

14-15 mars 2015, Barcelone

Fiche #3

Cancer du côlon et du foie : le microbiote intestinal offre un diagnostic et des options de traitements futurs

Le microbiote intestinal peut être impliqué dans le développement du cancer du foie et colorectal. La mise en évidence de processus sous-jacents donne des points de départ prometteurs pour créer un nouveau diagnostic et des mesures thérapeutiques. Cela a été démontré par les découvertes que le Pr Robert F. Schwabe (Université Columbia, New York, USA) et le Pr Peer Bork (Université d'Heidelberg, Allemagne) ont présenté au Sommet Mondial sur le Microbiote Intestinal et la Santé à Barcelone (14-15 mars 2015).

Chaque année, plus de 700 000 patients meurent de cancer du foie dans le monde entier, cette maladie est la seconde cause principale de décès provoqués par le cancer.

Microbiote intestinal : une voie prometteuse pour la gestion du cancer du foie

Chaque année, plus de 700 000 patients meurent de cancer du foie dans le monde entier, cette maladie est la seconde cause principale de décès provoqués par le cancer. « Un faible pourcentage de patients seulement sont éligibles pour des approches curatives comme la transplantation de

foie. Le développement de nouveaux médicaments est resté un objectif important avec une survie moyenne de moins d'un an. Et des tentatives pour développer des stratégies de prévention efficace n'ont pas été couronnées de succès jusqu'ici, », a déclaré le Pr Robert F. Schwabe (Université Columbia, New York, USA).

Dans 80 pour cent des cas, un cancer du foie se développe dans des foies cirrhotiques suite à des décennies de blessure chronique, inflammation et cicatrisation de plaie. Toutefois, les liens de cause à effet précis sont restés obscurs jusqu'à récemment. Le Pr Schwabe et ses collègues ont identifié, à présent, l'interaction entre les bactéries intestinales et les récepteurs de cellules du foie comme facteur contributeur majeur qui favorise le développement de la maladie. Contrairement aux intestins, le foie ne contient pas de microbiote qui lui est propre. A la place, les bactéries et leurs métabolites atteignent le foie par le biais de la veine porte. Dans le sang des patients atteints de maladie chronique du foie, la quantité de ces composants intestinaux est augmentée. Un rôle crucial est joué par

14-15 mars 2015, Barcelone

Fiche #3

les lipopolysaccharides (LPS) qui sont des composants inflammatoires des parois des cellules bactériennes. Leurs équivalents sont les récepteurs toll-like de type (TLR4) qui appartiennent au système immunitaire inné. Quand ces récepteurs rencontrent les LPS, cela déclenche des réponses immunitaires entraînant une inflammation chronique. Même si elle n'entraîne pas nécessairement le déclenchement d'un cancer du foie, elle est largement responsable de la favorisation de la maladie par le biais d'une prolifération accrue des cellules du foie. Le Pr Schwabe et ses collègues ont démontré le rôle de cause à effet de cette interaction entre récepteur et bactéries par des expériences sur des souris dans lesquelles l'un des deux composants était manquant : les souris dont le gène TLR4 avait été rendu inactif montraient un développement de tumeur significativement réduit et la même chose s'appliquait aux souris qui avaient des TLR4 intacts mais qui étaient élevées sans microbes ou qui avaient leur microbiote intestinal diminué par des antibiotiques^{1,2}. Ces effets se manifestaient même aux stades tardifs de la maladie. Les résultats étaient à l'inverse confirmés par le fait que d'un autre côté, l'injection de LPS augmentait la croissance du cancer du foie. « Nos découvertes indiquent que le ciblage du microbiote intestinal afin de prévenir le cancer du foie ou du moins de stopper l'augmentation des cellules cancéreuses est une voie prometteuse. Le rôle clé du microbiote intestinal dans l'hépatocarcinogénèse a encore été confirmé par le groupe du Pr Eiji Hara, qui a également présenté ses résultats au Sommet Mondial sur le Microbiote Intestinal et la Santé. Le groupe du Pr Hara a démontré un rôle clé du microbiote intestinal dans la promotion du cancer du foie dans le cadre de l'obésité³. Le succès que nous avons obtenu en administrant des antibiotiques aux souris est très important pour le développement de futurs traitements » a expliqué le Pr Schwabe. D'après lui, des antibiotiques non absorbables comme la rifamixine, qui exercent leurs effets uniquement sur le microbiote intestinal et qui s'utilisent déjà chez des patients souffrant de maladies du foie pour d'autres indications, peuvent convenir pour la prévention du cancer du foie chez des patients affectés par une maladie du foie avancée. « Toutefois, afin de traduire nos découvertes en pratique clinique, nous avons besoin d'autres études, », a déclaré le Pr Schwabe.

« Nos découvertes indiquent que le ciblage du microbiote intestinal afin de prévenir le cancer du foie ou du moins de stopper l'augmentation des cellules cancéreuses est une voie prometteuse. »

Prof. Robert Schwabe



14-15 mars 2015, Barcelone

Fiche #3

Le cancer colorectal (CRC) fait partie des trois types de cancer les plus communs avec 600 000 décès par an et plus d'1,2 millions de nouveaux cas dans le monde.

Analyse du microbiote fécal pour une détection précoce du cancer colorectal

Le cancer colorectal (CRC) fait partie des trois types de cancer les plus communs avec 600 000 décès par an et plus d'1,2 millions de nouveaux cas dans le monde. Si le CRC est détecté de façon précoce, les perspectives des patients sont relativement bonnes avec un taux de survie à 5 ans de plus de 80 pour cent, mais cela diminue à moins

de 10 pour cent si le cancer a déjà métastasé lorsqu'il est diagnostiqué. Par conséquent, les programmes de dépistage et de prévention jouent un rôle clé dans le combat contre cette maladie, comme l'a précisé le Pr Peer Bork. Une procédure de dépistage répandue est le test de saignement occulte (FOBT) qui vise à détecter le sang dans les selles qui découle de saignements gastro-intestinaux et qui n'est autrement pas visible. Une parmi plusieurs sources potentielles de ce type de perte de sang est le CRC et ses précurseurs. Toutefois, le FOBT n'est pas assez sensible et spécifique pour identifier le CRC de façon sûre, de sorte qu'en cas de résultats de test positifs, une coloscopie est demandée pour confirmation. Afin de trouver une technique de dépistage alternative qui associe une approche non invasive de FOBT à la précision diagnostique d'une coloscopie, le Pr Peer Bork et son équipe ont commencé à explorer le potentiel du microbiote fécal pour la détection du CRC. Les indications que certaines bactéries des intestins peuvent être impliquées de manière cruciale dans le déclenchement du CRC constituent le motif invoqué pour suivre cette voie d'étude. Afin d'examiner les associations entre le microbiote intestinal et le CRC, les chercheurs ont commencé à analyser les gènes contenus dans les selles de 156 patients qui ont subi une coloscopie afin d'établir si des polypes comme précurseurs potentiels de CRC étaient présents dans leurs intestins⁴. Les résultats des analyses de microbiote fécal ont montré des modifications microbiennes significatives dans les échantillons des patients qui étaient diagnostiqués atteints de CRC comparés à ceux des patients sans cancer. La méthodologie appliquée s'est avérée être fiable pour les tumeurs à la fois métastasées et de stade précoce, ce qui en fait un outil adapté pour la prévention du CRC. En comparant les données de CRC fécal à celles des patients souffrant d'IBS, les chercheurs ont pu confirmer que les caractéristiques microbiennes trouvées dans les selles étaient vraiment spécifiques



14-15 mars 2015, Barcelone

Fiche #3

au CRC et pas simplement une indication d'un état intestinal inflammatoire en général. « Actuellement, on peut atteindre la plus grande précision et spécificité en combinant notre analyse microbienne fécale au FOBT, », a dit le Pr Bork. « L'utilisation future de la détection CRC microbienne fécale pour un dépistage en masse dépendra du développement de procédures qui sont plus rentables que celles que nous utilisons à des fins de recherche. Nous avons déjà fait les premiers pas dans cette direction en testant la précision des techniques de séquençage de gènes moins onéreuses et les résultats sont plutôt prometteurs », a ajouté le Pr Bork.

Les résultats obtenus par l'analyse du microbiote fécal lié au CRC ont non seulement offert une approche prometteuse aux nouvelles procédures de dépistage non invasives. Elles ont aussi indiqué des mécanismes sous-jacents à la genèse du CRC. « Plusieurs espèces bactériennes prédominantes dans les échantillons fécaux des patients souffrant de CRC appartiennent aussi à la composition microbienne que nous avons trouvée dans l'environnement de la tumeur. Nous commençons maintenant à étudier si celles-ci favorisent le développement de la maladie ou bien risquent même de jouer des rôles de cause à effet », a dit le Pr Bork.

Références

1. Dapito, Dianne H. et al. (2012) Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4 (Promotion de carcinome hépatocellulaire par le microbiote intestinal et le TLR4. *Cancer Cell*. 17 Avril 2012; 21(4) : 504–516. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.007
2. Schwabe, Robert F. / Jobin, Christian (2013) : Microbiome et le cancer. *Nat Rev Cancer*. Novembre 2013 ; 13(11) : 800–812; doi:10.1038/nrc3610
3. Yoshimoto, S. et al (2013). Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome (Le métabolisme microbien des intestins induit par l'obésité favorise le cancer du foie par le secrétome de sénescence). *Nature* 499, 97–101. doi:10.1038/nature12347
4. Zeller, Georg et al (2014). : Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer (Potentiel du microbiote fécal pour une détection précoce du cancer colorectal). *Molecular Systems Biology* 10: 1-19. doi: 10.15252/msb.20145645

Contact presse :

impresum health & science communication
Frank von Spee
Email : gutmicrobiota@impresum.de
Tel: +49 (0)40 – 31 78 64 10