

Les Femmes

ET LEURS MICROBIOTES



BIOCODEX 
Microbiota Institute

Sommaire

1 • MICROBIOTE, INFECTIONS VULVOVAGINALES ET CYSTITES

- p3** La vaginose bactérienne est-elle une maladie ?
- p4** *Escherichia coli* ou l'influence du microbiote intestinal sur l'infection urinaire
- p5** Certaines femmes sont-elles prédisposées aux IST ?

2 • SANTÉ REPRODUCTIVE, GROSSESSE ET POSTPARTUM

- p6** Microbiote vaginal : de la santé reproductive à celle des générations futures
- p7** Microbiote cervical postpartum chez les femmes porteuses du VIH

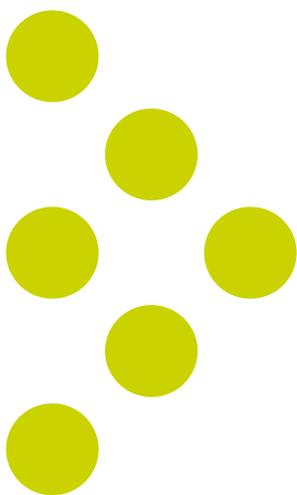
3 • APRÈS LA MÉNOPAUSE

- p8** Des traitements naturels contre l'ostéoporose ?
- p10** Microbiote oral et microbiote intestinal : vers une autre prise en charge de la ménopause

4 • MICROBIOTE ET CANCER

- p11** Microbiote et cancer du sein
- p12** Parole d'expert :
Pr. Laurence Zitvogel

1. MICROBIOTE, INFECTIONS VULVOVAGINALES ET CYSTITES



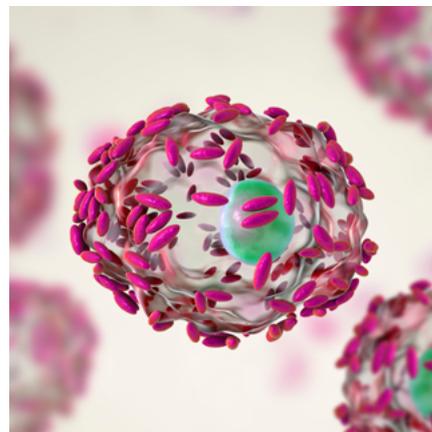
Le microbiote vaginal joue un rôle essentiel sur la santé des femmes. Constitué en général majoritairement de lactobacilles, il les protège tout au long de leur vie des différents agents pathogènes (bactéries, champignons, virus, venus du microbiote intestinal ou de l'extérieur), mais aussi des déséquilibres du microbiote vaginal (dysbioses), responsables de diverses infections et troubles urogénitaux. Parmi les maladies les plus fréquentes, les cystites, vaginoses ou encore les infections sexuellement transmissibles (IST). Bonne nouvelle: il est possible de prévenir leur apparition ou leur récurrence grâce, entre autres, à certaines règles d'hygiène ou un apport ciblé en probiotiques, destinés à restaurer l'équilibre microbien.

La vaginose bactérienne est-elle une maladie ?

Bien qu'elle affecte environ 20% des femmes françaises¹ et des millions de femmes chaque année dans le monde, la vaginose bactérienne reste sous-diagnostiquée et mal prise en charge en raison de la définition qui en est faite.

Tantôt décrite comme une maladie infectieuse ou inflammatoire, tantôt comme une dysbiose (déséquilibre du microbiote), tantôt comme un syndrome ou une situation parfaitement normale, la vaginose n'en finit pas de se chercher une définition ni de créer la controverse dans les milieux scientifiques! Alors que la maladie est découverte en 1954 et définie comme une infection due à *Gardnerella vaginalis*, le terme de « vaginose bactérienne » n'apparaît qu'en 1983, rappelle le

microbiologiste canadien Gregor Reid². Problème: le fait que la bactérie en cause puisse aussi être présente chez des femmes en bonne santé sans provoquer de vaginose met à mal cette théorie. Six ans plus tard, la vaginose est décrite comme « *un changement complexe des microorganismes vaginaux, associé à un écoulement malodorant sans inflammation apparente* ». Quelques temps après, des chercheurs observent justement une augmentation des marqueurs de l'inflammation et lui attribuent le statut de maladie inflammatoire ; une définition qui sera réfutée en 2010, faute de preuves. Plus récemment, le terme de « dysbiose » s'est ajouté à la liste. Bref, près de 65 ans n'ont pas suffi à trouver un consensus.



Gardnerella vaginalis.

¹ Source: Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

² Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? Applied Microbiology and Biotechnology (2018) 102:553–558 <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8659-9>.

Mal définie, mal traitée

Selon la littérature, la vaginose n'est pas une maladie au sens où on l'entend couramment, à savoir une altération de la santé caractérisée par des signes bien spécifiques. Elle se manifeste davantage par un éventail de symptômes (inflammation, mauvaise odeur vaginale, augmentation de la diversité bactérienne...) variables d'une femme à l'autre, voire parfois par l'absence de symptômes. Or de sa définition dépendent son diagnostic, sa prévention et sa prise en charge.

Et jusqu'à présent, seule l'approche médicamenteuse bénéficie du soutien financier des autorités sanitaires, au détriment des approches destinées à restaurer et entretenir la flore, comme les probiotiques et les prébiotiques. Une aberration aux yeux de Gregor Reid, qui plaide pour l'abandon du terme «vaginose» au profit d'une désignation plus juste des différents troubles qu'elle recouvre. Selon lui, «dysbiose vaginale» ou «inflammation vaginale» permettrait un traitement plus adapté.



À BANNIR LORS DE LA TOILETTE INTIME³

- ❖ Les douches vaginales
- ❖ Les toilettes trop fréquentes
- ❖ L'usage d'antiseptiques chimiques
- ❖ Le lavage à l'eau seule
- ❖ L'utilisation de savons ou déodorants intimes
- ❖ Le port de protège-slips ou tampons hors règles

Escherichia coli ou l'influence du microbiote intestinal sur l'infection urinaire

Pour des raisons anatomiques, les femmes sont bien davantage sujettes que les hommes aux infections urinaires. La forme la plus fréquente chez la femme est la cystite, une inflammation de la vessie due à sa colonisation par la bactérie Escherichia coli.

Naturellement présente dans notre microbiote intestinal, *Escherichia coli* devient pathogène en utilisant certaines de ses propriétés d'agent infectieux comme la capacité à adhérer à la vessie. On parle alors d'*Escherichia coli* uropathogène (UPEC). Les infections urinaires surviennent lorsqu'il y a contamination

de la région urogénitale par la flore fécale. Les bactéries peuvent infecter l'urètre exclusivement (on parle alors d'urétrite), atteindre la vessie et provoquer une cystite aiguë, ou infecter les reins : c'est la pyélonéphrite. Cette migration bactérienne de la région anale à la sphère urogénitale soulève deux questions : les souches en cause sont-elles différentes sur le plan génétique ou ont-elles besoin de s'adapter lors de leur passage du réservoir intestinal à la vessie ? Dans un but préventif, peut-on prédire le risque d'infection urinaire à partir des *Escherichia coli* fécales ?

Pas d'adaptation

Plusieurs travaux^{4,5} d'une équipe danoise apportent des éléments de réponse. Les chercheurs ont constaté que les souches fécales d'*Escherichia coli* des patientes infectées ne diffèrent pas de celles des personnes saines, pas plus qu'elles ne diffèrent des souches identifiées dans leurs propres urines, si ce n'est au travers de quelques variations génétiques sans conséquences. En d'autres termes, *Escherichia coli* est capable de transiter de l'intestin vers la vessie sans besoin d'adaptation particulière. Les faits sont là : la composition du microbiote fécal ne permet pas de prédire le risque d'infection urinaire. Mais alors, quelle est la cause ? L'infection de la vessie par *Escherichia coli* uropathogènes résulte probablement d'une combinaison de facteurs liés à la fois aux bactéries (capacité à s'accrocher aux cellules de l'intestin, virulence...) et au statut immunitaire de l'hôte, créant un environnement propice à la survenue de l'infection.



³ Microbiote vaginal, la révolution rose Jean-Marc Bohbot & Rica Etienne.

⁴ Nielsen KL, Stegger M, Kil K, Godfrey PA, Feldgarden M, Lilje B, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Whole-genome comparison of urinary pathogenic *Escherichia coli* and faecal isolates of UTI patients and healthy controls. *Int J Med Microbiol.* 2017 Dec;307(8):497-507. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.007. Epub 2017 Sep 14. PMID: 29031453.

⁵ Nielsen KL, Stegger M, Godfrey PA, Feldgarden M, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Adaptation of *Escherichia coli* traversing from the faecal environment to the urinary tract. *Int J Med Microbiol.* 2016 Dec;306(8):595-603. doi: 10.1016/j.ijmm.2016.10.005. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27825516.

Certaines femmes sont-elles prédisposées aux IST?

S'appuyant sur les résultats des multiples études épidémiologiques établissant un lien entre vaginose bactérienne, candidose vulvovaginale, colonisation du microbiote vaginal par des bactéries pathogènes et infections sexuellement transmissibles (IST), une chercheuse hollandaise⁶ a voulu savoir si le microbiote vaginal de certaines femmes les prédisposait aux IST.

Un microbiote vaginal en bonne santé est composé de micro-organismes divers, en général très majoritairement dominés par les lactobacilles. Mais les progrès en biologie moléculaire ont permis de constater que les lactobacilles offrent un degré de protection variable : *Lactobacillus crispatus*, par exemple, est associé à un profil anti-inflammatoire et semble protéger les femmes contre les germes pathogènes. Au contraire, *Lactobacillus iners* favoriserait un déséquilibre du microbiote vaginal (dysbiose) propice aux vaginoses bactériennes, comme le feraient des bactéries pathogènes.

Microbiote, vaginoses et IST : liaisons dangereuses

Par ailleurs, vaginoses, candidoses vaginales, colonisation du microbiote vaginal par des pathogènes et IST partagent de nombreux facteurs biologiques et comportementaux qui pourraient expliquer leurs liens. Bien que les vaginoses et les candidoses vaginales ne soient pas à proprement



Trichomonas vaginalis.

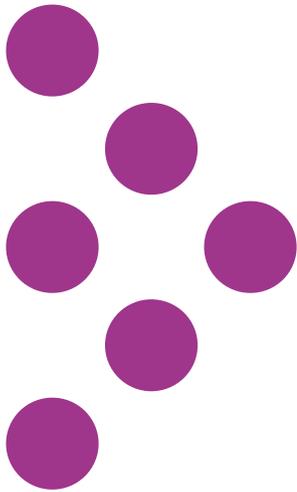
parler des IST (elles peuvent survenir en dehors d'un rapport sexuel), les travaux de Janneke Van de Wijgert montrent que la transmission par voie sexuelle des organismes qui en sont la cause joue très certainement un rôle dans leur développement. En outre, les dysbioses et les vaginoses fragilisent la barrière que constitue la muqueuse vaginale et entraînent une inflammation cervicovaginale, favorisant l'infection par le VIH.

Le risque d'infections sexuellement transmissibles repose donc, en partie, sur la santé du microbiote vaginal.

En préservant leur flore microbienne, les femmes limiteraient leur risque de contracter des IST. Déterminer en quoi le microbiote vaginal expose une femme à un risque élevé d'IST pour mieux les dépister et les traiter, notamment à l'aide de probiotiques locaux : tel est, désormais, l'un des enjeux des travaux de recherche qui méritent d'être menés.

⁶ Van de Wijgert JHHM. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. PLoS Med. 2017 Dec 27;14(12):e1002478. doi: 10.1371/journal.pmed.1002478. eCollection 2017 Dec. PMID: 29281632.

2. SANTÉ REPRODUCTIVE, GROSSESSE ET POSTPARTUM



Microbiote vaginal : de la santé reproductive à celle des générations futures⁷

Concentrés notamment sur le microbiote intestinal pendant plusieurs années, les chercheurs élargissent désormais leurs recherches à la communauté bactérienne vaginale, laquelle jouerait un rôle majeur sur la santé des femmes et celle de leurs bébés. Certains scientifiques⁸ estiment même que les microbes seraient l'héritage le plus précieux qu'une mère transmettrait à son enfant.

La composition du microbiote vaginal évolue tout au long de la vie d'une femme : particulièrement pauvre en *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* et lactobacilles chez les jeunes filles prépubères, il est presque exclusivement colonisé par ces dernières après la puberté. Garantes de la bonne santé des femmes, les lactobacilles luttent contre les agents pathogènes. Leur diminution est associée à divers troubles gynécologiques allant de la naissance prématurée à l'infertilité en passant par les infections sexuellement transmissibles ou les maladies inflammatoires pelviennes. Peu avant la ménopause, les variations hormonales provoquent des changements notables sur la composition du microbiote vaginal, qui retrouve un équilibre différent post ménopause.

Microbes et reproduction

Le microbiote vaginal interviendrait dans le fait d'obtenir une grossesse, qu'elle résulte d'une conception naturelle ou d'une fécondation *in vitro* (FIV). Ainsi, la présence des bactéries *Gardnerella vaginalis* et *Atopobium vaginae* dans le microbiote vaginal a été associée à des taux moindres de succès, tandis que le traitement de la vaginose bactérienne, fréquent chez les femmes infertiles, améliore leurs chances de réussite. Le succès dépend également de la proportion en lactobacilles des sécrétions sexuelles masculines ainsi que de la présence de certaines espèces dans les trompes de Fallope et dans la



muqueuse de l'utérus (endomètre), dont le propre microbiote favoriserait ou limiterait les chances d'implantation de l'embryon.

La santé du bébé commence dans l'utérus

Les systèmes immunitaire et métabolique du bébé seraient prédéterminés durant la vie utérine *via* leur exposition aux microbes maternels présents dans le placenta et le liquide amniotique, microbes que l'on retrouve en partie dans les premières selles du nouveau-né (méconium). Pour l'heure,

on ignore si le placenta héberge son propre microbiote. On sait toutefois qu'il est proche de la flore maternelle orale, ce qui expliquerait pourquoi les femmes enceintes souffrant de maladies parodontales présentent un risque accru de complications liées à leur grossesse. Par ailleurs, des variations de sa composition sont associées à des naissances prématurées.

⁷ Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship. Trends Microbiol. 2018 Jan;26(1):16-32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844447.

⁸ Conférences organisées en 2015 et 2016 à Amsterdam, intitulées «Les Femmes et leurs microbes».



Risques et bénéfices

Si la mère est un réservoir microbien pour son bébé, d'autres facteurs interviennent pour moduler le microbiote de ce dernier. La prise maternelle d'antibiotiques (notamment à partir du deuxième trimestre de la grossesse) est associée à un risque accru d'obésité infantile, tout comme l'est la césarienne en raison de l'absence de contact du bébé avec le microbiote vaginal maternel. A l'inverse, les probiotiques seraient bénéfiques à la mère et au futur bébé, selon la chercheuse Jessica Younes. Chez la femme enceinte,

ils réduiraient le risque de prématurité, de diabète gestationnel, de dépression post-partum ou encore d'infections urinaires et vaginales ; chez le nouveau-né, ils limiteraient les coliques, la prédisposition à certaines allergies (atopie), la résistance aux antibiotiques et réduiraient également – voire supprimeraient – le risque d'entérocolite nécrosoyante, une maladie mortelle. Quant à l'allaitement, maternel ou artificiel, il exercerait également une forte influence sur l'élaboration du microbiote de l'enfant, mais on ignore encore son impact sur la santé infantile.

Microbiote cervical postpartum chez les femmes porteuses du VIH

Jusqu'aujourd'hui, l'étude de la communauté microbienne cervico-vaginale après accouchement a été délaissée chez les femmes séropositives, alors que ces dernières présentent un risque accru d'infection par le papillomavirus humain (HPV), premier facteur de survenue de lésions cancéreuses.

Pour la première fois⁹, des données scientifiques sont fournies sur le microbiote cervico-vaginal postpartum de femmes VIH+. Comme chez les femmes séronégatives à la même période, elles montrent une importante diversité de bactéries. Elles montrent aussi que l'immunodéficience provoquée par le VIH et la dysbiose cervico-vaginale sont suspectées d'être impliquées dans la survenue de lésions précancéreuses.

VIH et risque accru de lésions

On sait qu'un microbiote vaginal dominé par la bactérie *Lactobacillus crispatus* est associé à un moindre risque d'infection par le VIH et, chez les femmes séropositives, à un moindre risque d'infection par le papillomavirus. À l'inverse, une dysbiose vaginale s'accompagnant d'une plus grande diversité microbienne et d'un appauvrissement en lactobacilles augmenterait le risque

d'infection par le VIH et par le HPV, de lésions cervicales précancéreuses et de cancer du col utérin. On sait également que le postpartum s'accompagne d'une modification de la composition du microbiote vaginal en faveur d'une plus grande diversité et d'une baisse de *Lactobacillus crispatus*. Le microbiote vaginal des femmes VIH+ durant le postpartum les exposerait donc à un risque accru d'infection par le papillomavirus et, par conséquent, de lésions cervicales précancéreuses et de cancer du col de l'utérus.

Quel rôle pour le microbiote?

Pour vérifier cette hypothèse, des chercheurs brésiliens ont suivi 80 jeunes femmes séropositives sous traitement antirétroviral et ont procédé à l'analyse de leur microbiote vaginal à 6 et à 12 mois du postpartum : quatre

types distincts de microbiotes ont été identifiés, dont trois étaient très diversifiés, mais aucun n'était dominé par *Lactobacillus crispatus*. Les chercheurs ont observé une surabondance de certaines bactéries en cas de lésions cervicales précancéreuses, en particulier *Moryella* et *Schlegella* ; ils ont aussi constaté une hausse de la quantité de *Gardnerella vaginalis* chez les femmes dont les lésions ont régressé au cours du suivi, mais pas chez celles qui, au contraire, ont développé des lésions.

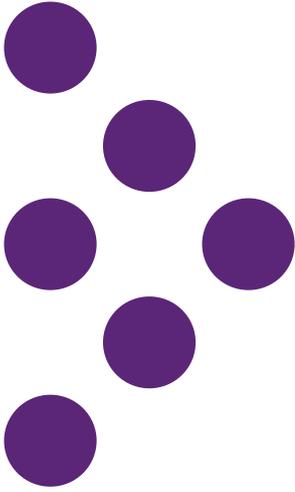
Ces découvertes ne permettent pas de savoir si les bactéries identifiées causent les lésions cervicales précancéreuses ou en résultent au contraire, mais elles rappellent la susceptibilité des femmes séropositives et précisent la nature des micro-organismes en jeu. Le rôle exact de ces derniers dans le développement des lésions reste donc à déterminer, alors que le cancer du col de l'utérus figure au 4ème rang des cancers féminins, causant plus de 200 000 décès chaque année à travers le monde.



Lactobacillus crispatus.

⁹ Curty G, Costa RL, Siqueira JD, Meyrelles AI, Machado ES, Soares EA, Soares MA. Analysis of the cervical microbiome and potential biomarkers from postpartum HIV-positive women displaying cervical intraepithelial lesions. Sci Rep. 2017 Dec 12;7(1):17364. doi: 10.1038/s41598-017-17351-9. PMID: 29234019.

3. APRÈS LA MÉNopause



Le déficit d'estrogènes qui caractérise la ménopause réduit la densité minérale osseuse (DMO) et modifie la structure de l'os, exposant les femmes à un risque accru d'ostéoporose et de fracture. Cette période de bouleversement hormonal s'accompagne également de l'apparition de diverses maladies auto-immunes et inflammatoires. Comprendre l'implication du microbiote et ses interactions avec le taux d'oestrogènes et le système immunitaire permettrait de proposer aux femmes ménopausées des traitements préventifs et/ou curatifs qui constitueraient une alternative au classique traitement hormonal de la ménopause (THM).

Des traitements naturels contre l'ostéoporose?

Pour prévenir le risque d'ostéoporose et de fracture, les femmes ménopausées peuvent opter pour un THM ou un traitement associant calcium et vitamine D. Mais aux États-Unis, où le type d'hormones et leurs dosages sont différents de ceux utilisés en France, le THM reste controversé : il est suspecté d'augmenter le risque de certains cancers féminins dits « hormonodépendants », dont le cancer du sein. Quelles sont les autres pistes possibles?

Selon une étude chinoise¹⁰, les probiotiques, associés aux isoflavones – des substances naturelles présentes dans certains végétaux – pourraient constituer une alternative thérapeutique efficace et peu risquée de prise en charge de l'ostéoporose.

Probiotiques efficaces chez la souris

Des expérimentations précliniques ont montré que le microbiote intestinal intervient dans la régulation du métabolisme osseux. Premier mode d'action : une interaction avec les systèmes immunitaire et/ou endocrinien (autrement dit les hormones), tous deux impliqués dans le métabolisme de l'os. Seconde possibilité : en facilitant l'absorption de calcium, un minéral essentiel à la formation et à la solidité de l'os. Le microbiote favoriserait donc à la fois la création d'os et limiterait la perte de masse osseuse, dans une moindre mesure.



Autant d'éléments qui ont conduit des chercheurs à évaluer l'intérêt des probiotiques en prévention de l'ostéoporose et à tester leur efficacité chez l'animal. Les probiotiques interviennent d'une part en augmentant la diversité du microbiote, en restaurant la barrière intestinale et en modulant la réponse immunitaire, d'autre part en facilitant l'absorption du calcium et la production de substances proches des estrogènes. Des résultats prometteurs qui restent à confirmer chez la femme.

10 Xu X, Jia X, Mo L, Liu C, Zheng L, Yuan Q, Zhou X. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone Res. 2017 Oct 4;5:17046. doi: 10.1038/boneres.2017.46. eCollection 2017.

CHIFFRES CLÉS

L'OSTÉOPOROSE

50% des femmes françaises ostéoporotiques sont touchées par une fracture après 75 ans.

(Source: Société Française de Rhumatologie)

3 fois plus

de fractures du col du fémur chez les femmes que chez les hommes de plus de 65 ans chaque année en France.

(Source: Santé Publique France)

Association avec les isoflavones

Composés naturels de certains végétaux, en particulier du soja et du trèfle rouge, les isoflavones ont une action anti-ostéoporotique dont les bienfaits sont boostés par la prise simultanée de probiotiques. Ils miment certains mécanismes d'action des estrogènes et s'opposent à d'autres : ils limitent les troubles associés à la ménopause tout en protégeant contre le cancer du sein. Résultats à l'appui, une étude danoise¹¹ a montré que la combinaison

d'isoflavones et de probiotiques associée à une supplémentation en calcium et vitamine D se révélait plus efficace que la seule supplémentation en calcium et vitamine D pour réduire l'ostéopénie (baisse de la densité osseuse). Seuls ou en complément d'un traitement contre l'ostéoporose, les probiotiques pourraient offrir une alternative aux femmes qui préfèrent recourir à des traitements naturels pour limiter l'évolution de leur ostéoporose.



11 Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, Christensen LP, Jeppesen PB. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106:909–20. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153353>.

Microbiote oral et microbiote intestinal: vers une autre prise en charge de la ménopause



Le déficit en estrogènes induit par la ménopause expose par ailleurs les femmes à de nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires. Or de plus en plus de travaux de recherche pointent du doigt le rôle des microbiotes oral et intestinal dans leur développement. Les prébiotiques et les probiotiques pourraient-ils venir compléter le traitement hormonal de la ménopause (THM) ?

Nombreuses sont les femmes à se plaindre de sécheresse buccale à la ménopause. Lié à la chute des estrogènes, ce manque de salive pourrait,

d'après une équipe internationale de chercheurs¹², avoir des conséquences délétères : l'altération de la composition du microbiote buccal, la création d'une dysbiose (déséquilibre de la flore microbienne) et l'émergence de pathologies inflammatoires comme la gingivite ou la parodontite, une atteinte du soutien de la dentition potentiellement responsable de la perte de dents.

Baisse d'estrogènes et pathologies

Etant donné que les hormones sexuelles féminines influencent la composition des différents microbiotes, et plus particulièrement celui

de l'intestin, une baisse d'estrogènes altère l'équilibre microbien et favorise l'émergence de maladies auto-immunes. Ceci expliquerait pourquoi certaines touchent davantage les femmes (lupus, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde) ou se déclarent à des moments précis de leur vie hormonale, après les règles ou pendant la période reproductive (asthme). Par ailleurs, l'altération du microbiote due au déficit d'estrogènes entraîne des modifications métaboliques. La plus redoutée des femmes ? La prise de poids au niveau de l'abdomen, facteur de risque avéré de diabète de type 2. Enfin, le microbiote intestinal influencerait le risque de cancer du sein *via* ses effets sur les estrogènes produits par le tissu graisseux des femmes ménopausées.

La composition des microbiotes buccal et/ou intestinal et le déficit en estrogènes ont un lien établi avec toutes ces pathologies susceptibles d'émerger à la ménopause. C'est pourquoi les chercheurs invitent à poursuivre les travaux et à étudier l'effet des prébiotiques et des probiotiques en vue de leur utilisation, seuls ou en complément des THM.

12 Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1884. Published online 2017 Sep 28. doi: [10.3389/fmicb.2017.01884](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01884). PMID: [3005625026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3005625026/).

4. MICROBIOTE ET CANCER

Microbiote et cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Outre les facteurs génétiques et les facteurs de risque déjà identifiés que sont le tabac et l'alcool, d'autres éléments moins connus interviennent très certainement. Récemment, plusieurs études ont pointé du doigt le rôle direct et indirect des microbiotes dans le développement du cancer du sein. Explications¹³.

Avant la ménopause, les estrogènes sont synthétisés par les ovaires ; puis d'autres tissus (tissu adipeux, cerveau, hypothalamus) prennent le relais. Une partie des estrogènes produits sont soumis à des réactions chimiques de détoxification par le foie (qui rend les molécules inoffensives pour le corps) avant d'être excrétés dans la bile. Ils passent alors dans l'intestin où ils sont «déconjugués» par le microbiote avant d'être réabsorbés par les tissus ou libérés dans la circulation sanguine. Selon la composition du microbiote, la réabsorption aboutit à la remise en circulation de métabolites hormonaux à l'activité estrogénique différenciée. Le risque de cancer du sein dépendrait, en partie, de la nature et du rapport entre métabolites et estrogènes.

Cette activité de «déconjugaison» est dirigée par des gènes bactériens, en particulier par une enzyme qui participe à la dégradation des sucres complexes et dont l'activité peut être modulée par l'alimentation et le microbiote intestinal. Bloquer l'activité de cette enzyme pourrait alors réduire la remise en circulation d'estrogènes actifs et atténuer le risque de cancer du sein. C'est l'hypothèse que des scientifiques Américains testent actuellement sur des souris.

Un microbiote dans le sein

Certains chercheurs ont par ailleurs découvert un microbiote dans le tissu mammaire, dont la composition – et plus précisément l'abondance ou la pauvreté en certaines familles bactériennes – serait différente selon que la femme est atteinte ou non d'un cancer du sein. D'autres ont fait une découverte similaire au niveau du microbiote intestinal,

dont la composition varierait selon le stade cancéreux. L'altération du microbiote intestinal (dysbiose) comme point de départ du cancer du sein est d'ailleurs une piste qu'envisagent sérieusement les chercheurs.

Des liens entre microbiotes ?

Pour l'heure, toutes ces hypothèses constituent des voies de recherche à explorer. Les travaux ultérieurs devront s'attacher à découvrir s'il existe des liens entre les différents microbiotes les amenant à agir de concert pour engendrer un environnement propice au développement d'un cancer du sein.

¹³ Mani S. Microbiota and Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:217-229. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.004. Epub 2017 Aug 31. PubMed PMID: 29096895.

CHIFFRES CLÉS

LE CANCER DU SEIN

54 000

nouveaux cas/an en France
(Source: INCa, Santé Publique France)

1 cancer féminin sur 4

à travers le monde
(Source: IARC | OMS)

571 000

décès/an dans le monde
(Source: IARC | OMS)



Le Pr. Laurence Zitvogel dirige le Laboratoire immunologie des tumeurs et immunothérapie contre le cancer, une unité mixte de recherche (Inserm, Gustave Roussy, Université Paris-Sud). Avec son équipe, elle a découvert que l'efficacité des thérapies anticancéreuses serait influencée par le microbiote.

Par quels mécanismes le microbiote influence-t-il l'efficacité d'une chimiothérapie et d'une immunothérapie ?

Nous avons montré que la chimiothérapie provoque une perméabilité intestinale favorisant la diffusion des bactéries vers le système immunitaire. Cet inconvénient, à l'origine d'effets secondaires (nausées, diarrhées, vomissements), s'avère paradoxalement très utile puisqu'il stimule le système immunitaire et booste l'effet du médicament antitumoral.

Quant à l'immunothérapie, qui consiste à mobiliser le système immunitaire contre les tumeurs, son succès semble également dépendre du microbiote intestinal, qui agirait selon trois grands mécanismes :

- ❖ Sa composition influence la répartition des lymphocytes (globules blancs) dans le tube digestif, et donc le système de défense de l'organisme, comme l'ont montré certains articles récents ;

- ❖ Certains de ses métabolites activeraient le système immunitaire, ce qui reste à démontrer ;

- ❖ Les mécanismes de réparation de la barrière intestinale qu'il active contribueraient à l'efficacité des traitements.

En quoi ces découvertes vont-elles modifier la prise en charge des cancers traités par chimiothérapie ou immunothérapie ?

Utilisés en complément, les probiotiques pourraient étoffer l'arsenal thérapeutique existant (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie) et constituer une sixième modalité thérapeutique contre le cancer. En l'absence d'infection, nous éviterons de recourir à l'antibiothérapie en prophylaxie (en



prévention) et repousserons l'immunothérapie dans le cas contraire. Notre objectif est d'identifier les patients ayant une dysbiose intestinale et de restaurer leur microbiote avant de leur prescrire une immunothérapie ou une chimiothérapie.

n'ont pas pour vocation d'accroître l'efficacité d'une chimiothérapie ou d'une immunothérapie par eux-mêmes, mais de préparer l'organisme des patients présentant une dysbiose à répondre positivement à ces traitements immunomodulateurs. De plus

“ UTILISÉS EN COMPLÉMENT, LES PROBIOTIQUES POURRAIENT CONSTITUER UNE SIXIÈME MODALITÉ THÉRAPEUTIQUE CONTRE LE CANCER. ”

Quelles sont les pistes envisagées pour moduler la composition du microbiote intestinal ?

L'administration de probiotiques et la greffe fécale (transplantation du microbiote d'un individu sain dans le tube digestif du malade) sont les principales pistes envisagées pour restaurer un microbiote susceptible d'entraver un traitement. Ces bactéries, appelées « oncomicrobiotiques »,

en plus d'entreprises de biotechnologie consacrent une partie de leur recherche au développement de probiotiques « anticancer ». Mais seules des recherches pluridisciplinaires suivies de grands essais cliniques permettront d'identifier les bactéries « bienfaitrices » et de s'assurer de leur efficacité dans un contexte de chimiothérapie ou d'immunothérapie. Cet avenir est proche.



SITE WEB

biocodexmicrobiotainstitute.com