraud philippe, Trédaniel jean, collège national des enseignants de cancérologie C. Cancérologie. med-line.
12. Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que le cancer colorectal? - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/colorectal-cancer/?region=qc>
13. Bruneau A, Baylatry M-T, Joly AC, Sokol H. Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? Bull Cancer (Paris). janv 2018;105(1):70-80.
14. Etienne-Selloum N. La prise en charge du cancer colorectal. Actual Pharm. juin 2018;57(577):27-31.
15. Institut national du cancer. Stomie - Cancer du côlon [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stomie>
16. Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Viande, poisson et cancer colorectal. médecine/sciences. oct 2005;21(10):866-7.
17. blaser martin. La santé par les microbes. 2014. (Flammarion).

18. Inserm. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
19. Sarukhan A. Nos bactéries commensales: Un coup de pouce pour les thérapies antitumorales. *médecine/sciences*. avr 2014;30(4):436-8.
20. Jobin C. Un nouveau facteur de risque de cancer colorectal ? 2013;29:4.
21. Gagnière C. Valeur prédictive des génotypes et phénotypes bactériens fécaux dans la détection précoce des cancers colorectaux. *médecine/sciences*. août 2015;31(8-9):709-12.
22. Lagier J-C, Raoult D. Greffe de microbiote fécal et infections: Mise au point, perspectives. *médecine/sciences*. nov 2016;32(11):991-7.
23. Nazir Y, Hussain SA, Abdul Hamid A, Song Y. Probiotics and Their Potential Preventive and Therapeutic Role for Cancer, High Serum Cholesterol, and Allergic and HIV Diseases. *BioMed Res Int*. 29 août 2018;2018:1-17.
24. Schneider SM, Giudicelli S. PROBIOTIQUES ET AUTRES PATHOLOGIES DIGESTIVES : PERSPECTIVES. *Cah Nutr Diét*. 2007;7.
25. Ma EL, Choi YJ, Choi J, Pothoulakis C, Rhee SH, Im E. The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. *Int J Cancer*. 2010;NA-NA.
26. Cousin FJ, Jouan-Lanhouet S, Théret N, Brenner C, Jouan E, Le Moigne-Muller G, et al. The probiotic *Propionibacterium freudenreichii* as a new adjuvant for TRAIL-based therapy in colorectal cancer. *Oncotarget* [Internet]. 9 févr 2016 [cité 11 oct 2018];7(6). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/6881>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, et de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

PROBIOTIQUES ET CANCER : EXEMPLE DU CANCER COLORECTAL

Résumé :

Ce travail n'a pas pour but de présenter les probiotiques mais de chercher un lien entre ces derniers et le cancer colorectal. En France, le cancer colorectal est la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon. Comme son nom l'indique, il touche le colon ou le rectum. Ces derniers abritent des millions de bactéries : le microbiote intestinal. Dans ce travail nous nous sommes demandé si le microbiote intestinal avait une influence sur la cancérogenèse colorectale. Les probiotiques étant des micro-organismes vivants destinés à être ingérés pour agir au niveau digestif, il est alors intéressant d'étudier leurs potentiels effets dans un contexte de cancer colorectal.

Mots clefs :

Probiotique, microbiote, cancer, colorectal