

Microbiote et cancer du sein

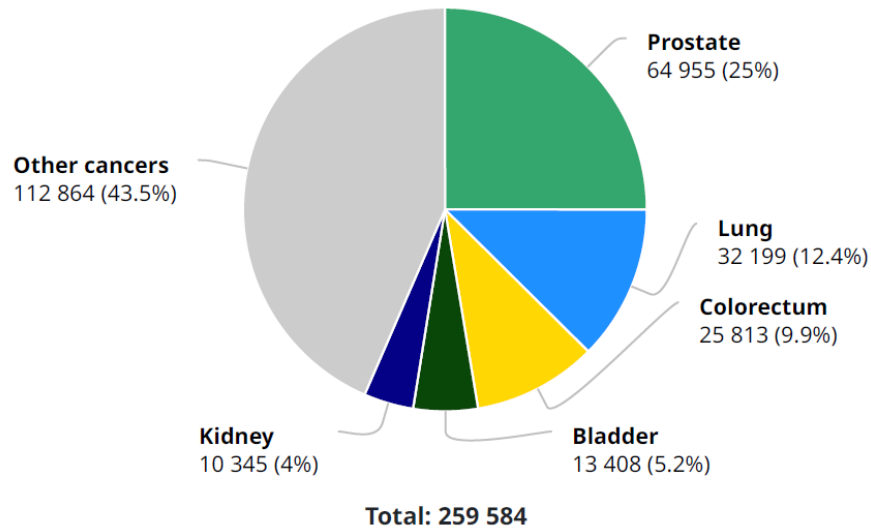
Dr C Bobin-Dubigeon

**Dr Luu, Dr Nazih, Pr Bard
ICO-Université de Nantes**

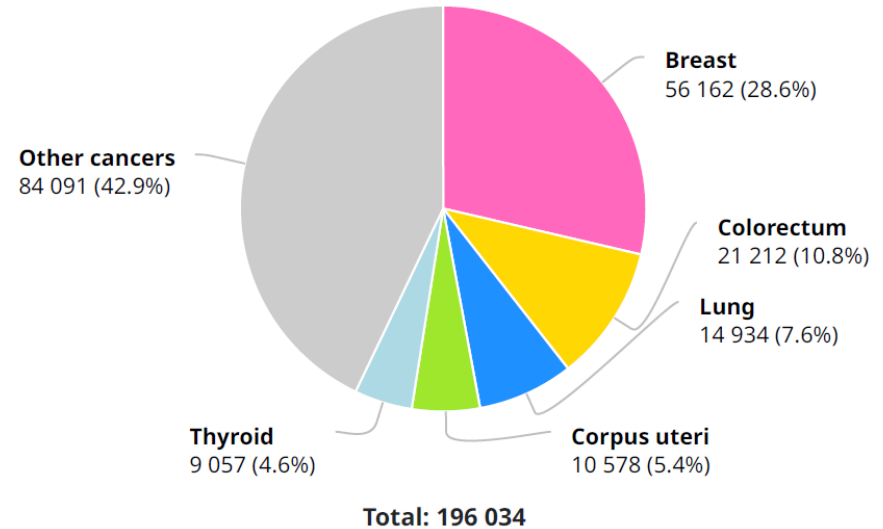


Cancer : un problème majeur de santé publique en France

Hommes



Femmes



Incidence des cancers en France, Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>

- **Incidence de cancers élevée** : 455 618 nouveaux cas estimés pour 2018.
- **1^{ère} cause de mortalité** depuis 2004 (tous âges confondus et avant 65 ans).
- **Survie à 5 ans variable** : ≥ 80 % (prostate, sein); 56 % (côlon); 14 % poumon.

➤ **Développer la prévention ciblée sur les facteurs de risque évitables**

Le cancer : des facteurs de risque multiples

Facteurs non modifiables >

- Sexe
- Age
- Prédispositions génétiques



< Facteurs modifiables

- Tabagisme
- **Facteurs nutritionnels**
(alimentation, état nutritionnel, activité physique = facteurs de risque + facteurs protecteurs)
- UV

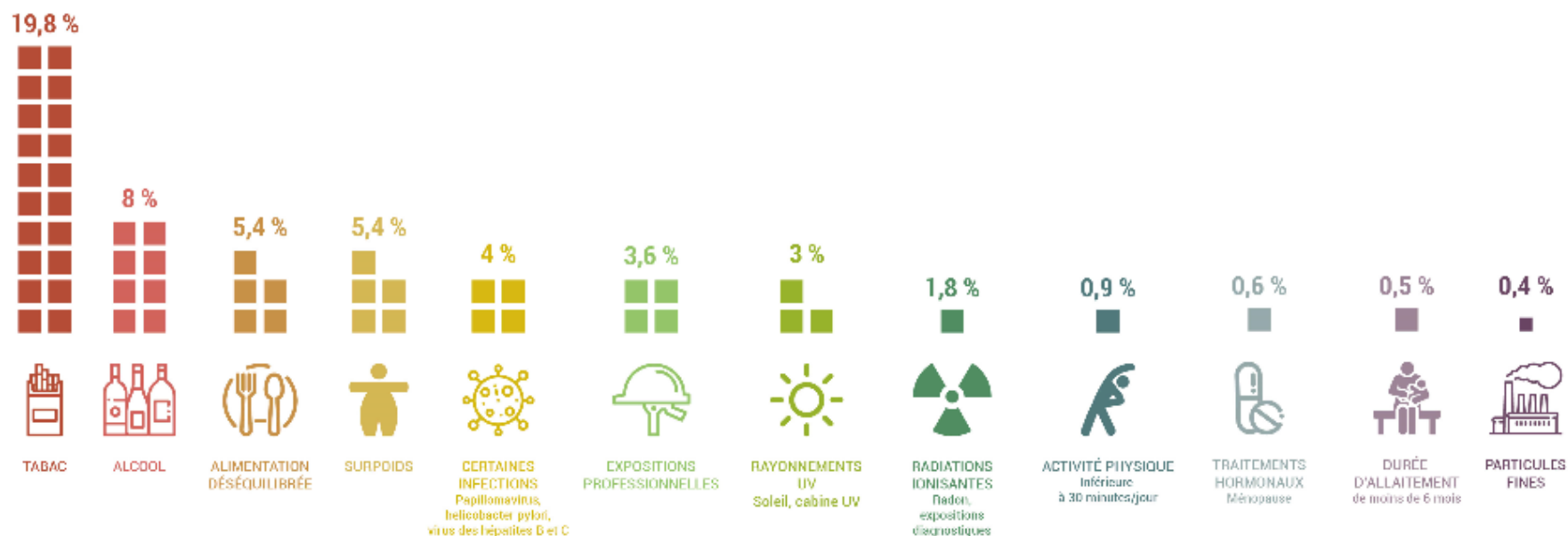
< Facteurs en partie modifiables

- Environnement naturel et domestique
- Environnement professionnel

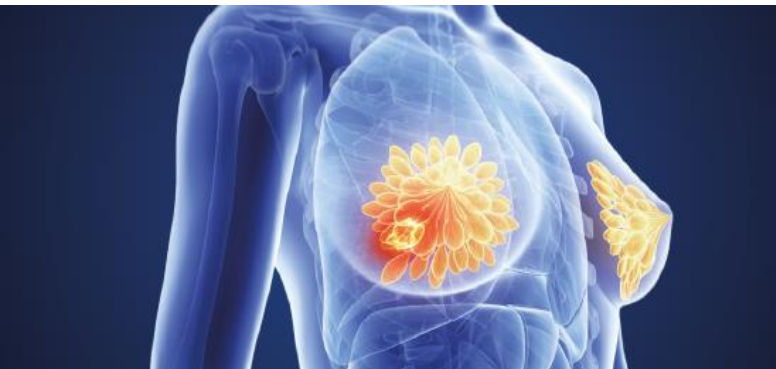
Proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque

On peut prévenir 40 % des cas de cancers (142 000/an) grâce à des changements de comportements et des modes de vie

(Source : CIRC / INCa 2018)



Facteurs de risque et cancer du sein



Données révisées en 2018

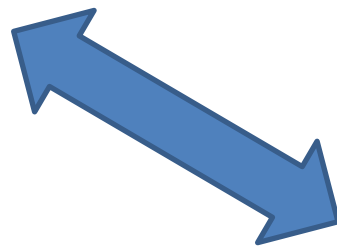
2017	DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER		
		DECREASES RISK	INCREASES RISK
STRONG EVIDENCE	Convincing		Alcoholic drinks ¹ Body fatness ² Adult weight gain Adult attained height ³
	Probable	Physical activity ⁴ Body fatness in young adulthood ⁵ Lactation ⁶	



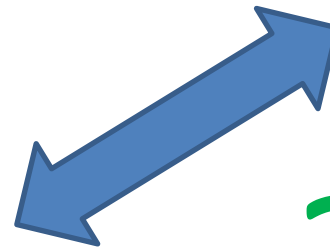
Obésité



Microbiote intestinal



Cancer du sein



Le microbiote intestinal

Un organe à part entière

> 1000 espèces

4 phyla majeurs : Firmicutes, Bacteroidetes, actinobacteria, proteobacteria

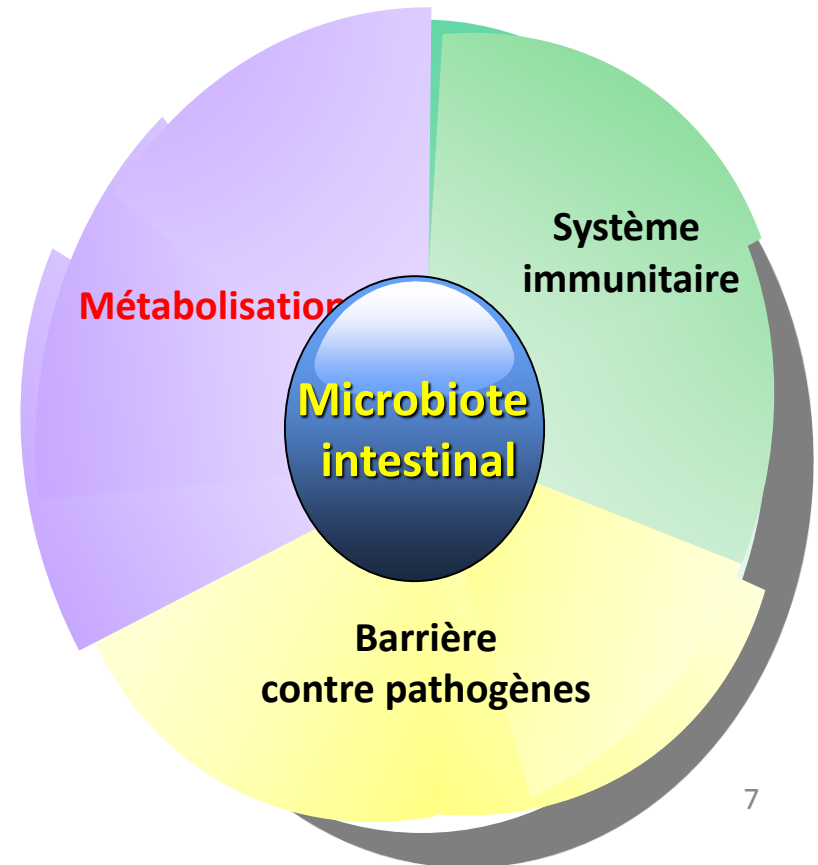
Glucides non digestibles: Acétate, Propionate, Butyrate, Valérate...

Protéines: Acides aminés, Phénols, Indoles ...

Lipides: Acides gras conjugués, Acides gras saturés ...

Acides biliaires : LCA, DCA

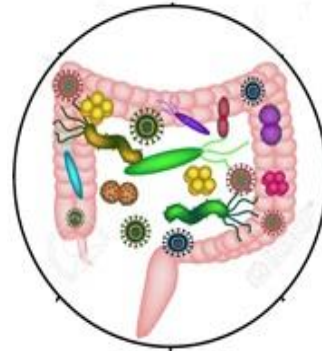
Composés végétaux: Equol, Entérodiol, Entérolactone ...



Dysbiose intestinale

Intestinal

- Infections intestinales
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Cancer colorectal



Dysbiose intestinale

Extra-intestinal

- Obésité
- Diabète type 1 et 2
- Allergies, Asthme
- Trouble du spectre autistique, Maladie de Parkinson
- Cancers

Dysbiose et cancer du sein

- Données précliniques

Rao *et al.*, 2006 et Lakritz *et al.*, 2015

- Données cliniques

Velicer *et al.* JAMA, February 18, 2004-Vol 291, No.7
Antibiotic Use in Relation to the Risk of Breast Cancer

Friedman *et al.* Cancer Epidemiology, Biomarker & Prevention November 2006
Antibiotics and Risk of Breast Cancer: Up to 9 Years of Follow-up of 2.1 Million Women

Tamin *et al.* Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2008; 17: 144–150
Risk of Breast Cancer in Relation to Antibiotic Use

Nombre de prescriptions d'antibiotiques (1977-2001)	Odds Ratio
Pénicillines	
0	Référence
1-10	1,53
≥ 11	2,11
Céphalosporines	
0	Référence
1-10	1,57
≥ 11	1,90
Macrolides	
0	Référence
1-10	1,50
≥ 11	2,60
Tétracyclines	
0	Référence
1-10	1,64
≥ 11	2,14
Sulfonamides	
0	Référence
1-10	1,51
≥ 11	1,56

Lien microbiote – cancer du sein

Rôle des métabolites.. eaux fécales?

Glucides non digestibles: Acétate, Propionate, Butyrate, Valérate...

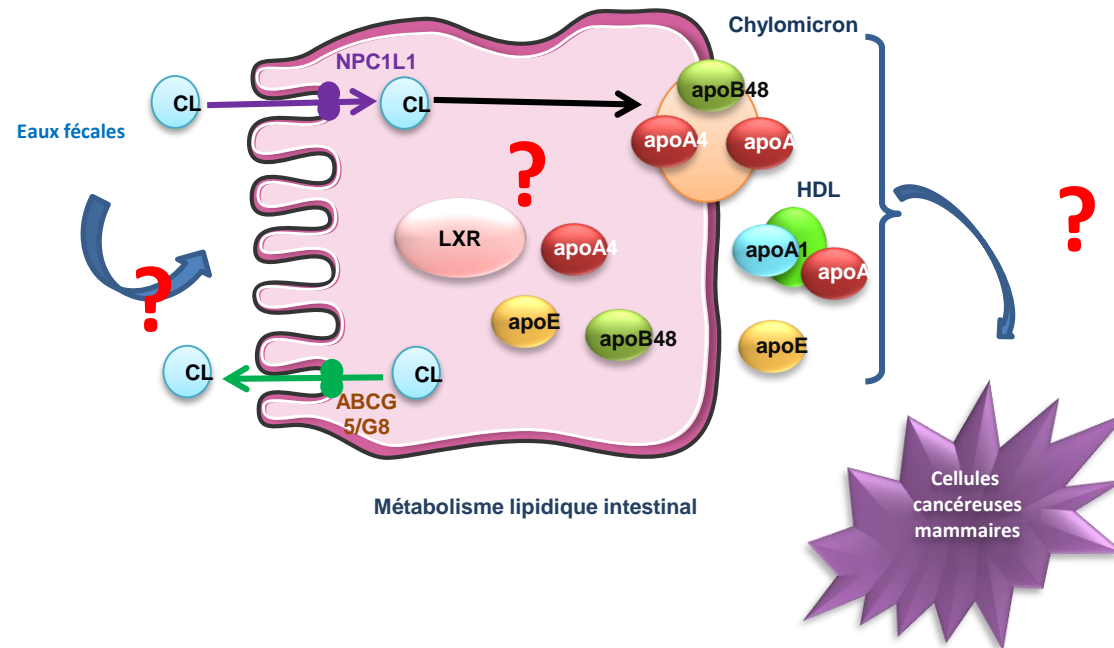
Acides aminés, Phénols, Indoles ...

Acides biliaires primaires: Acides biliaires secondaires (LCA, DCA)

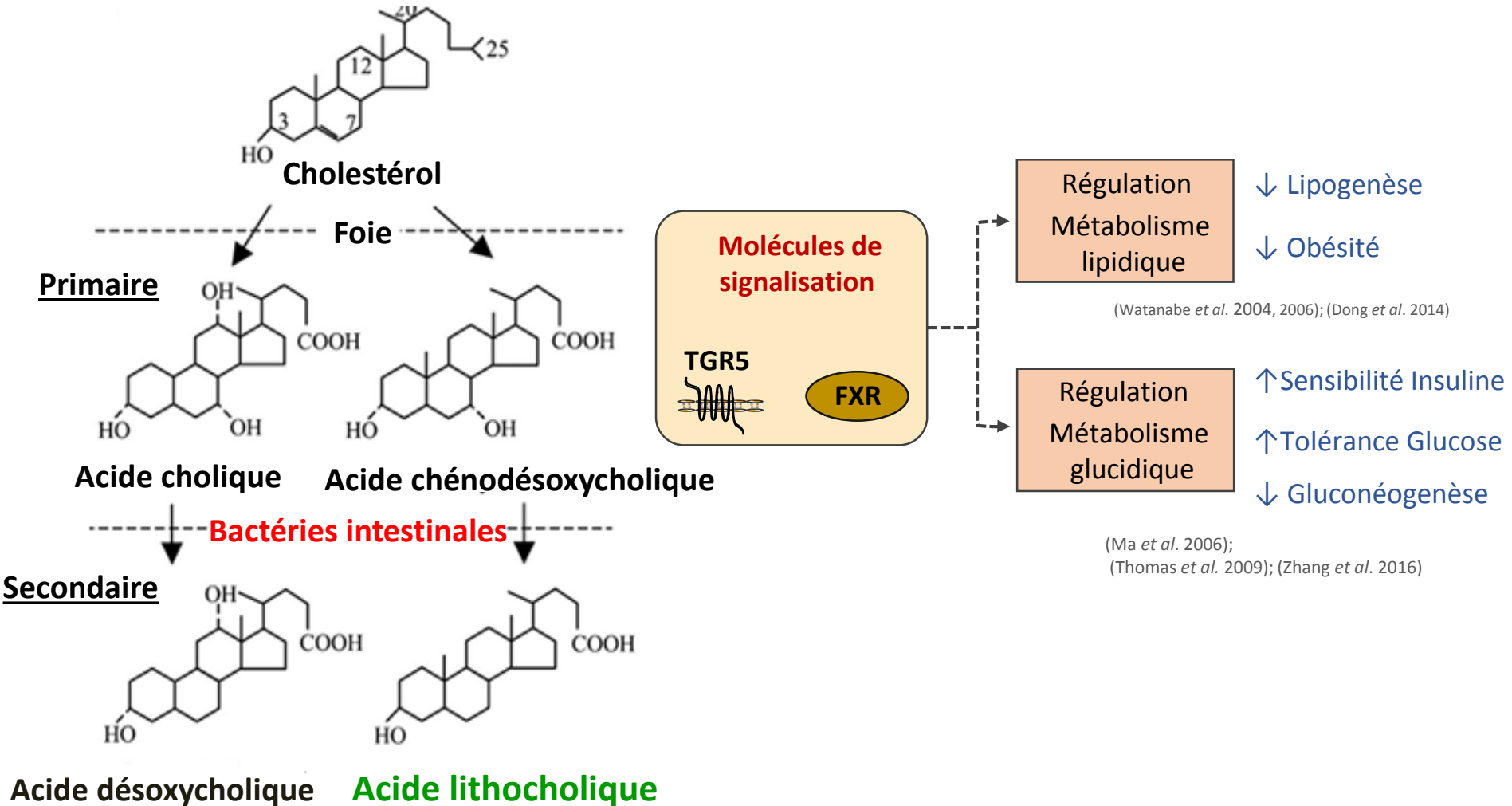
Phytoestrogènes: Equol, Entérodiol, Entérolactone ...



eaux fécales



Focus sur les acides biliaires



(Lefebvre *et al.* 2009)

Nos hypothèses



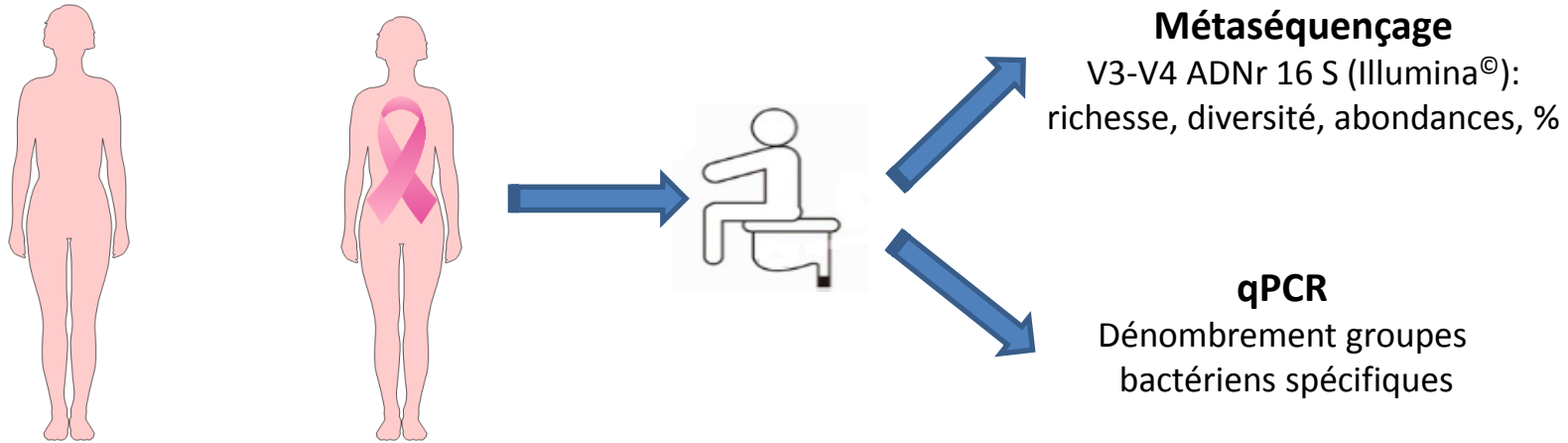
Cancer du sein



Microbiote intestinal

1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?
2. Métabolites hydrosolubles (eaux fécales) impactant cancérogénèse mammaire ?
3. Focus spécifique sur acide lithocholique?

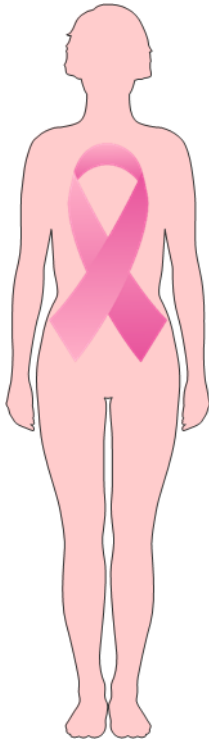
1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?



	Témoins (n=29)	Cancer du sein (n=32)	Odds ratio [5 th -95 th]	p
Age (ans)	53,0 [47,0-62,0]	61,0 [50,5-69,0]	1,05 [1,00-1,10]	p=0,056
IMC (Kg/m ²)	23,9 [22,5-25,6]	23,4 [21,5-26,0]	1,00 [0,87-1,16]	p=0,95
Statut ménopause (oui/non/ % oui)	19/10/ 65,5%	23/9/ 71,9%		p=0,59

median [min-max]

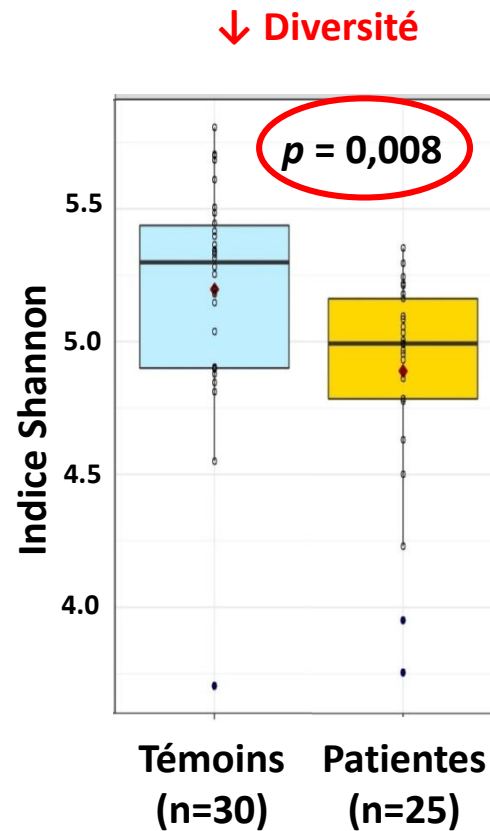
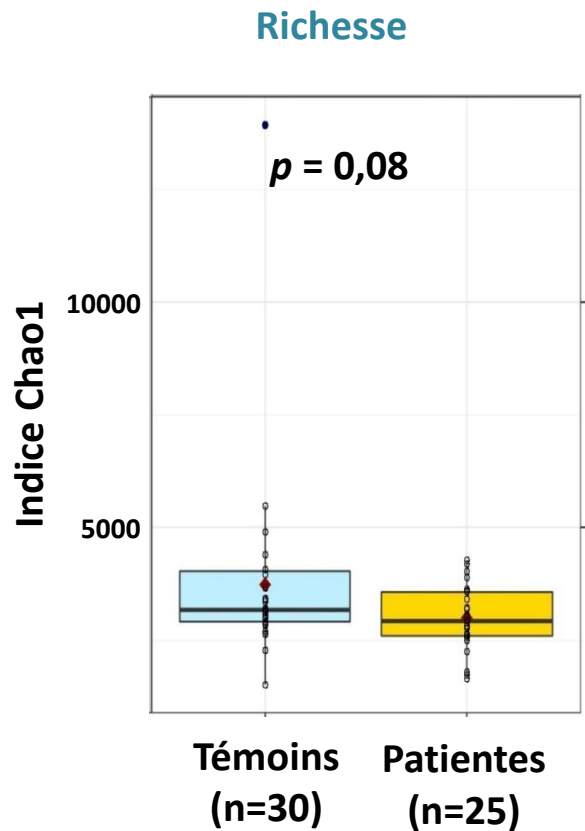
1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?



Caractéristiques clinicobiologiques		
Carcinome canalaire infiltrant		81%
Carcinome lobulaire infiltrant		19%
Grade histopronostique	Grade I	15,60%
	Grade II	62,50%
	Grade III	21,90%
Stade clinique	Stade 0-1	68,80%
	Stade 2-3	31,20%
Statut hormonal	RH+	90,60%
	HER2	3,10%

1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?

Métaséquençage ADNr 16S



➔ Confirmer les résultats de Goedert *et al.* (2015)

➔ Richesse, diversité ↓



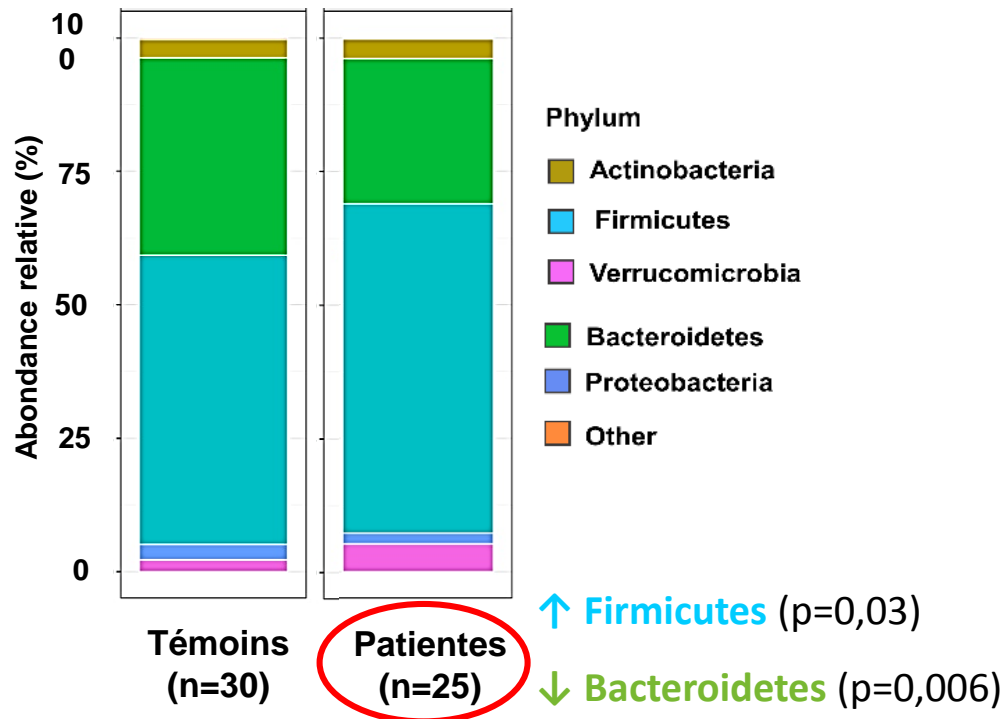
Adiposité globale ↑
Résistance à l'insuline
Hyperlipidémie

(Le Chatelier *et al.*, 2013)

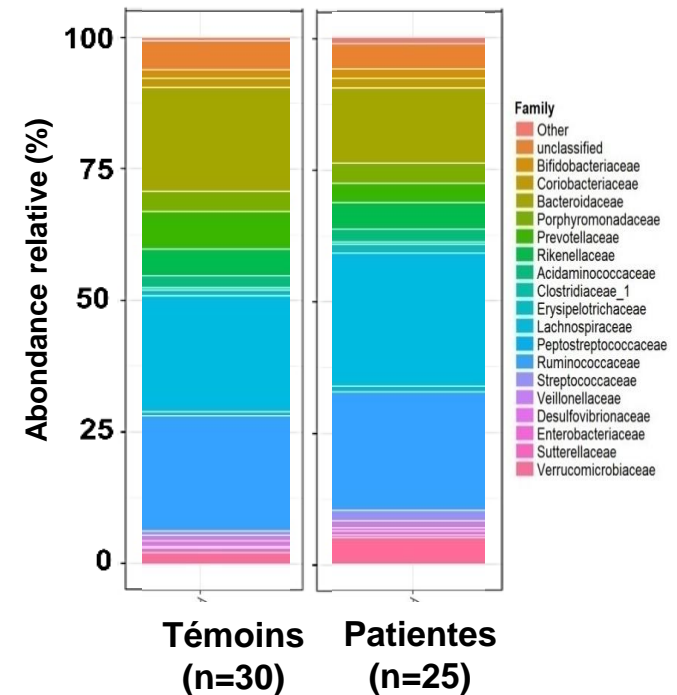
1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?

Métaséquençage ADNr 16S

Niveau phylum



Niveau famille



Pas de changement significatif

1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?

Métaséquençage ADNr 16S

Niveau genre

Moins de *Coprococcus* (Firmicutes/Lachnospiraceae) chez les patientes

Phylum	Famille	Genre	Témoins (n=30)	Patientes (n=25)	<i>p</i>
Firmicutes	Lachnospiraceae	<i>Coprococcus</i>	2,843 %	1,360 %	0,03

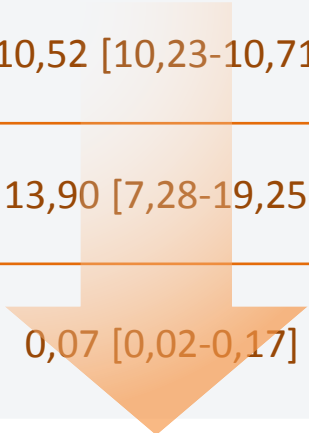
↓ *Coprococcus*: Souris avec taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires ↑ (Bailey *et al.*, 2011)

Patients avec cancer colorectal (Shen *et al.*, 2010) ou Parkinson (Keshavarzian *et al.*, 2015)

1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?

Dénombrement par qPCR

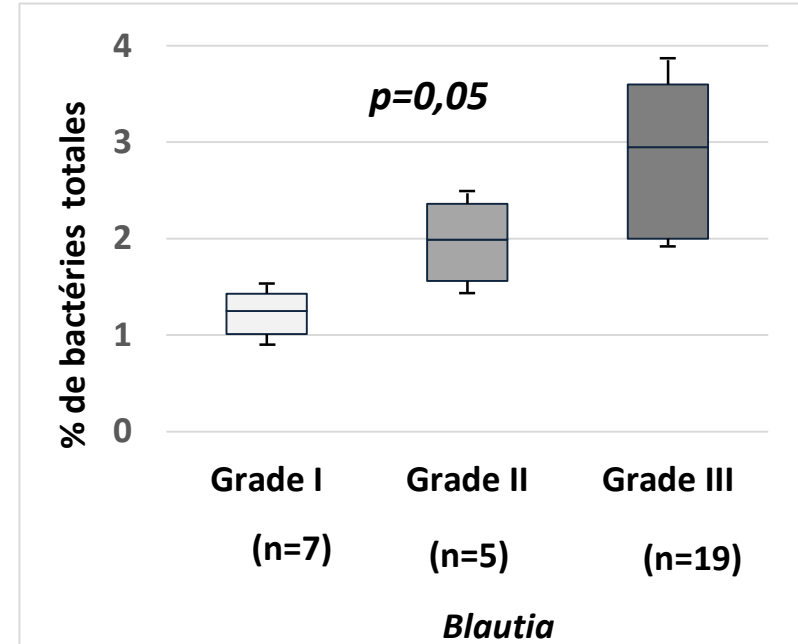
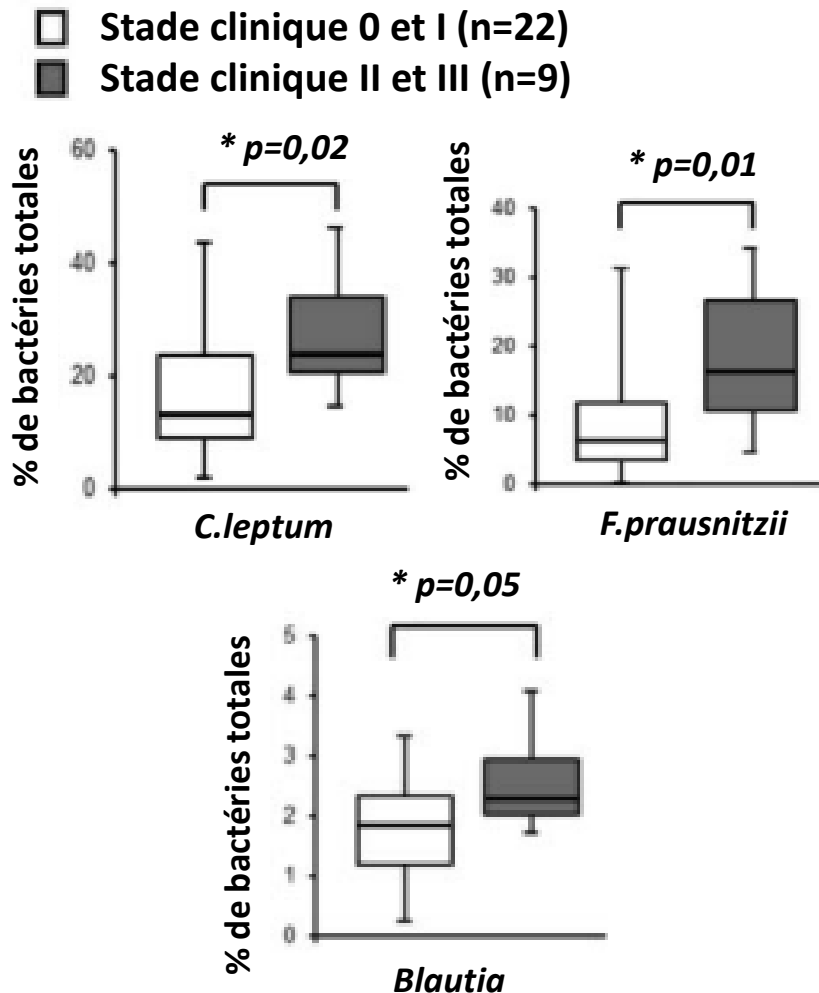
	Témoins (n=29)	Patientes (n=32)	<i>p</i>
Bacteroidetes *	10,63 [10,56-10,78]	10,52 [10,23-10,71]	0,03
% Bacteroidetes	19,13 [16,27-22,75]	13,90 [7,28-19,25]	0,005
% <i>Bifidobacterium</i>	0,13 [0,06-0,29]	0,07 [0,02-0,17]	0,06



* Unité: \log_{10} eq. bact. par gramme de selles fraîches

Médian [25^e percentile-75^e percentile]

1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote ?



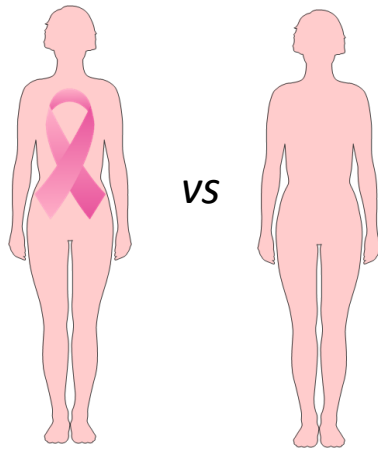
microbiote patientes
 ≠ sévérité maladie

C.leptum Groupe bactérien β glucuronidase

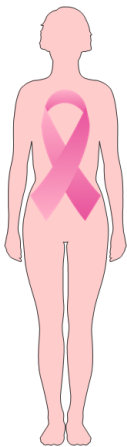
F.prausnitzii Production de butyrate

Blautia Métabolisme des phytoestrogènes

1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote?

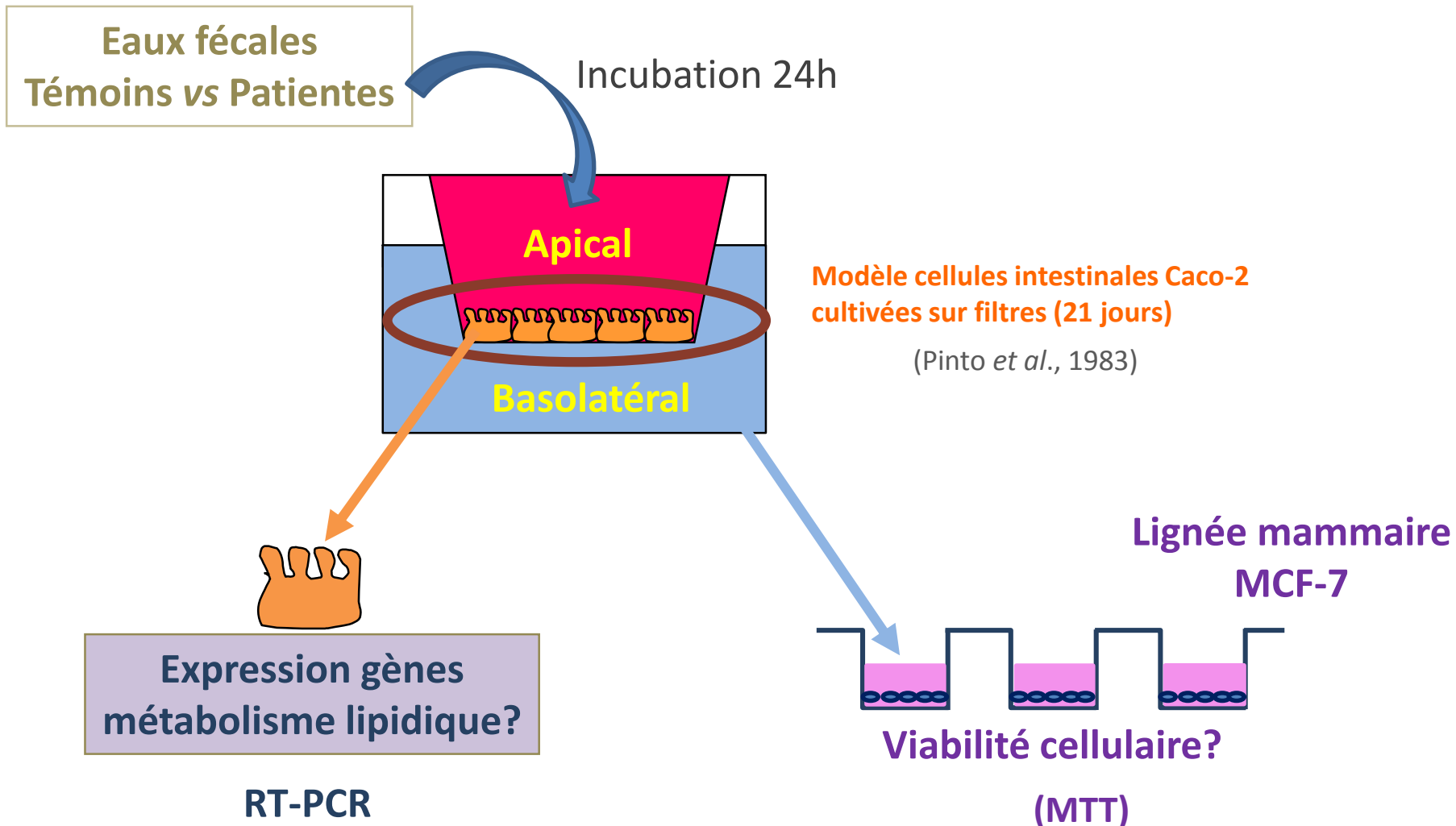


- Richesse, diversité ↓
- Phylum: ↑ *Firmicutes* (p=0,03) ↓ *Bacteroidetes* (p=0,006)
- Genre : ↓ *Coprococcus* (Firmicutes/Lachnospiraceae)
- ↓ Dénombrement % *Bifidobacterium*

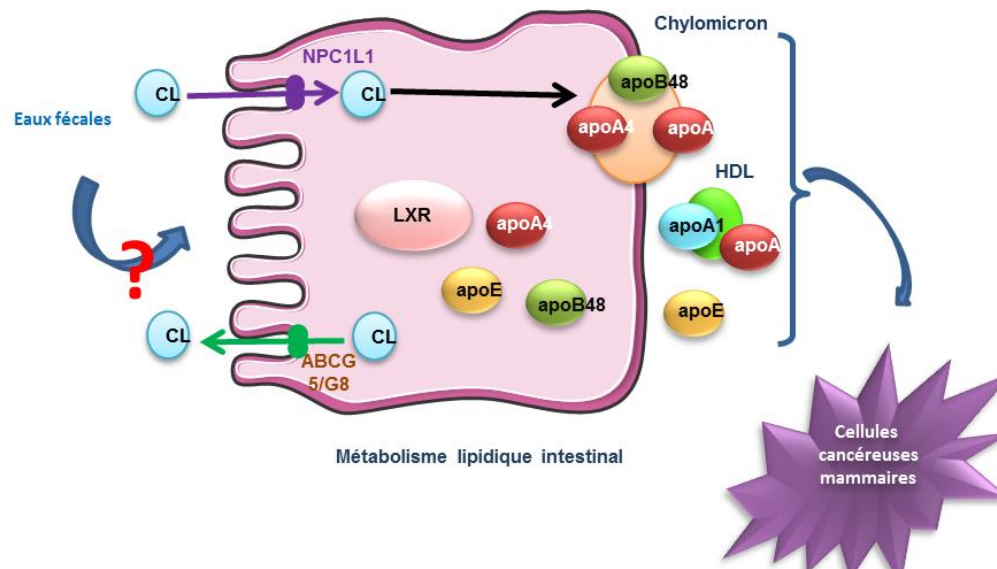


- Microbiote ≠ sévérité pathologie

2. Métabolites hydrosolubles (eaux fécales) impactant cancérogénèse mammaire ?



2. Métabolites hydrosolubles (eaux fécales) impactant cancérogénèse mammaire ?



	Témoins (n=29)	Patientes (n=32)	Odds ratio [5 ^{ème} -95 ^{ème}]	p
Expression gene <i>LXR</i>	1,29 [0,97-1,68]	1,07 [0,82-1,42]	0,68 [0,26-1,77]	0,43
<i>Apo E</i>	1,18 [0,85-1,33]	0,94 [0,71-1,27]	0,88 [0,38-2,03]	0,77
<i>Apo A4</i>	3,03 [2,00-3,92]	2,20 [1,67-3,31]	0,63 [0,39-1,01]	0,055
MCF-7 viabilité à 24h	90,40 [87,31-95,46]	97,54 [87,93-106,99]	1,05 [1,01-1,10]	0,04

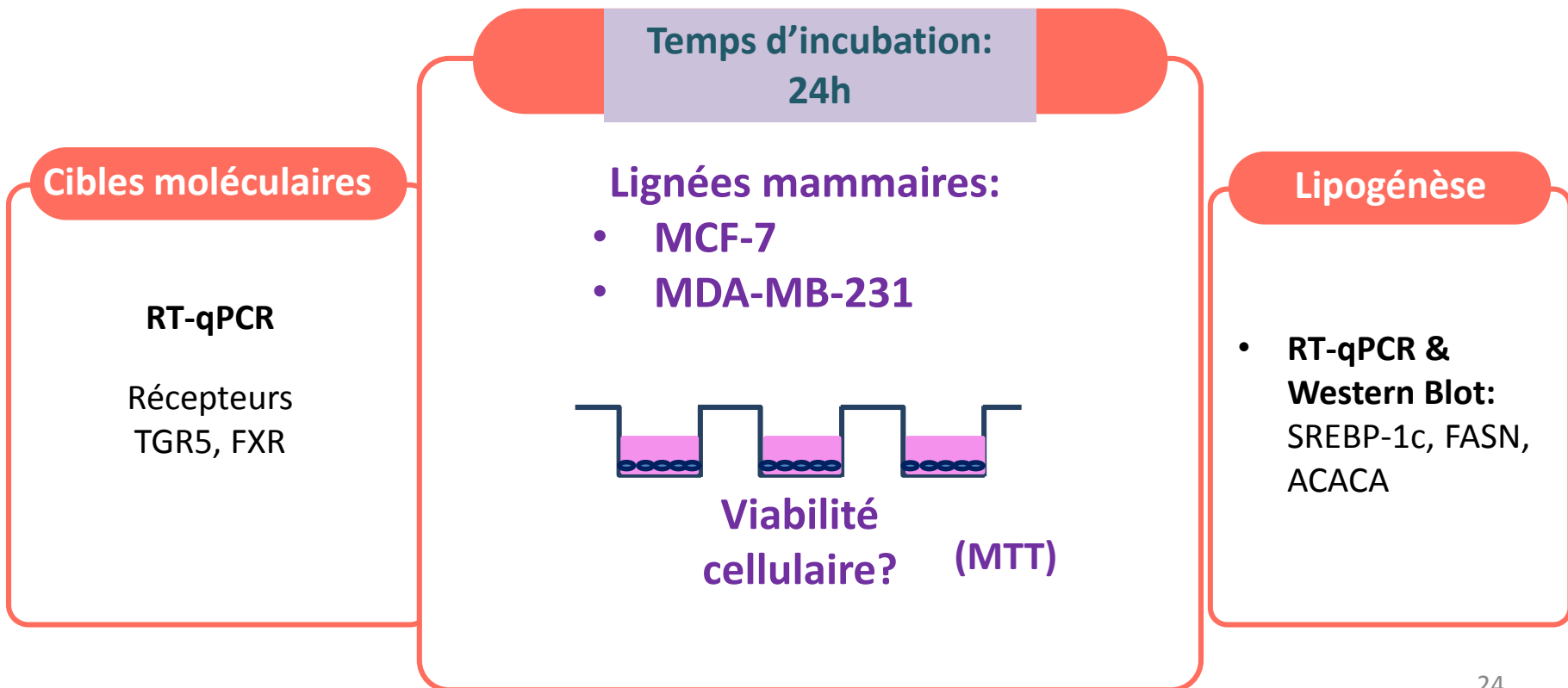
median [min-max]

2. Métabolites hydrosolubles (eaux fécales) impactant cancérogénèse mammaire ?

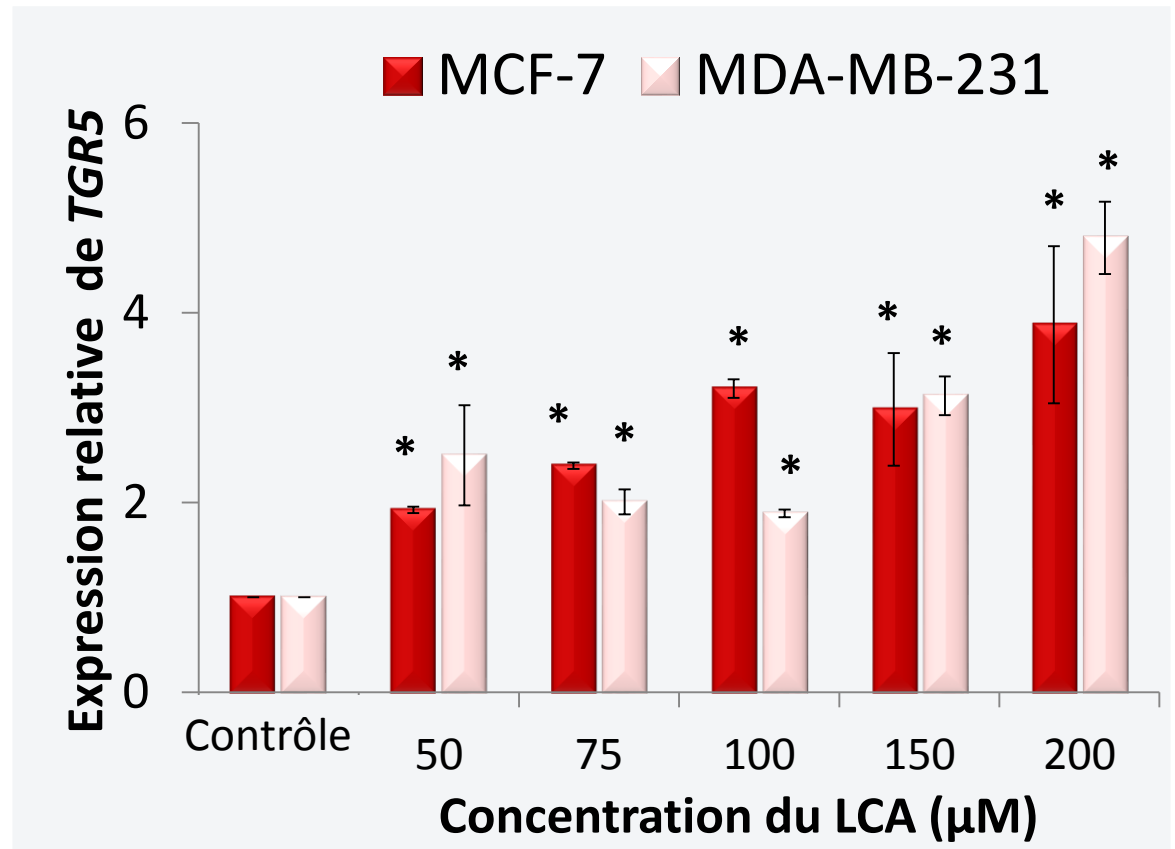
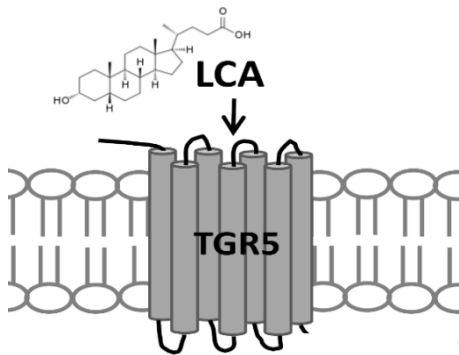
Déterminants de la viabilité des MCF-7?

	Analyse univariée	Analyse multivariée
	$\beta \pm \text{s.d.}$	$\beta \pm \text{s.d.}$
Bactéries totales	0.112±9.117 (p=0.99)	
% Bacteroidetes	-0.306±0.214 (p=0.16)	
% Firmicutes Phylum	0.154±0.089 (p=0.09)	
% Bifidobacterium sp.	21.18±7.66 (p=0.008)	20.57±7.27 (p=0.006)
% Lactobacillales	-89.02±73.41 (p=0.23)	
% Escherischia/Shigella	11.50±30.51 (p=0.71)	
% C. Leptum Cluster	0.266±0.148 (p=0.077)	
% Clostridium Cocoides cluster	0.075±0.134 (p=0.58)	
% F. prausnitzii	0.193±0.204 (p=0.35)	
% Roseburia Intestinalis cluster	-0.237±1.194 (p=0.84)	
% Blautia sp.	2.124±1.850 (p=0.26)	
% Eggerthella Lenta	48.78±45.28 (p=0.29)	
% Coriobacteriaceae	2.33±2.19 (p=0.29)	
% Lactonifactor Longoviformis	-255.23±223.39 (p=0.26)	
Métabolites		
Acetate	0.092±0.062 (p=0.15)	
Propionate	0.295±0.186 (p=0.12)	
Butyrate	0.278±0.156 (p=0.08)	
Valerate	-2.849 ±1.048 (p=0.009)	-2.765 ±0.991 (p=0.007)
Expression gènes		
LXR	-1.084±3.135 (p=0.73)	
Apo E	0.624±2.753 (p=0.82)	
Apo AIV	-1.83±1.324 (p=0.17)	

3. Focus spécifique sur acide lithocholique:

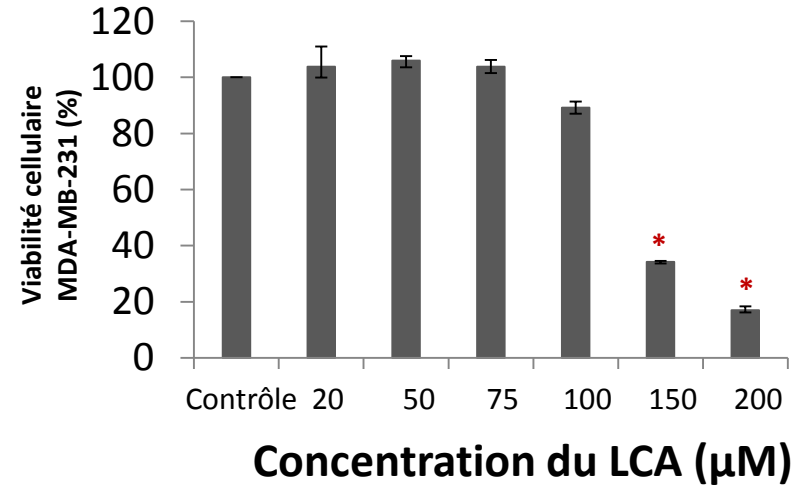
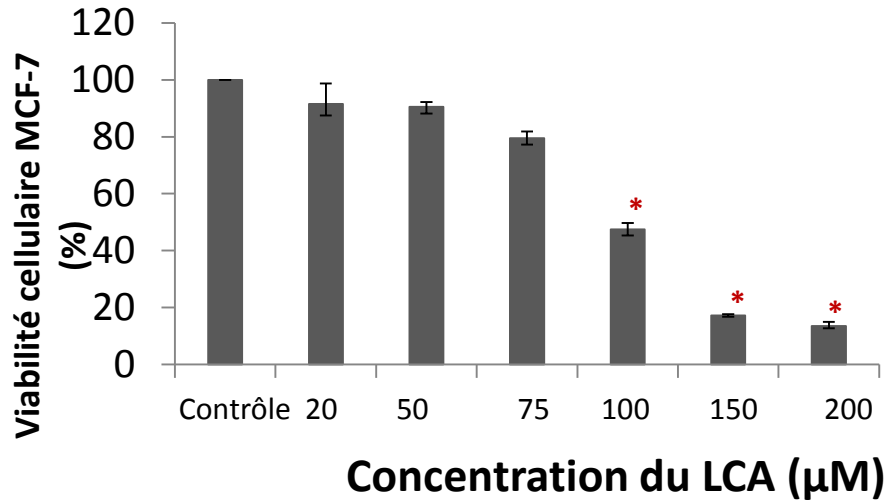


3. Focus spécifique sur acide lithocholique



Expression du récepteur membranaire TGR5 ↑↑

3. Focus spécifique sur acide lithocholique:



Viabilité des cellules cancéreuses mammaires ↓↓

BBA - Bioenergetics 1859 (2018) 958–974



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

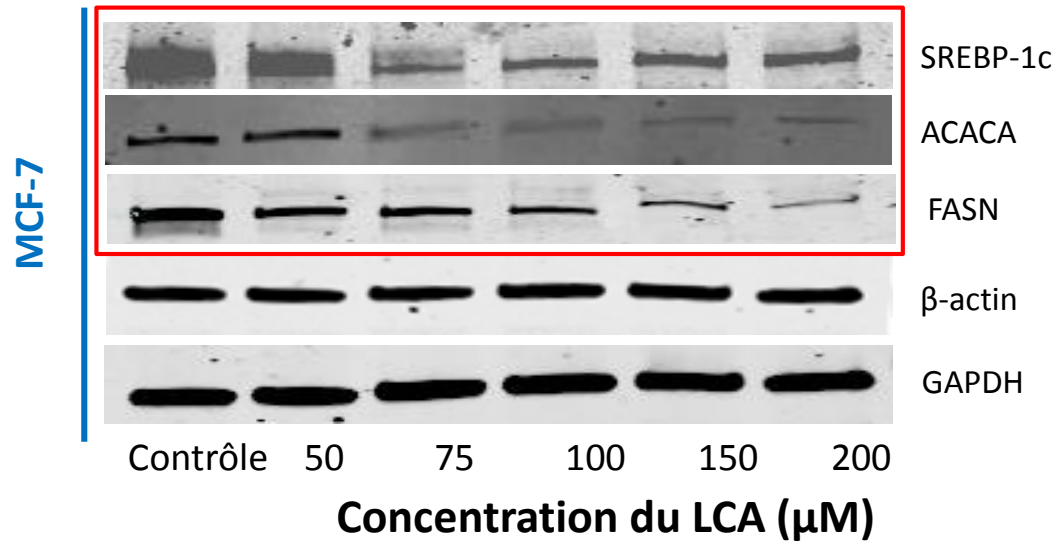
BBA - Bioenergetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbio

Lithocholic acid, a bacterial metabolite reduces breast cancer cell proliferation and aggressiveness[☆]

3. Focus spécifique sur acide lithocholique

- Lipogenèse des cellules cancéreuses ↓↓



Take home message



Cancer du sein



Microbiote intestinal

1. Cancer du sein ↔ dysbiose microbiote
2. Métabolites hydrosolubles (eaux fécales) impactant cancérogénèse mammaire
3. Focus spécifique sur acide lithocholique

Microbiote intestinal de patientes atteintes de cancer du sein

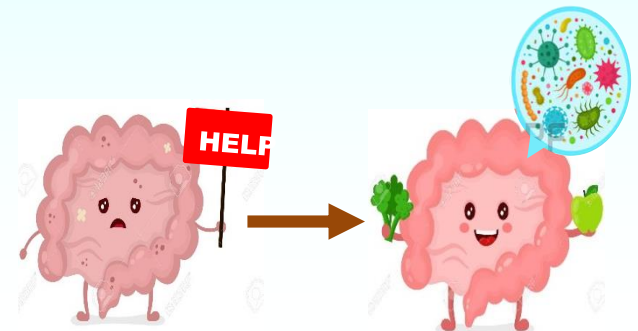
Eaux fécales contenant des métabolites d'origine bactérienne

Acide biliaire secondaire LCA sur cellules cancéreuses mammaires

Études interventionnelles

Probiotiques: *Lactobacillus*,
Bifidobacterium,
Saccharomyces...

Prébiotiques:?



Valorisation de ces travaux

- Doctorat Université Trang Huyen Luu, juin 2018
- ***Nutrition and Cancer***, 2017 Feb-Mar; 69(2) : 267-275 Intestinal Proportion of Blautia sp. is Associated with Clinical Stage and Histoprognostic Grade in Patients with Early-Stage Breast Cancer Trang H. Luu, Catherine Michel, Jean-Marie Bard, François Dravet, Hassan Nazih & Christine Bobin-Dubigeon
- ***Cellular Oncology***, 2018 Feb;41(1):13-24 Lithocholic bile acid inhibits lipogenesis and induces apoptosis in breast cancer cells Trang H. Luu, Jean-Marie Bard, Delphine Carbonnelle, Chloé Chaillou, Jean-Michel Huvelin, Christine Bobin-Dubigeon & Hassan Nazih.



Pr. Yves-François Pouchus
Dr. Hassan Nazih
Dr. Delphine Carbonnelle
Jean-Michel Huvelin
Chloé Chaillou
Chantal Simonato
Alexandra Burghelea
...



Dr. Françoise Le Vacon
Dr. Thomas Carton
Sébastien Leuillet
...

Pr. Jean-Marie Bard
Marie Amiand
Elsa Sache
...

UMR-1280 PhAN

PhysioPathologie
des
Adaptations Nutritionnelles

Dr. Catherine Michel
Agnès David-Sochard
Anthony Pagniez
...