



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 62

MICROBIOTE ET CANCER DU SEIN : INTERET DES BIOMARQUEURS DANS LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Khaoula LAKHDAR

Née le 01 Janvier 1995 à Casablanca

Ancienne Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Microbiote; Cancer du sein; Biologie moléculaire; ARNs16s;
Culture bactérienne

Membres du Jury :

Monsieur Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Azeddine IBRAHIMI

Professeur de Biologie Moléculaire

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Madame Naima EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾ ﴿

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'École Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

****Enseignant militaire***

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

**Enseignant militaire*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

****Enseignant militaire***

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Hommage



Je dédie ce travail à

A ALLAH

Tout puissant

qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue aujourd'hui

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde .

A la mémoire de mon père

Aucun mot ni expression ne pourront exprimer ma grande tristesse en ton absence

Ton visage tout le temps gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Tes conseils éclaircissant mon chemin dans la vie

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille...

Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup papa...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

Je sais que tu es fier de moi papa...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...

A ma chère petite maman

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi.

Ce travail est le fruit de tes efforts et énormes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu es fière de moi.

Que Dieu te garde pour nous et te procure longue vie.

A ma très chère famille

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A mon cher mari AMINE EL MOUDDEN,

En témoignage de l'amour qui nous uni, je te dédie ce travail exprimant mon profond attachement, mon amour et mon respect.

Par ce travail je te remercie pour

Ta patience , ton soutien ,

ta compréhension et ton amour.

Que dieu nous garde unis pour toujours .

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux qui me sont chers



Remerciements



A notre maître et président de jury

Monsieur Rachid JAOUDI

Professeur de toxicologie

Nous sommes profondément touché par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître, et rapporteur de thèse

Monsieur Azeddine IBRAHIMI

Professeur de biologie moléculaire

Vous nous avez toujours accueilli avec amabilité et sympathie, malgré vos nombreuses occupations professionnelles.

Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils nous ont facilité l'élaboration de ce travail. Que ce travail soit l'expression de notre profonde gratitude et le témoignage de notre grande estime.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de chimie thérapeutique

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect.

Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Madame Naima EL HAFIDI

Professeur d'immuno-allergologie et pneumologie pédiatrique

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle
vous avez accepté de nous juger.*

*Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous faites en s'intéressant
à ce travail.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre estime et notre
sincère reconnaissance.*



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Répartition du microbiote humain	8
Figure 2 : Répartition des espèces bactériennes au niveau du tractus digestif	10
Figure 3: Colonisation microbienne intestinale de la naissance jusqu'à à 3 ans de vie.....	12
Figure 4: Microbiote intestinal au cours de la vie et les differnts facteurs influencant	15
Figure 5: Répartition du microbiote intestinal dans le tractus digestif.....	17
Figure 6 : Pathologies dues aux dysfonctionnement du microbiote intestinal	23
Figure 7 : Schéma explicatif le métabolisme des glucides par le microbiote intestinal	26
Figure 8 : Interaction entre système immunitaire et microbiote intestinal	31
Figure 9 : Structure secondaire de l'arnr16s avec ses différentes régions.....	37
Figure 10: Coupe longitudinale de la glande mammaire	45
Figure 11: Embryon mammaire 8 mm (développement de la crête mammaire à partir de la 4eme semaine)	46
Figure 12: Taux d'incidence et de mortalité estimés de 1980 à 2012.....	49
Figure 13 : Classification moléculaire du cancer du sein /	62
Figure 14: Impact du microbiote intestinal sur la modulation de l'immunité adaptative	75
Figure 15: Impact du microbiote intestinal sur le poids corporel.....	78

Liste des tableaux

Tableau 1 : Analyse de la diversité de la flore microbienne par séquençage à haut débit.....35

Tableau 2: Les facteurs de risque des cancers du sein liés aux mutations de brca1/2 .55



Sommaire



Généralités	1
Chapitre I : Le microbiote intestinal	4
A. Conception et définition.....	5
A.1 Conception.....	5
A.2 Définition.....	9
B. La régulation de la composition du microbiote.....	11
B.1 Les facteurs influençant la mise en place du microbiote au cours de l'enfance.....	11
B.2 La diversification alimentaire.....	13
B.3 Le développement du microbiote intestinal.....	14
C. La répartition du microbiote intestinal.....	16
C.1. A l'Estomac.....	17
C.2. Intestin grêle.....	17
C.3. Côlon.....	18
D. La modulation du microbiote intestinal chez le sujet sain.....	19
D.1. L'âge.....	19
D.2. L'alimentation.....	21
D.3. Les antibiotiques.....	22
E. Rôle du microbiote intestinal sur son hôte.....	24
E.1. Fonctions métaboliques.....	24
E.1.1 Fermentation.....	25

E.1.2. Transformation.....	27
E.2. Fonctions immunitaires	28
E.3. L'effet barrière contre les microorganismes pathogènes.....	29
F. Les techniques d'analyse du microbiote intestinal	32
F.1. Introduction	32
F.2. De la culture bactérienne à la biologie moléculaire	33
F.3. Biologie moléculaire.....	34
F.3.1. Le Séquençage du gène codant pour l'ARNr16S	35
F.3.2. Développement du séquençage à haut-débit et apparition des méta- omiques.....	39
Chapitre II. Le cancer du sein.....	43
A. Rappel : Embryologie, anatomie et physiologie du sein	45
B. Aspects épidémiologiques.....	48
B.1. Incidence, fréquence et mortalité	48
B.2 Facteurs de risque.....	51
B.2.1. Age	51
B.2.2. Antécédents personnels.....	52
B.2.3. Antécédents familiaux et génétique	52
B.2.4. Facteurs hormonaux endogènes ou exogènes	53
B.2.5. Mode et conditions de vie	53
C. Classifications des cancers du sein.....	56
D. Grades histopronostiques	66

E. Aspect clinique et para clinique	67
F. Traitement du cancer du sein	69
G. Prévention	72
Chapitre III: Relation du microbiote intestinal et cancer du sein	73
A. Le lien entre le microbiote intestinal, les œstrogènes et le cancer du sein.....	76
B. Le lien entre le microbiote intestinal, l'obésité et le cancer du sein	77
C. Le lien entre le microbiote intestinal, la modulation du système immunitaire et le cancer du sein	79
D. Les particularités du microbiote intestinal chez les patients suivis pour cancer du sein.....	80
Conclusion	83
Les résumés	86
Les références bibliographiques	90



Généralités



Le microbiote intestinal considéré une masse biologique ayant des fonctions physiologiques indispensables pour l'hôte. Cependant, malgré les progrès du concept microbiologique, la constitution du microbiote intestinal restait indéterminée. Depuis les années 2000 un développement majeur dans les recherches de sa constitution grâce aux progrès technologiques en biologie moléculaire et bio-informatique.

Ces progrès ont fait évoluer certains concepts et considérer une nouvelle démarche dans l'étude de certaines maladies digestives et extradiigestives.

Le microbiote intestinal est différent d'un sujet à l'autre, cependant sa composition reste stable au cours du temps. Ce qui nous amène à identifier ces principaux déterminants notamment le mode de vie, l'alimentation et le génotype de l'hôte.

Des perturbations permanentes entraînent un déséquilibre permanent de la biodiversité de notre flore intestinale connue sous le nom de dysbiose. Quand cette relation symbiotique est altérée, une réponse inflammatoire ou immunitaire aberrantes apparait, causant des dommages tissulaires chroniques notamment dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et dans les phénomènes de carcinogenèse par plusieurs mécanismes pathogéniques directs, altération des mécanismes de défense, du métabolisme de l'hôte, d'immunosuppression ainsi que par des mécanismes de prolifération et de mort cellulaire.

Ce qui a conduit plusieurs scientifiques et chercheurs a axé leurs études sur le lien entre le microbiote intestinal et le néo du sein, cancer le plus fréquent chez la femme et problème de santé publique.

Le but principal de cette thèse est de mettre en évidence les principes scientifiques fondamentaux concernant le microbiote intestinal et son impact dans le diagnostic et la prise en charge du cancer du sein, ainsi que les challenges de santé publique associés à ce cancer. Les résultats d'études scientifiques ont permis de démontrer la relation causale entre le microbiote intestinal et ce cancer et, compte tenu des avancées dans ce domaine, offrent des perspectives d'avenir pour le diagnostic, le traitement, le dépistage précoce et la prévention en considérant les progrès dans ce domaine autant que partenaire d'avenir.



Chapitre I : *Le microbiote intestinal*



Microbiote intestinal, ou flore intestinale, désigne un ensemble de microorganismes dans le tube digestif.

Cette flore intestinale est une bonne preuve de symbiose entre ces différents composants, il s'agit donc d'une forme de coopération impliquant un avantage pour chaque composant.

En effet, cette flore intestinale forme un écosystème complexe, qui de plus en plus son impact sur l'être humain est reconnu grâce au progrès scientifique dans le domaine de la recherche.

Il agit sur la maturation et le renforcement de l'immunité humaine et assure une sorte de barrière directe contre la colonisation des agents pathogènes. Des études ont pu décrire son implication dans certaines maladies, dont la prévalence est en nette augmentation, notamment les MICI, pathologies métaboliques, les allergies et d'autres pathologies dégénératives.

L'implication du microbiote intestinal dans l'homéostasie et la physiologie humaine nous laisse considérer comme organe à part entière.¹

A. Conception et définition

A.1 Conception

Dès la naissance le nouveau-né se retrouve en contact avec des bactéries, qui proviennent du microbiote maternel et de l'environnement, qui vont coloniser son tube digestif. La source principale du microbiote du nouveau-né est constituée essentiellement par le microbiote fécal maternel, cependant le microbiote vaginal joue un rôle également à la colonisation. Les bactéries issues de l'alimentation et de l'environnement entrent en contact avec le nouveau-né et participent à la formation complexe et progressive du microbiote du nourrisson. Vers l'âge de 4 ans, le microbiote se stabilise et se rapproche de l'âge adulte.

Alors que l'estomac d'une personne adulte a une densité de seulement quelques centaines de bactéries par gramme, elle atteint un maximum de 10¹¹ bactéries par gramme dans le colon distal. Au total, plus de 10¹⁴ bactéries colonisent notre tube digestif. C'est dix fois plus que les cellules eucaryotes qui composent le corps humain. Environ 1 000 espèces différentes de ces bactéries représentent environ 1 kg de notre poids corporel. En raison de l'émergence d'eucaryotes unicellulaires tels que la levure et les protozoaires, l'importance de leur abondance et de leur fonction est encore inconnue.

Vers les années 1980, la caractérisation du microbiome intestinal reposait exclusivement sur des techniques de culture, ne représentant qu'environ 30 % des organismes présents². Par la suite, des méthodes moléculaires ont été développées qui ont permis de montrer que la plupart des espèces dominantes observées dans le microbiote fécal d'un individu lui sont propres.

De même, l'analyse de sa composition taxonomique (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) met en évidence la présence de composants répétitifs retrouvés chez tous les individus. Trois souches de bactéries, Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria, rassemblent la plus grande proportion des bactéries intestinales prédominantes. Les souches de Firmicutes (bactéries Gram-positives) sont généralement les souches les plus répandues, représentant généralement plus de la moitié des bactéries présentes. Les Bacteroidetes sont également omniprésents et partagent 10 à 30 % de toutes les bactéries, partageant ainsi la dominance avec les Firmicutes³. Les souches d'actinobactéries sont prédominantes et rarement systématiquement détectées, représentant généralement moins de 10 % de toutes les bactéries. D'autres groupes de bactéries sont moins fréquemment observés dans le microbiote

dominant. En général, les lactobacilles et les streptocoques représentent moins de 2 % de toutes les bactéries et les entérobactéries moins de 1 %. De plus, les espèces du domaine Archaea sont présentes dans le microbiote fécal prédominant d'environ la moitié des adultes dans les pays occidentaux. ³

Même en considérant que la composition du microbiote intestinal varie d'un individu à l'autre, le profil des espèces dominantes chez un individu donné semble stable dans le temps.

Néanmoins, des changements de régime alimentaire peuvent au moins partiellement altérer l'équilibre de l'écosystème intestinal, entraînant des changements temporaires. Cependant, même avec un stress important, tel qu'un traitement antibiotique, ils retrouvent leur profil d'espèce dominante d'origine après environ un mois.

Cette capacité à retrouver son équilibre d'origine après un stress, ou résilience, indique que le microbiote est très puissamment adapté à l'intestin voire à l'hôte qui l'héberge. ⁴

L'ATLAS DES MICROBIOTES

POUMON

10^5
bactéries par millilitre de liquide bronchoalvéolaire chez l'adulte (une densité de 1 à 10 millions de fois inférieure à celle de l'intestin).

140
familles distinctes.

PLACENTA ET UTÉRUS

Longtemps supposés exempts de microbes, ces organes abriteraient une petite flore bactérienne. Mais cette hypothèse reste à confirmer.

INTESTIN

$3,9 \times 10^{13}$
bactéries, soit à peu près autant que de cellules humaines.

1000
espèces.

95% du microbiote intestinal est représenté par 5 phyla bactériens: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria et Verrucomicrobia.

Le microbiote intestinal compte aussi des levures, des archées, des virus...

ŒIL

La conjonctive, la membrane la plus externe de l'œil abrite quelques bactéries (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria*...) et des levures.

BOUCHE

10^9
bactéries par milligramme de plaque dentaire.

700
espèces.

PEAU

10^{12}
bactéries,
soit 10^6 par centimètre carré.

500
espèces.

VAGIN

De **10^8 à 10^9**
bactéries par millilitre de sécrétion.

300
espèces.

Les plus nombreuses appartiennent au genre *Lactobacillus*. Elles produisent de l'acide lactique qui empêche les infections par d'autres microorganismes.

Figure 1: répartition du microbiote humain ⁵

A.2 Définition

Selon la composition ci-dessus, le microbiote intestinal désigne l'ensemble des communautés de micro-organismes commensaux (non pathogènes) (bactéries, archées, champignons, virus) qui vivent dans un environnement donné.

L'homme possède de nombreux microbiotes à différents niveaux (peau, vagin, intestin, etc.).

D'autre part, la flore intestinale est située dans le tractus gastro-intestinal humain, c'est-à-dire de la bouche à l'anus, et la majeure partie se situe dans l'intestin et le côlon . (FIGURE 2)

Les micro-organismes qui le composent sont extrêmement nombreux.

Dans le passé, la biodiversité microbienne intestinale a été largement étudiée et caractérisée pour son rôle néfaste dans le corps, car le tractus gastro-intestinal est également responsable de l'hébergement de nombreux agents pathogènes. Son impact sur la santé et le bien-être humain est désormais reconnu : contribution à la maturation du système immunitaire, barrière contre certains pathogènes, implication possible dans de nombreuses maladies (allergies, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies dégénératives, etc.).

Cet écosystème a fait l'objet de nombreuses études et études scientifiques au fil des décennies, et les découvertes concernant ses bénéfices thérapeutiques potentiels sont très prometteuses.

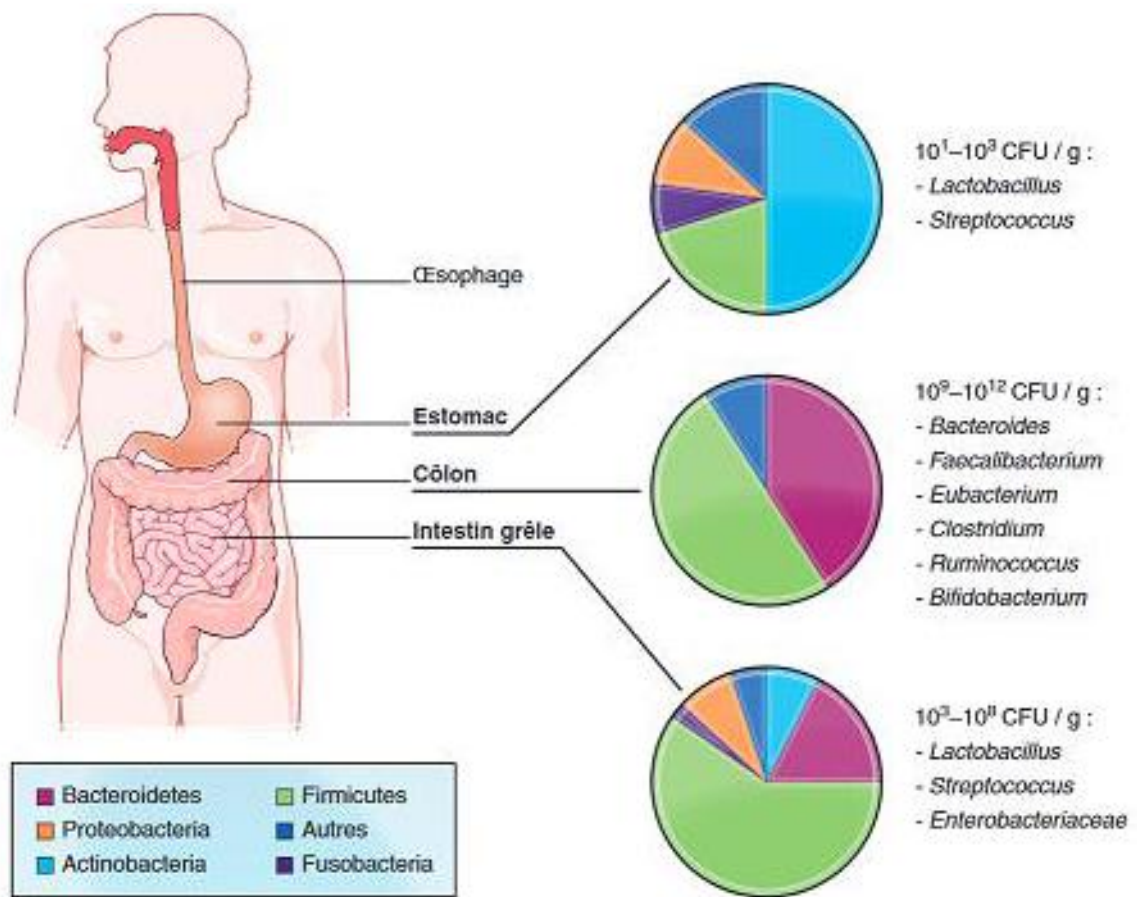


Figure 2 : répartition des espèces bactériennes au niveau du tractus digestif⁶

B. La régulation de la composition du microbiote

B.1 Les facteurs influençant la mise en place du microbiote au cours de l'enfance

Dès la naissance, plusieurs microorganismes commensaux colonisent la lumière intestinale du nouveau-né (du latin *commensalis* ; *com* :avec, *mensa* : table). Ceux-ci créeront à terme une flore intestinale appelée microbiote.

Composé de milliers d'espèces bactériennes, le microbiote intestinal peut être considéré comme un organe isolé, qui consomme, stocke et redistribue l'énergie à partir du bol alimentaire.

Sur la base de cette perception volontairement simpliste du microbiote, il est fascinant de contempler la dynamique de la symbiose entre l'organisme hôte et son microbiote. Cette symbiose s'illustre *via* un processus co-évolutif d'interactions bénéfiques entre le microbiote et la barrière intestinale.⁷

Les nouveau-nés sont exposés à divers stress environnementaux causés par des bactéries (vagin, peau, lait maternel, etc.) pendant et immédiatement après la naissance.

Ce microbiote initial se développe au cours des premiers mois par un contact continu avec les bactéries de l'environnement.

Lors d'un accouchement par voie basse, les nouveau-nés sont rapidement colonisés par le microbiote vaginal et fécal de la mère, alors que les nourrissons nés par voie haute sont initialement colonisés par les bactéries de l'air, la peau de la mère et du personnel. Par conséquent, les jumeaux monozygotes ont un microbiote différent, avec des proportions plus faibles de bifidobactéries et de Bacteroidetes, et sont plus fréquemment colonisés par *Clostridium difficile* que

les enfants nés par voie basse ce qui peut expliquer les différences de prédisposition aux infections ainsi qu'aux allergies, à l'asthme et aux maladies auto-immunes. De plus, les microbiotes de jumeaux monozygotes ou dizygotes sont également proches les uns des autres, et la colonisation de l'intestin par le microbiote de la même mère est plus probable dans le futur du microbiote adulte que les empreintes génétiques individuelles, ce qui suggère qu'il s'agit d'un facteur déterminant.

Le microbiote se diversifie au cours des deux premières années. Cela coïncide avec le passage d'un régime liquide à base de lait riche en matières grasses à un régime solide plus riche en glucides.⁸

La composition du microbiote adulte maintient un noyau stable tout au long de la vie de l'individu.¹

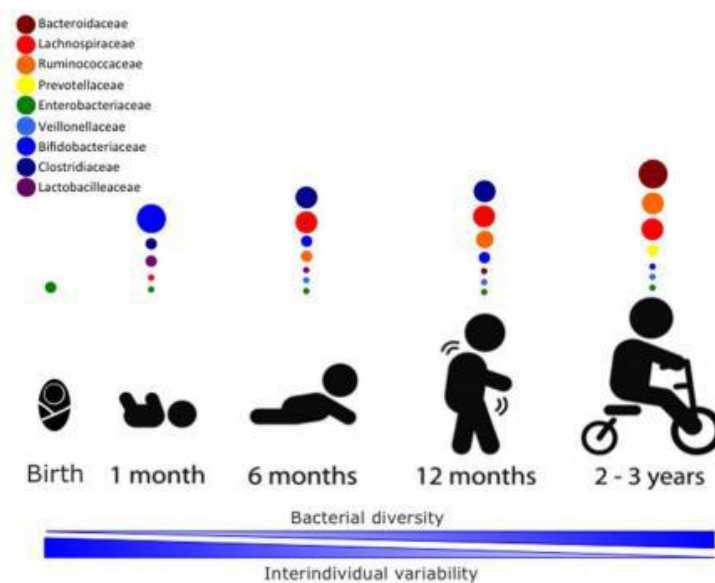


Figure 3: colonisation microbienne intestinale de la naissance jusqu'à à 3 ans de vie⁹

B.2 La diversification alimentaire

Le substrat énergétique essentiel du microbiote intestinal est l'alimentation, elle est responsable et agit sur les mécanismes physiologiques qui affectent le microbiome (sécrétion d'enzymes digestives, de mucus, système immunitaire, etc.).

De ce fait, l'alimentation ou le régime alimentaire adopté, qu'il soit bénéfique ou néfaste, est un des composants majeurs de la modulation du microbiote Intestinal, ce qui laisse un sujet d'intérêt général dans les agendas des programmes de recherche.

Chez le nourrisson, lors de la diversification alimentaire, les deux souches majeures, Bacteroidetes et Firmicutes, deviennent plus nombreuses et diversifiées que les Streptomyces et Proteobacteria précédemment transplantés. Les études varient quant au moment où le microbiome intestinal d'un nourrisson est considéré comme un adulte (1 à 4 ans)..¹⁰

Certaines études ont montré que le microbiote des adolescents diffère légèrement de celui des adultes, avec une fréquence plus élevée de bactéries des genres Actinobacteria phylum et Firmicutes phylum que chez les adultes.¹¹

Des changements métaboliques accompagnent la mise en place du microbiote, tel que sa capacité de fermentation produisant du lactate et de l'acétate dans les premiers mois de vie, tandis que les concentrations de butyrate et de propionate augmentent et se stabilisent à partir de la deuxième année de vie.

B.3 Le développement du microbiote intestinal

Au cours de la croissance, on note un changement de la composition du microbiote ; En effet, on observe une diminution des sécrétions digestives et une augmentation du pH gastrique, donc une moins bonne digestion.

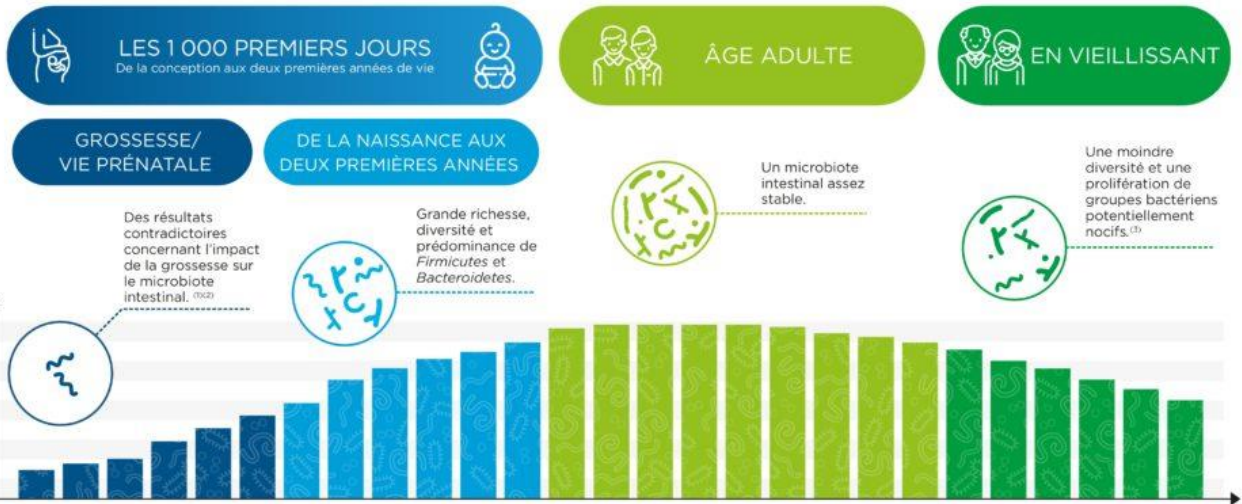
D'autre part, les habitudes alimentaires sont souvent modifiées (altération de l'odorat et du goût, isolement social, régime adapté à certaines pathologies liées, l'âge, problèmes de dentition, changement de l'environnement, développement socio-économique...) avec une réduction globale des apports alimentaires.

Enfin, les sujets âgés à risque d'hospitalisations répétées et de traitement médicamenteux qui peuvent influencer l'état de leur flore intestinale.

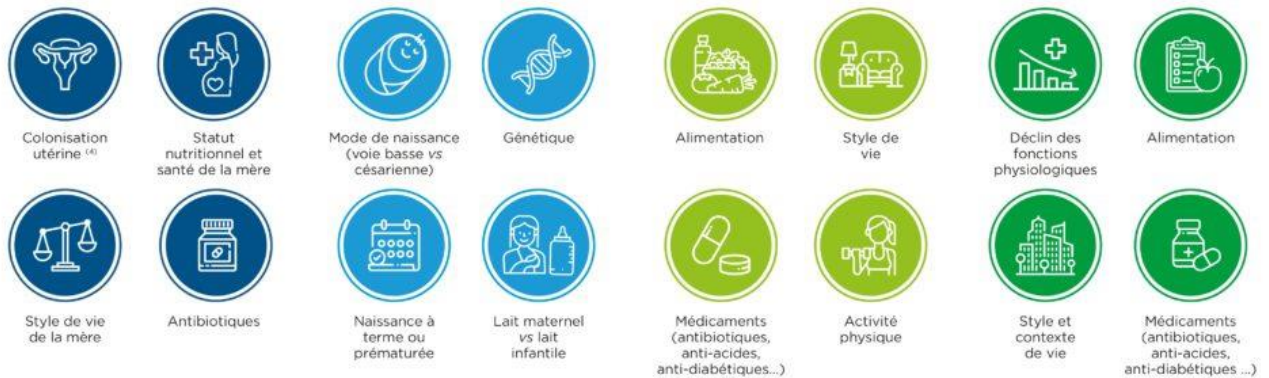
Globalement, la plupart des études ont décrit une réduction du nombre et de la diversité des bifidobactéries et une augmentation des bactéries de type anaérobie facultative, tout particulièrement les Entérobactéries.

Le microbiote intestinal tout au long de la vie

Evolution de sa richesse et de sa diversité



Facteurs influençant le microbiote intestinal⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾



[/GutMicrobiotaWW](#)

www.gutmicrobiotaforhealth.com

[@GutMicrobiotaWW](#)

(1) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

(2) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

(3) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

(4) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

(5) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

(6) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

(7) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

(8) Bressan G, et al. (2018) The impact of the gut microbiome and metabolism on human health. *Frontiers in Microbiology*, 9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02811>

Décembre 2019

Figure 4: microbiote intestinal au cours de la vie et les différents facteurs influençant¹²

C. La répartition du microbiote intestinal

Tout au long du tube digestif, des changements quantitatives et qualitatives subit le microbiote intestinal ¹³:

- Longitudinalement : La population microbienne entre la bouche et l'anus est en constante augmentation.
- Transversalement : entre la lumière et la muqueuse intestinale. La couche de mucus qui recouvre l'intestin forme un abri écologique ou un écosystème spécifique.

Des recherches et études scientifiques ont montré que les souches de bactéries qui colonisent cette niche écologique sont remarquablement stables dans le temps et similaires entre l'iléon et le rectum d'un individu donné. En revanche, les souches bactériennes prédominantes dans le mucus sont distinctes de celles de la lumière intestinale. .

Par conséquent, chaque niveau du tractus gastro-intestinal possède une flore intestinale différente correspondant à des niches écologiques spécifiques. Il convient de noter que non seulement des variations significatives sont observées dans la distribution des espèces bactériennes à travers le tractus gastro intestinal.

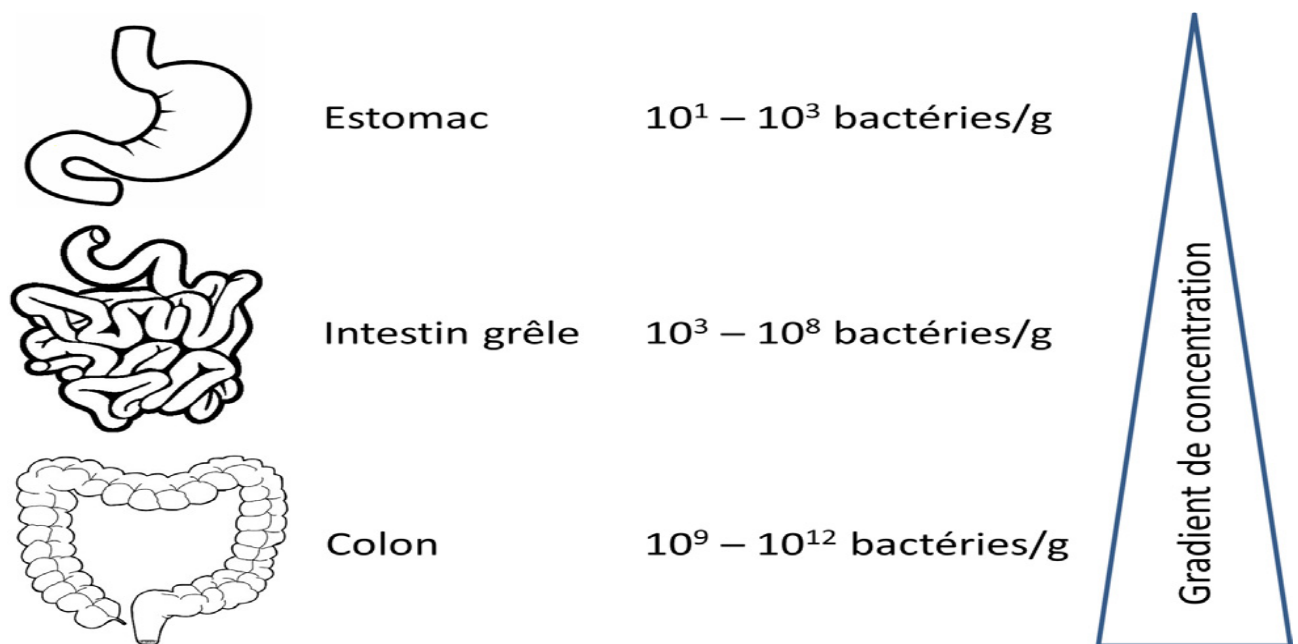


Figure 5: répartition du microbiote intestinal dans le tractus digestif¹⁴

Cependant aussi au sein même d'un organe on trouve des prédominances de souches bactériennes distinctes selon les différentes localisations.

C.1. A l'Estomac

Sur le plan gastrique, on retrouve peu de bactéries en raison de l'acidité, du liquide gastrique et de l'activité motrice importante.

Les principales bactéries sont les Lactobacilles et les Streptocoques à raison de 10^1-10^3 UFC (Unité Formant Colony)/g.

C.2. Intestin grêle¹⁵

Après le passage de l'estomac à pH acide, le pH redevient neutre, l'oxygène se raréfie et le nombre de bactéries augmente progressivement du

duodénum à l'iléon.

La flore reste cependant encore relativement pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions.

La flore du duodénum-jéjunum n'excède pas 10³-10⁶ UFC/g et est composée d'espèces aérobie-anaérobie facultatives (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*) appartenant à la flore de passage.

La flore iléale est plus importante, atteignant 10⁵-10⁸ UFC/g et composée à prédominance de flore strictement anaérobie appartenant aux genres *Bacteroides* et *Clostridium*, apparentés à toute flore anaérobie (streptocoques, lactobacilles).

C.3. Côlon

Au niveau du gros intestin, la population bactérienne est la plus abondante du fait de sa grande stabilité de 10⁸ à 10¹² UFC/g (unit forming colony). Les micro-organismes représentent donc environ 40 % du poids sec des selles. Le transit est considérablement ralenti et est associé à des potentiels d'oxydoréduction très faibles. C'est l'origine de la proportion prédominante de bactéries de genres strictement anaérobies (*Bacteroidetes*, *Bifidobacteria*, *Clostridium*).

Au sein même du côlon, des études mettent en évidence des différences entre le caecum et la flore fécale.

En effet, entre ces deux sections du côlon, le nombre de bactéries est multiplié par plus de 100, les espèces strictement anaérobies prédominant.

D. La modulation du microbiote intestinal chez le sujet sain

Il existe une synergie permettant un entretien de relation entre l'hôte et son microbiote intestinal. Des perturbations sont possibles entraînant un déséquilibre de l'écosystème bactérien intestinal, entraînant des changements plus ou moins durables du microbiote appelée dysbiose.

Des facteurs génétiques et environnementaux peuvent influencer ce déséquilibre et joueraient un rôle dans le déclenchement et la sévérité de certaines maladies.

La connaissance approfondie du microbiote intestinal et la capacité de le modifier positivement constituent des voies de recherche majeures et suscite des espoirs thérapeutiques. Les pédiatres doivent intégrer l'importance du microbiote intestinal et percevoir combien il est important de le préserver.¹⁶

D.1. L'âge

L'implantation rapide du microbiote intestinal chez le nouveau-né après sa naissance, est un élément de défense important durant l'enfance.

Divers facteurs interviennent dans la qualité de l'implantation de la flore intestinale, le type d'accouchement (voie vaginale, voie haute), l'environnement, l'alimentation (lait maternel, lait industriel), le terme d'accouchement, ou encore l'antibiothérapie prise par la femme enceinte.¹⁷

Des études et recherches récentes ont pu démontrer que dans les pays développés, en raison des conditions d'hygiène strictes lors de l'accouchement, l'implantation de certains genres bactériens anaérobies stricts est retardée.

L'assimilation du microbiote durant cette période est considérée comme d'une grande importance pour assurer l'effet barrière contre certaines infections du tractus gastro-intestinal et la maturation du système immunitaire, et donc le développement de certaines maladies secondaires comme les allergies, l'auto-immunité, etc. ^{18,19}

Une récente étude menée sur les selles de 10 enfants a été réalisée par séquençage haut débit (Roche/454©) ²⁰. Les chercheurs ont analysé 34 échantillons fécaux provenant des mères et 46 échantillons de leurs enfants. L'étude a mis en évidence qu'il y existe une forte transmission de bactéries d'origine vaginale de la mère vers l'enfant lors d'un accouchement par voie basse.

Ainsi, chez les enfants accouchés par voie basse, on observe un grand nombre de lactobacilles dans les premières heures après la naissance, alors qu'à l'inverse, chez les enfants accouchés par césarienne, on observe de nombreuses bactéries transmissibles par la peau comme les staphylocoques portés par le personnel soignant ²⁰ ; Le microbiote intestinal est un acteur clé impliqué dans la physiologie de l'hôte et évolue tout au long du cycle de vie.

Au cours des premières années de vie, le microbiote intestinal devient plus diversifié et complexe, développant en parallèle des changements métaboliques, immunologiques et cognitifs qui contribuent à l'équilibre ou à l'homéostasie des paramètres physiologiques. Après cette période de développement et de stabilité, on observe un déclin de la diversité du microbiote intestinal. Ceci est certainement lié à la progression des maladies et à la vulnérabilité des personnes âgées²¹.

D.2. L'alimentation

L'alimentation et les modes de vie influencent le développement et le maintien d'un microbiote intestinal « équilibré ». L'évolution des conditions de vie et la moindre exposition à des antigènes microbiologiques pourraient, selon « l'hypothèse hygiéniste », rendre compte en partie de l'augmentation des maladies allergiques, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et auto-immunes, ce qui donne toute l'importance à ce facteur ;

Dès la naissance, l'allaitement maternel précoce fournit non seulement des nutriments essentiels, mais également certains composés bioactifs (oligosaccharides du lait humain, ou HMO) qui ne sont pas présents dans le lait industriel. Ces composés jouent un rôle important dans la digestion et l'absorption des nutriments, la protection immunitaire et la défense antimicrobienne ²².

Les oligosaccharides du lait humain HMO agit sur la croissance des *bifidobactéries* chez les enfants nourris au lait maternel en comparaison avec le lait industriel²³.

Même lorsque le microbiote intestinal s'est stabilisé, l'alimentation et le mode de vie influencent toujours sa composition, sa diversité et sa richesse.

En général, la consommation de fruits, de légumes et d'aliments riches en fibres est associée à la richesse et à la diversité du microbiote intestinal.

On sait déjà que certaines mauvaises habitudes alimentaires peuvent avoir des conséquences graves sur la santé si on s'y tient longtemps (obésité, risque cardiovasculaire, diabète de type 2, cancer, etc.).

Ce qui montre l'impact non négligeables des habitudes alimentaires sur le développement du microbiote intestinal ce qui mène à ses effets néfastes sur notre santé, bien-être et qualité de vie.

D.3. Les antibiotiques

Notre corps héberge naturellement des milliards de bactéries, dans notre système digestif mais aussi sur la peau, les muqueuses etc. Ces microbiotes jouent un rôle essentiel sur notre organisme, bien éclairé auparavant.

Cependant ; les antibiotiques affectent leur équilibre et leur fonctionnement.

En général, les microbiotes se reconstituent après l'arrêt du traitement. Mais deux risques peuvent subsister : d'une part que le patient conserve dans ses microbiotes des souches résistantes sélectionnées par les antibiotiques, on parle alors de colonisation, et d'autre part que ces bactéries transmettent leurs gènes de résistance à d'autres bactéries qui, elles, pourront être à l'origine d'une maladie, d'où l'intérêt d'une prescription raisonnable et adapté.

Pour combattre cela, il convient d'utiliser les antibiotiques de la façon la plus raisonnée possible : « *la bonne molécule, au bon moment et au bon dosage* ».

Aujourd'hui, la résistance aux antimicrobiens est l'une des menaces les plus graves pour la santé, la sécurité alimentaire, le développement mondial ; il s'agit d'un vrai problème de santé publique. La résistance aux antibiotiques menace l'efficacité de l'antibiothérapie et pourrait inaugurer une ère où les infections courantes pourraient redevenir mortelles.

En mai 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté un plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. ²⁴.

Pour conclure, on note que tous les antibiotiques ont potentiellement des effets écologiques et cela dépendra de leur diffusion dans le microbiote, la concentration dans le microbiote (vs la CMI), leur activité anti anaérobie, la population concernée et du microbiote du patient concerné²⁵.

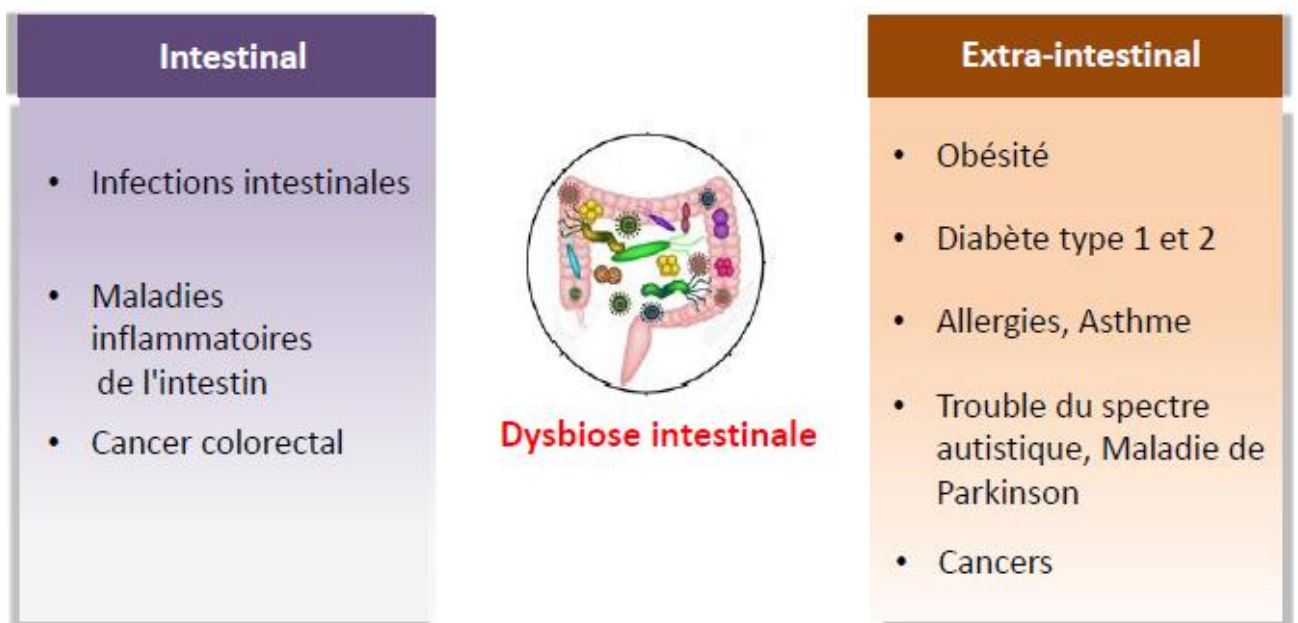


Figure 6 : pathologies dues aux dysfonctionnements du microbiote intestinal ²⁶

E. Rôle du microbiote intestinal sur son hôte

Devant les recherches avancées, Le rôle majeur du microbiote est de plus en plus mis en évidence. Il est associé à notre organisme en tant que collaborateur.

Ses effets peuvent être directs tels que la production de mucus, protection vis-à-vis des agents pathogènes, constitution du bol fécal, transfert de résidus bactériens, ou indirects, via la production de métabolites bactériens extrêmement divers ayant des effets à distance ou in situ.

Les effets spécifiques d'un "bon" microbiote ou du microbiote d'un sujet malade (obèse, par exemple) ou dysbiotique sont étudiés chez l'animal par la technique de la transplantation de microbiote fécal chez des rongeurs axéniques ou traités avec des antibiotiques à large spectre. Une expérience célèbre a montré, par exemple, que le transfert de microbiote de souris obèses à des souris axéniques minces les rend obèses, et que la suppression du microbiote (par un traitement antibiotique) s'oppose à cette modification, même en présence d'un régime hypergras ²⁷.

E.1. Fonctions métaboliques

Son influence majeure sur le métabolisme de l'hôte est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, il s'agit d'un rôle majeur du microbiote au sein du corps humain. Ainsi, le microbiote est responsable de la fermentation des glucides et des protéines, de la transformation du cholestérol en acides biliaires ou bien de la synthèse de vitamines.

E.1.1 Fermentation

La fermentation a lieu principalement dans le côlon et assure une fonction majeure du microbiote intestinal. Les principales sources de carbone et d'énergie qui permettent le développement et le maintien des fonctions des cellules bactériennes dans le microbiote sont :

- Les substrats exogènes tels que les glucides, les protéines et les lipides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif.
- Substrats endogènes de l'intestin grêle (enzymes pancréatiques, stérols biliaires, cellules épithéliales...) et de la paroi colique elle-même (mucopolysaccharides, mucines...).

Cette activité est également fondamentale, car les métabolites formés sont absorbés et utilisés par l'organisme.

➤ Le métabolisme glucidique ^{28, 29, 30}

L'ensemble des substrats glucidiques complexes sont transformés par des bactéries hydrolytiques à l'aide d'enzymes (polysaccharidases, glycosidases) en sucres assimilables par les composants du microbiote.

Ces fermentations produisent des acides gras à chaîne courte (AGCC) (principalement acide acétique, acide propionique, acide butyrique) et des gaz (hydrogène, dioxyde de carbone, méthane à partir de H₂).

AGCC a certaines propriétés ; Le butyrate a des effets nutritionnels, antiprolifératifs et immunomodulateurs locaux. Le propionate régule la production de cholestérol hépatique. L'acide acétique est utilisé par de nombreux tissus (rein, cœur, muscle) comme source d'énergie.

L'hydrogène est le produit principal de la fermentation et utilisé in situ par des bactéries du microbiote colique appelées hydrogénotrophes pour former du méthane, de l'acétate ou sulfure.

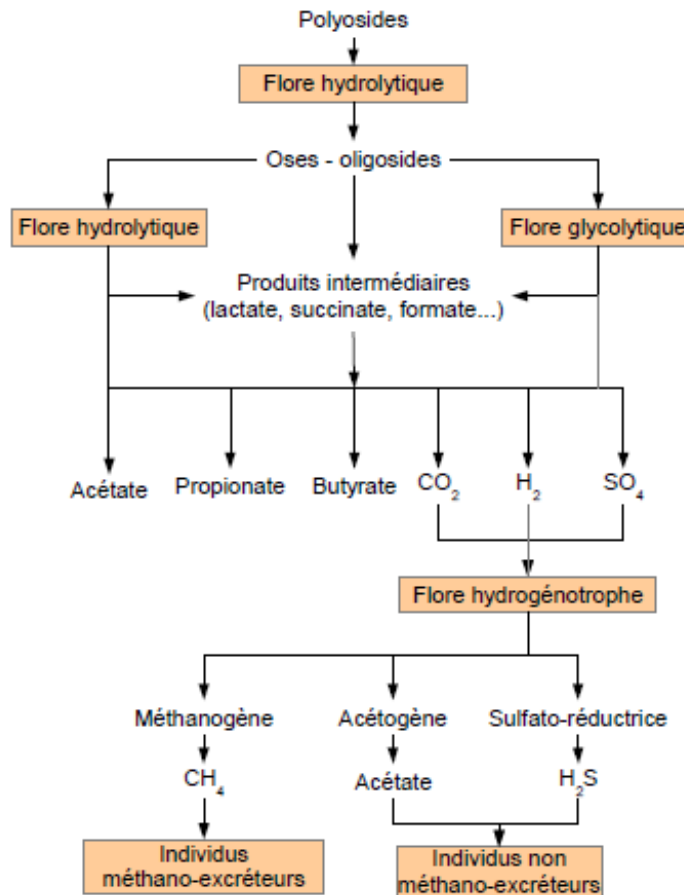


Figure 7 : schéma explicatif le métabolisme des glucides par le microbiote intestinal ³¹

➤ Le métabolisme protéinique ²⁸

La source d'énergie bactérienne du microbiote intestinal provient principalement de l'hydrolyse des protéines par les protéases peptidiques et acides aminés.

Parmi les réactions chimiques nécessaires à la fermentation des acides aminés, la désamination bactérienne de la flore intestinale est la plus couramment utilisée. Cet enchaînement de réactions conduit à la formation d'AGCC (acétate, propionate, butyrate) qui induit ses effets spécifiques et la formation d'ammoniac. L'ammoniac est la principale source d'azote pour un grand nombre d'espèces bactériennes dans le côlon et est utilisé pour la synthèse des acides aminés et la production de protéines.

E.1.2 . Transformation

➤ Acides biliaires ²⁸

Les acides biliaires sont des produits dérivés du cholestérol qui se lient à diverses molécules hydrophiles du foie dans le but d'augmenter leurs niveaux amphiphiliques. La plupart des acides biliaires sécrétés dans la bile sont réabsorbés au niveau de l'iléon terminal par des transporteurs actifs, transportés vers le foie via le système porte et resécrétés dans la bile. Le reste entre dans le côlon et se conjugue aux acides biliaires secondaires par les bactéries du microbiote colique.

Cette déconjugaison rend les acides biliaires plus hydrophobes, facilitant ainsi leur réabsorption et leur réassociation dans le cycle entérohépatique.

➤ La synthèse vitaminique ³²

Les vitamines sont des micronutriments essentiels au métabolisme de l'organisme, même en petites quantités, et ne peuvent pas être synthétisées en quantités suffisantes dans l'organisme.

Actuellement, les bactéries intestinales fournissent à l'organisme des vitamines, notamment de la vitamine K et de la thiamine (vitamine B1), de la riboflavine (B2), de la pyridoxine (B6), de la biotine (B8), de l'acide folique (B9) ou de la cobalamine (B12).

E.2. Fonctions immunitaires

Le microbiote intestinal contribue au développement et la maturation de l'immunité et donc des réponses protectrices cellulaires et humorales vis-à-vis des agents pathogènes.

La réponse humorale est assurée par la production d'immunoglobulines qui bloquent par différents mécanismes la prolifération des agents pathogènes.

La réponse cellulaire repose sur les lymphocytes intra-épithéliaux qui permettent de maintenir l'intégrité de l'épithélium intestinal³³.

Des études ont permis de démontrer cette défense naturelle grâce à l'observation de souris axéniques sans microbiote intestinal. Ces études ont permis de mettre en évidence l'interaction étroite entre développement du système immunitaire et le microbiote intestinal; des anomalies du système immunitaire comme l'hypoplasie des plaques de Peyer, lymphopénie intra-épithéliale, La faible production d'immunoglobulines sériques et de cytokines présentes chez les souris sans germes a disparu en quelques semaines après leur inoculation avec le microbiote intestinal de souris conventionnel ²⁸.

E.3. L'effet barrière contre les microorganismes pathogènes

« L'effet de barrière, il s'agit d'une forme de protection et antagonisme exercé par les bactéries de la flore intestinale et les bactéries de l'environnement externe, ce qui permet d'assurer une protection vis-à-vis les agents pathogènes.

Le microbiote intestinal agit comme barrière physique aux pathogènes à travers les mécanismes directs ; telle la consommation de nutriment indispensable au développement des bactéries pathogènes adverses.

Par exemple, les *E. coli* commensaux entrent en compétition avec les *E. coli* pathogènes O157:H7 pour les acides organiques, les acides aminés et d'autres nutriments³⁴.

Les bactéries symbiotiques de la flore intestinale produisent des substances antimicrobiennes (des bactériocines par exemple) inhibant la croissance des agents pathogènes³⁵.

Il peut également réduire la concentration intestinale de toxines provenant de bactéries pathogènes. En effet, la prévention de la colite pseudomembraneuse causée par *Clostridium difficile* a été observée chez des souris vaccinées avec différentes souches d'*E. coli* ou de *Bifidobacterium bifidum*. Notamment, la production de cytotoxines intestinales a été considérablement réduite, mais pas l'abondance de la population de *C. difficile*.³⁶

D'autant plus, le microbiote stimule indirectement la barrière intestinale par le maintien de la couche de mucus intestinale, qui assure la protection de l'épithélium contre les pathogènes. En effet, l'épaisseur de la couche de mucus au niveau du côlon est diminuée chez les souris sans germe par rapport aux souris conventionnelles, ce qui indique que la formation de cette couche

protectrice apparaît en réponse à la présence de bactéries ³⁷. Les espèces de *Bacteroides thetaiotaomicron* sont des bactéries productrices d'acétate qui stimulent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales et la production de mucus ³⁸.

Les bactéries commensales maintiennent la barrière intestinale en produisant des peptides antimicrobiens qui détruisent ou inactivent rapidement les microbes pathogènes. Ils sont produits par de nombreux types de cellules épithéliales, notamment les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules de Paneth.

Il a été démontré que les souris sans germes ont une production réduite de certains types de peptides antimicrobiens dans leur intestin par rapport aux souris conventionnelles. ³⁹.

La signalisation bactérienne stimule également un effet barrière par la production d'immunoglobuline A sécrétoire libérée par les cellules épithéliales intestinales pour prévenir l'infection intestinale. ⁴⁰.

Ainsi, le microbiote intestinal joue un rôle direct et indirect dans le maintien de la barrière intestinale, processus essentiel à l'homéostasie intestinale.

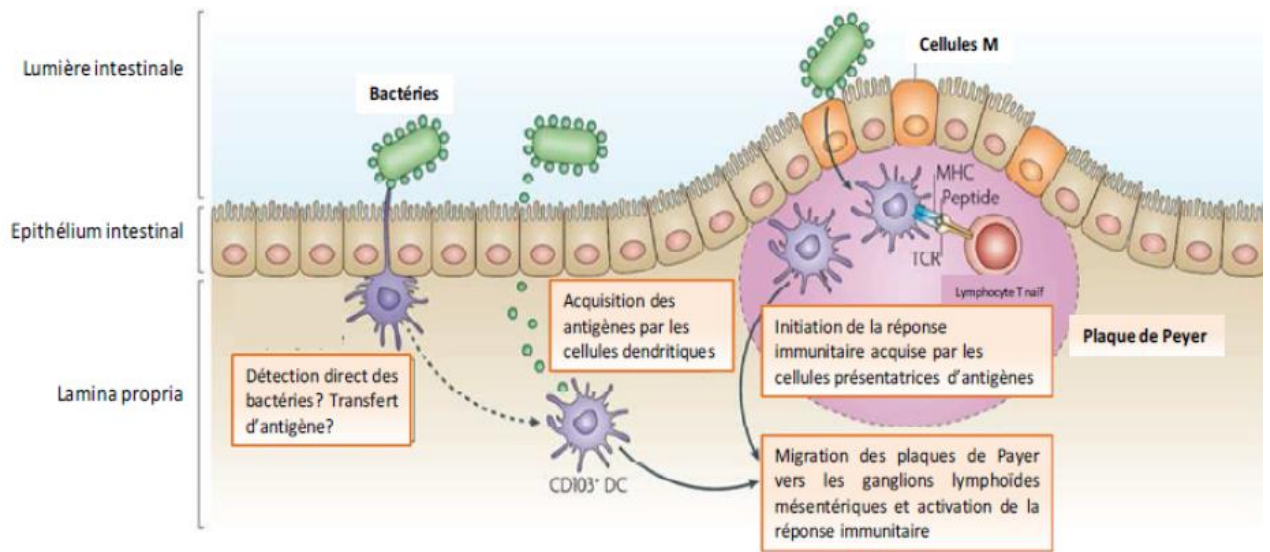


Figure 8 : interaction entre système immunitaire et microbiote intestinal ³¹

Comme on peut voir sur la figure 8, Toll Like Receptor (TLR), un antigène bactérien reconnu par les récepteurs des cellules épithéliales et dendritiques. Cette interaction est spécifiquement réalisée dans les plaques de Peyer. Les lymphocytes et les cellules dendritiques activés migrent vers les organes lymphoïdes mésentériques activant la réponse immunitaire.

F. Les techniques d'analyse du microbiote intestinal

F.1. Introduction

Le microbiote désigne comme auparavant bien détaillé l'ensemble des microorganismes vivant dans un écosystème donné et le terme microbiome fait référence à tout leur matériel génétique. Il existe différentes manières d'analyser la diversité microbienne par séquençage à haut débit.

De manière simple, il existe 2 types principaux de séquençage à haut débit pour l'analyse de la composition microbienne : avec et sans amplification par PCR⁴¹

Durant ces dernières années, plusieurs technologies ont été introduites et développées dans les laboratoires diagnostiques permettant d'obtenir plus d'informations, plus rapidement ainsi que l'automatisation de ces techniques s'est étendue progressivement des laboratoires de sérologie aux laboratoires de biologie moléculaire et de microbiologie classique (microscopique et culture), la naissance du séquençage à haut débit a permis d'obtenir plus d'informations et de détails sur la composition microbienne dans un champ donné rapidement et de manière plus fiable pour devenir un outil de l'arsenal diagnostique⁴¹.

Grâce à l'avènement de ces nouvelles techniques mises au point, il devient possible de dépasser certaines limites d'investigation permettant ainsi de mieux comprendre l'interaction hôte-microbiote intestinal et mettre au service ces nouvelles connaissances scientifiques pour l'élaboration de nouvelles démarches préventifs, voire curatifs.

Les premières étapes de la recherche sur le microbiote intestinal et jusqu'à ces dernières décennies se sont basées principalement sur l'analyse du microbiote intestinal à partir d'échantillons fécaux de patients.

Cependant, les résultats obtenus ne reflètent pas la composition caractéristique réelle du microbiote intestinal. Les bactéries les plus abondantes dans la partie colique se trouvent rarement dans l'estomac ou le duodénum. Néanmoins, les échantillons fécaux sont très utiles pour identifier la majorité des bactéries du côlon qui prédominent dans le tractus gastro-intestinal.⁴²

Ultérieurement, Nos analyses du microbiote intestinal ont été basées presque exclusivement sur des cultures bactériennes, ce qui nous a permis d'étudier seulement une petite fraction de la population bactérienne totale, qui ne peut pas être cultivée avec les méthodes classiques de culture bactérienne.³⁰, par conséquent, pour répondre aux exigences scientifiques et grâce aux avancées technologiques, de nouvelles techniques ont vu le jour.

F.2. De la culture bactérienne à la biologie moléculaire

En écologie microbienne, La culture bactérienne a longtemps été la technique de référence. Il s'agit d'une sélection randomisée de colonies bactériennes en milieux de culture sélectifs ou non-sélectifs, puis sa caractérisation phénotypique et moléculaire des isolats à l'aide d'outils classiques de microbiologie anaérobie.

Actuellement, on estime qu'au minimum 20-30 % des bactéries qui composent l'écosystème intestinal sont accessibles par cette approche. Un avantage certain de la culture est de donner accès à l'ensemble du potentiel génétique des bactéries isolées ce qui permet de répertorier et classer les isolats

selon des critères phylogénétiques, phénotypiques, physiologiques etc.

Néanmoins, ne prenant en compte que la fraction cultivée d'un écosystème, la microbiologie traditionnelle biaise la vision du microbiote intestinal humain.⁴³

Les études basées sur la culture bactérienne sont le plus souvent utilisées en combinaison avec des techniques indépendantes telles que l'hybridation in situ par fluorescence(FISH)et la cytométrie en flux(CMF)pour des résultats plus complets, mais certaines sont encore utilisées dans la recherche départementale⁴⁴.

Malgré l'amélioration des méthodes de culture bactérienne, ces approches sont encore inadéquates et insuffisantes pour caractériser l'ensemble du microbiote, en particulier lorsqu'il est présent dans des environnements complexes tels que le tractus gastro-intestinal humain.

Ce qui a donné naissance à des approches de biologie moléculaire, indépendantes de la culture, ont donc été développées et appliquées au microbiote intestinal dans les années 1990

F.3. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire a fait progresser considérablement l'analyse détaillée du microbiome intestinal, permettant de l'étudier dans son intégralité.

Aujourd'hui, les méthodes génomiques apparaissent comme l'approche la plus puissante pour caractériser les répertoires de gènes de tout environnement microbien, cultivable ou non.

Il existe plusieurs méthodes de détermination de la composition du microbiote intestinal dont le principe est de déterminer directement ou indirectement des séquences spécifiques de groupes ou d'espèces bactériennes (traits phylogénétiques).

Avec amplification PCR	Sans amplification PCR
Métagénomique ciblée ou sur amplicon	Métagénomique directe Métagénomique shotgun Métagénomique (sensu stricto)
Composition microbienne limitée à un type de microorganisme, le plus souvent les bactéries	Composition microbienne en bactéries, virus, champignons et parasites.
Résultats limités au profil microbien	Informations sur la diversité microbienne, mais également sur les compétences métaboliques, le résistome et le virulome des microbes présents dans l'échantillon
Analyse peu coûteuse	Coûteux, analyse plus complexe

Tableau 1 : analyse de la diversité de la flore microbienne par séquençage à haut débit⁴⁵

De manière plus simple, il existe 2 types principaux de séquençage à haut débit pour l'analyse de la composition microbienne : avec et sans amplification par PCR (Tableau 1)

F.3.1. Le Séquençage du gène codant pour l'ARNr16S

L'ARNr 16S est une macromolécule ubiquitaire, constitutive de la petite sous-unité 30S du ribosome procaryote. D'une longueur d'environ 1500 paires de bases, l'ARNr 16S possède une structure mosaïque alternant régions conservées (identiques pour toutes les bactéries) et régions variables et hypervariables (spécifiques de chaque espèce bactérienne).

Le pouvoir résolutif de cette molécule permet donc l'étude du règne Procaryote dans sa globalité (richesse, diversité etc.) et à tous les niveaux taxonomiques (composition).

De nombreuses méthodes d'analyse du microbiote intestinal reposent sur les caractéristiques de cette molécule : électrophorèse dénaturante, hybridation in situ, PCR quantitative, puces phylogénétiques, inventaires moléculaires par séquençage. Les méthodes de biologie moléculaire basées sur l'analyse du gène codant l'ARNr 16S font généralement intervenir une étape d'amplification de l'ADN (par PCR) qui ne permet pas de détecter des bactéries présentes à moins de 10⁵ ou 10⁷ cfu/g dans l'échantillon de départ. De plus, la culture permet d'identifier l'espèce et la souche en présence. Les méthodes basées sur le séquençage du gène codant l'ARNR 16S permettent quant à elles de décrire la composition de l'écosystème avec précision et surtout d'en apprécier la diversité et la richesse.

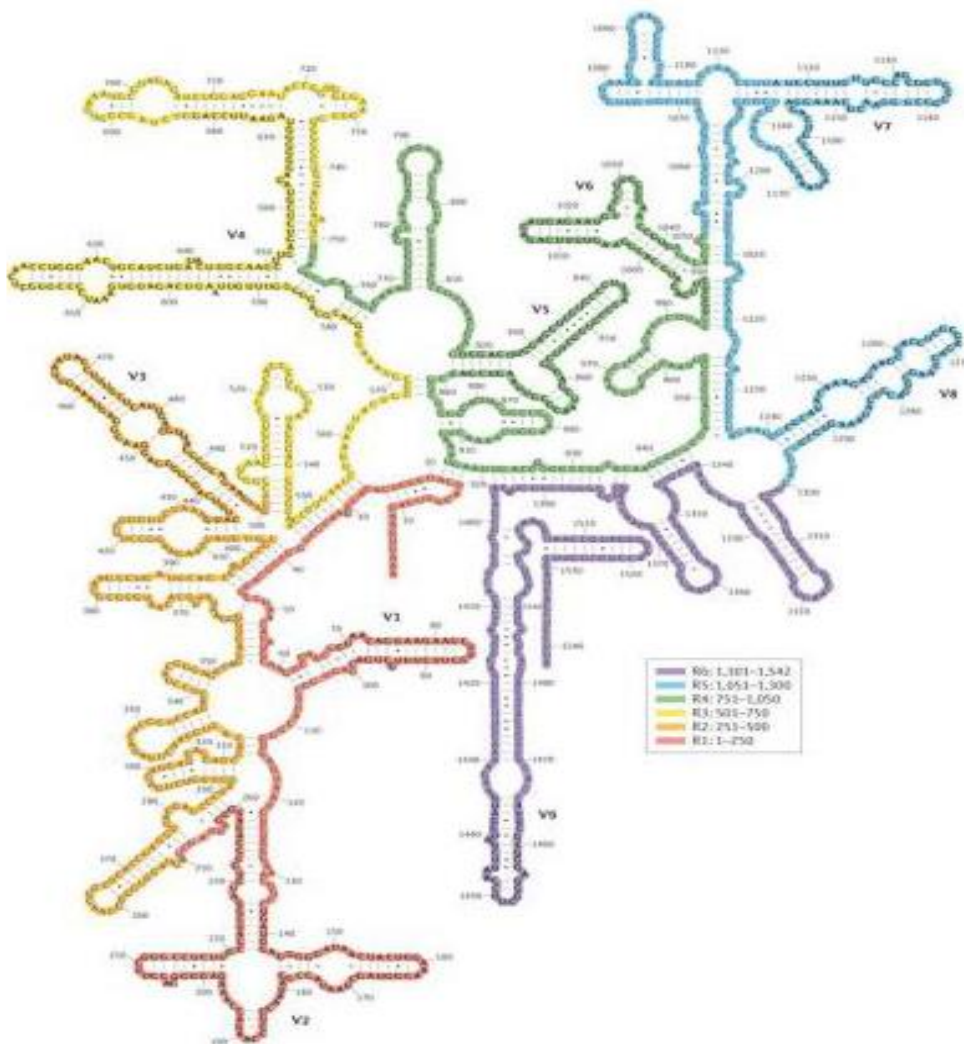


Figure 9 : structure secondaire de l'arnr16s avec ses différentes régions⁴⁶

Le séquençage nucléique du gène de l'ARNr ribosomique 16S (ARNr 16s) a fourni un aperçu de la séquence du gène lui-même et a fourni des informations précieuses sur l'identité des souches bactériennes.

L'initiation de l'analyse du microbiote par séquençage du gène de l'ARNr 16s était longue et coûteuse, et a été réalisée en clonant le gène entier au moyen d'un plasmide introduit dans un hôte tel que *E. coli*.⁴⁷.

Compte tenu du coût de cette technologie de séquençage, d'autres méthodes ont été mises en œuvre basées sur le séquençage à grande échelle par la technologie PCR (réaction en chaîne par polymérase), qui peut révéler des informations détaillées sur l'ensemble de la population microbienne dans un environnement donné. La PCR quantitative (qPCR) est largement utilisée aujourd'hui et utilise des amorces et des sondes marquées par fluorescence pour mesurer l'accumulation d'un gène d'intérêt. La qPCR peut également être combinée avec des méthodes d'hybridation FISH ou dot-blot. L'utilisation de la technologie PCR avec des amorces spécifiques permet d'isoler et d'identifier des genres ou espèces bactériens, d'abaisser les seuils de détection, et de suivre la colonisation du tractus gastro-intestinal par des espèces ou des souches. En revanche, dans les études utilisant des méthodes moléculaires, les résultats sont généralement exprimés en termes relatifs (pourcentage du nombre total de bactéries), alors que dans les techniques de culture, les résultats sont exprimés en termes absolus (nombre de microorganismes). Grâce aux biopuces phylogénétiques, une nouvelle méthode a vu le jour. Les puces à ADN sont similaires aux approches décrites précédemment mais sont plus efficaces car elles permettent l'hybridation de plusieurs séquences sur une seule lame. Une seule lecture peut produire plus de données. Les séquences sont fixées sur des diapositives à l'aide d'un robot. Ces séquences sont marquées par fluorescence et leur expression peut être mesurée. Malgré sa simplicité de mise en œuvre, cette

technique nécessite du temps et des compétences, notamment informatiques, pour analyser la grande quantité de données brutes générées. En effet, l'analyse d'images est un aspect central des expériences réalisées à l'aide de puces à ADN, dont le but est de quantifier de manière relative les niveaux d'expression des gènes.

F.3.2. Développement du séquençage à haut-débit et apparition des méta-omiques

Même devant l'apparition de nouvelles techniques indépendantes de la culture bactérienne à la fin des années 90, l'accès aux génomes et aux fonctions de la m des bactéries qui forme le microbiote intestinal est longtemps resté impossible. Récemment les méta-omiques sont venues révolutionner l'analyse du microbiote intestinal. De la métagénomique à la métaprotéomique, en passant par la métatrancriptomique et la métabolomique, toutes ces méthodes ont contribué à mieux décrire l'écosystème ainsi que les fonctions des milliards de bactéries colonisant notre tractus digestif.

•La métagénomique :

La métagénomique, il s'agit de l'étude de l'ensemble des génomes de communautés entières de micro-organismes ou d'organismes présents dans un milieu donné ou dans un écosystème complet, permettant l'analyse du potentiel génétique d'un écosystème dans sa globalité⁴⁸, appliquée initialement à l'analyse des sols et écosystèmes extrêmes⁴⁹.

L'intérêt grandissant et les perspectives d'avenir offertes par le microbiote intestinal et son rôle dans la santé humaine a fortement favorisé la translation de ces approches à l'écosystème digestif dans le cadre de projets de grande envergure principalement en Europe (projet MetaHIT : Metagenomics of the Human Intestinal Tract) et aux États-Unis (HMP : Human Microbiome Project).

Cette technique fait appel au séquençage massif du matériel génétique (ADN) extrait à partir d'un échantillon, sans se focaliser sur certains marqueurs tels que l'ADNr 16s et sans passer par une étape d'amplification de l'ADN. Un travail important de bio-informatique nécessaire ensuite pour nettoyer les données et reconstruire des gènes et génomes bactériens à partir des petits fragments d'ADN séquencés (35 à 300 pb) ne permet pas la métagénomique « de novo » sur un grand nombre d'échantillons et les premières études de ce type sur le microbiote intestinal concernaient un nombre réduit d'échantillons (de 2 échantillons fécaux en 2006⁵⁰ à 18 en 2009⁵¹).

Le projet européen MetaHIT a permis la constitution en 2010 d'un catalogue de gènes bactériens, d'abord de 3,3 millions de gènes non redondants⁵², puis à l'heure actuelle plus de 10 millions de gènes répartis chez plus de 1 250 individus⁵³. Ce catalogue permet d'y projeter les courtes séquences d'ADN issues du séquençage à haut-débit (Solid, Illumina HiSeq, Proton etc.) et d'en dériver un comptage de gènes présents dans l'écosystème étudié dans la mesure où un fragment devrait présenter une homologie parfaite avec un seul gène du répertoire.

Grace à cette approche de métagénomique quantitative, il est désormais possible d'analyser un grand nombre d'échantillons mais également d'aller sonder ce catalogue à la recherche de fonctions plus précises et d'en évaluer la prévalence dans différentes populations selon différents paramètres (âge, sexe, indice de masse corporelle, pathologies, etc.).

Néanmoins, la métagénomique n'est pas dépourvue de biais méthodologiques de la préparation de l'échantillon initial, son prélèvement à l'extraction de son ADN, constitue une étape clef pour laquelle des standards ont récemment été décrits⁵⁴.

•La métatranscriptomique :

Quoique la métagénomique soit une méthode puissante pour décrire le génome présent dans un échantillon, elle n'informe pas sur la transcription des gènes en ARN, et donc sur l'activité réelle des microorganismes présents.

La métatranscriptomique a donné la chance de décrire les fonctions d'un microbiote intestinal via le séquençage massif de tous les ARN (messagers principalement) présents dans l'écosystème. Ce qui a permis la description de l'exposition à court terme à un panel de xénobiotiques affectait la physiologie, la structure et l'expression génique. Les bactéries dont l'expression génique était modulée par les xénobiotiques se répartissaient dans divers phyla bactériens, et les gènes concernés codaient pour la résistance aux antibiotiques, le métabolisme des médicaments et les voies de réponse au stress ⁵⁵.

Cependant, cette méthode reste assez complexe à mettre en œuvre du fait des caractéristiques de l'ARNm bactérien, molécule fragile dont la demi-vie est très courte, dégradation rapide donc ça nécessite une préservation spécifique des échantillons. De plus, les ARNm représentant moins de 5 % des ARN totaux d'un échantillon, ils doivent être spécifiquement ciblés (déplétion en ARN ribosomiaux notamment).

•Métaprotéomique et métabolomique :

Ces techniques viennent compléter ce groupe de méthodes, par la caractérisation moléculaire des protéines et métabolites retrouvés au sein d'un microbiome. Permettant ainsi, la description de voies métaboliques ou l'identification de protéines préférentiellement associées à des stress spécifiques. Souvent restreinte à l'étude d'un nombre relativement faible d'individus (2 à ~ 50) et soumise à de nombreux biais technologiques, la métaprotéomique a cependant démontré sa pertinence dans des contextes comparatifs précis, tels que l'impact des antibiotiques ou les maladies inflammatoires chroniques intestinales ^{56, 57}.

De plus en plus utilisée, la métabolomique permet de détecter des métabolites divers dans les fluides biologiques et les échantillons fécaux. Ces nouvelles méthodes, utilisées seules ou combinées, constituent une réelle révolution dans notre connaissance du microbiote intestinal, de sa composition mais également de ses fonctions.

Toutefois, toutes ces techniques se heurtent encore au manque de données disponibles dans les bases de données, qu'il s'agisse des bases de données de bactéries ou de métabolites bactériens. Ce qui laisse toute l'importance à la culture des micro-organismes semble fournissant ainsi des informations complémentaires et celle-ci s'est développée au cours des dernières années, via l'approche de culturomique⁵⁸ ; les bactéries d'un écosystème complexe sont isolées sur un grand nombre de milieux de culture différents (> 200), identifiées par spectrométrie de masse ou séquençage du gène codant l'ARNr 16S. Utilisant cette approche, plus de 1 000 espèces procaryotes ont ainsi pu être récemment isolées d'échantillons fécaux, ajoutant ainsi 531 espèces au répertoire de l'intestin humain dont une grande partie non encore décrite chez l'homme ⁵⁹.



Chapitre II. Le cancer du sein



Mondialement, le cancer du sein envahit la première place en termes d'incidence et de mortalité chez la femme dans chez les pays développés et dans les pays en voie de développement.

Il s'agit d'une pathologie dont les outils diagnostiques sont d'aujourd'hui de plus en plus développés, allant de la détection précoce à la mise en évidence de lésions infra-cliniques, ce qui a pu nettement améliorer le pronostic dans les pays développés grâce à l'accès facile aux soins.

Au Maroc, Le cancer du sein fait partie des problèmes majeurs de santé public suite au manque de dépistage et au diagnostic tardif. En effet, Son incidence augmente régulièrement malgré les multiples progrès des études et recherches en matière de diagnostic et de traitements. C'est ainsi que notre pays essaye depuis plusieurs années, de conscientiser la population concernée par multiples campagnes de sensibilisation et de vulgarisation au cancer, notamment au cancer du sein, dans le but de favoriser la prévention primaire et secondaire.

Toutefois la mortalité par cancer du sein a diminué ces dix dernières années, le pronostic est souvent défavorable lorsque le diagnostic est tardif, et donc la mortalité est élevée dans les stades avancés, d'où tout l'intérêt d'un dépistage et prise en charge précoce.

Le cancer du sein représente, selon les statistiques mondiales en 2018, 27,8% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins.⁶⁰

Au niveau de notre pays, 40 000 nouveaux cancers sont diagnostiqués chaque année.

Ce chiffre répond au besoin urgent d'élaborer et de mettre en œuvre des plans de lutte contre le cancer du sein afin d'offrir à chaque individu un accès à la prévention, au diagnostic et aux soins thérapeutiques.

A. Rappel : Embryologie, anatomie et physiologie du sein

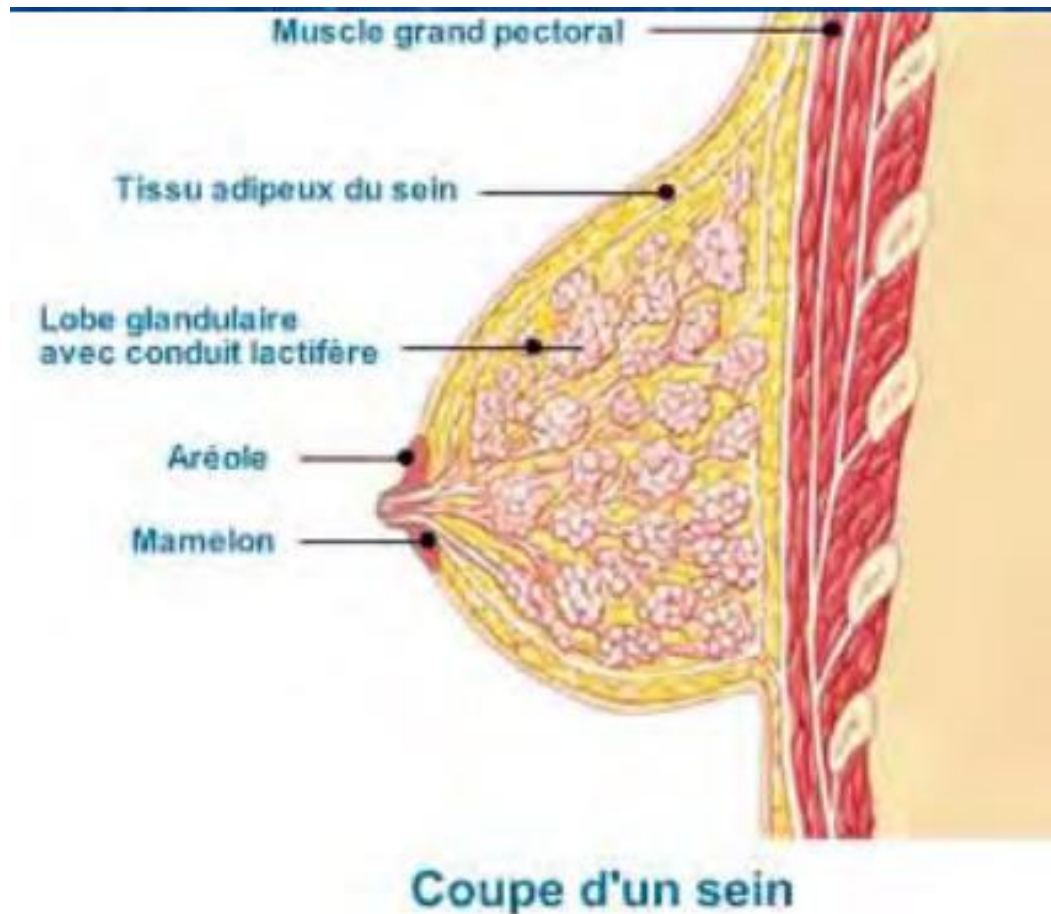


Figure 10: coupe longitudinale de la glande mammaire⁶¹

Rappel embryologique :

Les glandes mammaires sont des glandes apocrines modifiées d'origine ectodermique qui se développent de chaque côté du corps, le long des crêtes mammaires vers la quatrième semaine de la gestation.⁶²

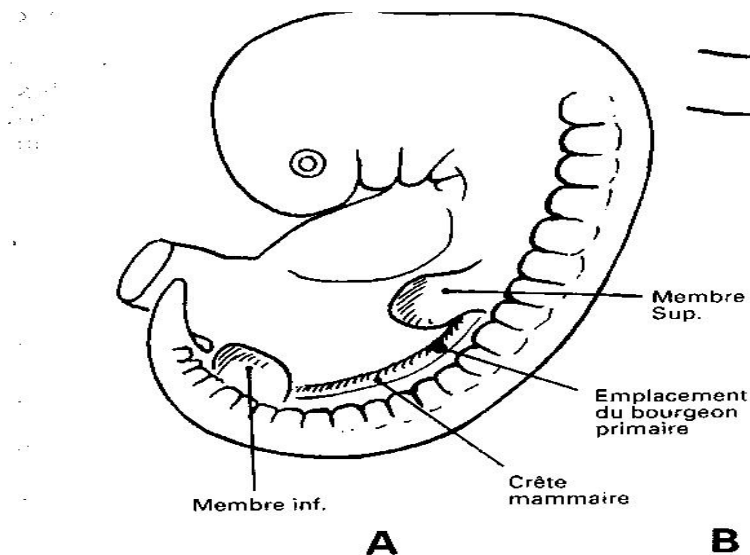


Figure 11: embryon mammaire 8 mm (développement de la crête mammaire à partir de la 4eme semaine)⁶³

Rappel anatomique :

Les seins se trouvent au niveau de la paroi thoracique antérieure, en avant du fascia profond et des muscles pectoraux ; ils en sont séparés par l'espace rétromammaire. Chaque sein est constitué de glandes mammaires et du tissu conjonctif qui les entoure.

Les glandes mammaires sont des glandes sudoripares apocrines modifiées. Elles sont structurellement dynamiques, ce qui signifie que leur anatomie change en fonction de l'âge de la femme, de la phase du cycle menstruel et de

son statut reproductif. Les glandes sont actives chez les femmes adultes après l'accouchement (période post-partum). Durant cette période, l'hormone hypophysaire prolactine stimule les glandes à produire du lait, tandis que l'hormone hypothalamique ocytocine stimule l'éjection du lait par le mamelon. En dehors de la période post-partum, les glandes sont moins abondantes, la plupart des tissus mammaires étant remplis d'adipeux. Les lobes sécrétoires contiennent de nombreux lobules composés de glandes tubulo-alvéolaires. Les canaux sécréteurs des lobes, appelés canaux lactifères, convergent et s'ouvrent dans le mamelon. Les manuels d'anatomie classique mentionnent que chaque canal lactifère se dilate dans le sinus lactifère avant de s'ouvrir sur le mamelon. Chez la jeune fille, il peut atteindre 150 à 250 g ; chez la nourrice, il est de 400 à 500 g pouvant atteindre 800 à 900 g. Chez la fille nulligeste, les seins sont fermes et élastiques.⁶⁴

Rappel physiologique :

Après la naissance, la glande mammaire se développe en plusieurs étapes : puberté, grossesse, lactation et régression sous régulation hormonale. L'œstrogène, l'hormone de croissance (GH) et, facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), activent le développement mammaire pubertaire. Pendant la grossesse, les effets combinés de la progestérone et de la prolactine stimulent les alvéoles qui sécrètent le lait pendant la lactation. Certaines voies de signalisation cellulaire, telles que la voie Janus kinase/transducteur de signal et activateur de transcription (JAK/STAT5) et la voie phosphoinositide-3-lipid kinase/protéine kinase B (PI3K/AKT), sont impliquées dans la régulation de diverses stades de développement de la glande mammaire⁶⁵.

B. Aspects épidémiologiques

B.1. Incidence, fréquence et mortalité

Il y a plus de 2,2 millions de cas de cancer du sein ont été recensés en 2020, il s'agit donc du cancer le plus courant ; Près 1/12 femme développe un cancer du sein dans sa vie. En effet, il s'agit de la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. Environ 685 000 femmes sont mortes du cancer du sein en 2020.

En ce qui concerne le cancer du sein, les disparités entre les pays à revenu faible et intermédiaire et ceux à revenu élevé sont considérables. En effet, le taux de survie à cinq ans s'élève à plus de 90 % dans les pays à revenu élevé, mais n'atteint que 66 % en Inde et 40 % en Afrique du Sud.

C'est en Afrique et en Polynésie que l'on observe le taux (comparatif par âge) le plus élevé de mortalité par cancer du sein. En Afrique subsaharienne, la moitié des femmes qui décèdent du cancer du sein ont moins de 50 ans.

Le traitement du cancer du sein a connu de grandes avancées depuis 1980. Dans les pays à revenu élevé, le taux de mortalité par cancer du sein comparatif par âge a chuté de 40 % entre les années 1980 et 2020. Ces améliorations restent à reproduire dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

L'amélioration des résultats découle d'une détection précoce suivie d'un traitement efficace reposant sur l'association de la chirurgie, de la radiothérapie et de traitements médicamenteux.⁶⁶

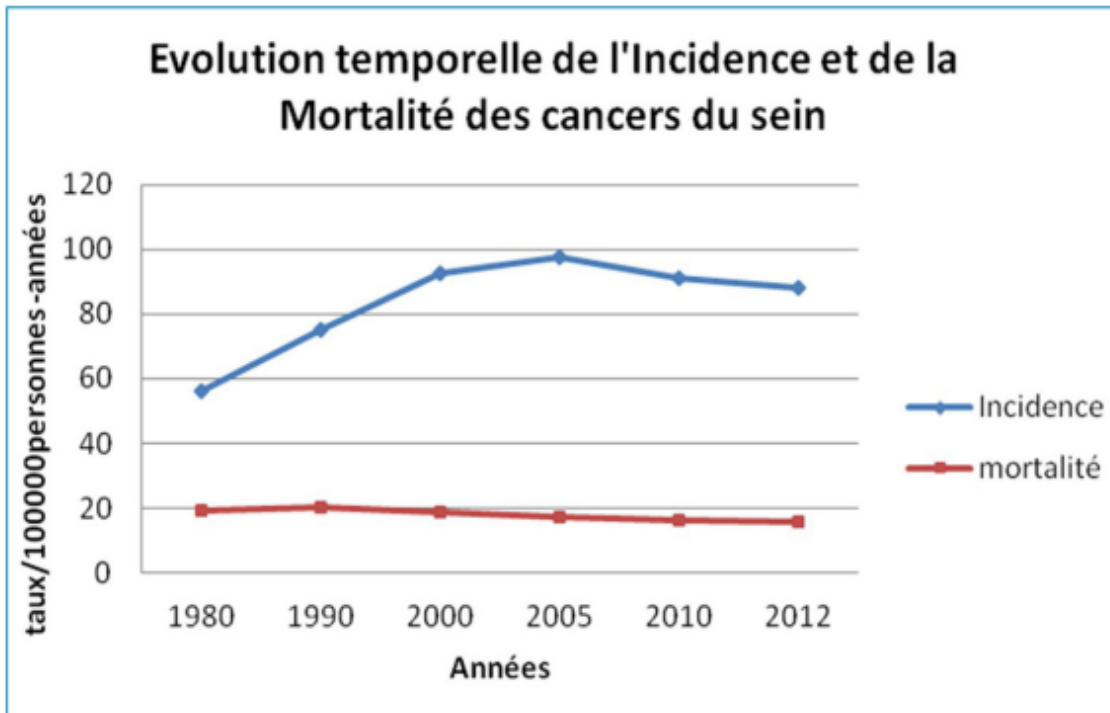


Figure 12: taux d'incidence et de mortalité estimés de 1980 à 2012⁶⁷

Le GLOBOCAN 2012 estiment une augmentation substantielle de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale.

Selon le même observatoire, environ 1,7 million de femmes ont été diagnostiqué chaque année, et en 2012, 6,3 millions de femmes étaient en vie avec un diagnostic de cancer du sein au cours des cinq dernières années.

L'incidence a augmenté de plus de 20 % et la mortalité de 14 % depuis les dernières estimations en 2008.

Le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde.

On estime aujourd'hui qu'il présente un cancer sur quatre chez la femme.⁶⁸.

Comme le montrent les données suivantes, la répartition du cancer du sein est très hétérogène d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre.

- 27% Amérique du Nord,
- 26 % en Europe de l'Ouest ;
- 20 % en Europe de l'Est ;
- 17% en Afrique du Sud-Est ;
- 15% en Afrique de l'Ouest ;
- 12% au Japon.

Taux annuel le plus élevé dans les pays développés (Amérique du Nord, Europe hors Japon, le plus faible en Afrique et en Asie)⁶⁹. Plus de la moitié de tous les cas de cancer (56,8 %) et des décès par cancer (64,9 %) en 2012 ont été enregistrés dans les régions les moins développées du monde, et cette proportion continuera d'augmenter jusqu'en 2025⁷⁰.

Dans notre pays, il s'agit du type de cancer le plus répandu chez les femmes, 1 femme sur 8 développant la maladie au cours de sa vie, ce qui entraîne 14 400 nouveaux cas diagnostiqués et documentés chaque année et représente 36 % de tous les cancers.

Avec 12 000 décès par an, ce cancer est la première cause de décès liés au cancer chez la femme⁷¹. En revanche, le taux de mortalité standardisé a légèrement diminué depuis 1990. Une baisse annuelle de -1,5 % a été observée de 2005 à 2012⁷². Les facteurs pouvant expliquer cette baisse sont le diagnostic précoce grâce au dépistage et l'amélioration et l'efficacité des traitements disponibles.

Le cancer du sein fait partie des cancers au pronostic favorable, avec un taux de survie moyen à cinq ans de 86 % mesuré de 1989 à 2010⁷³.

Néanmoins, le pronostic de survie diminue avec l'âge au moment du diagnostic et la gravité de la maladie.

B.2 Facteurs de risque

Près de la moitié de ce cancer naissent chez des femmes qui ne présentent pas de facteur de risque notable, si ce n'est leur sexe (féminin) et leur âge (plus de 40 ans).

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle, jamais de cause unique au développement d'un cancer. La connaissance de ces facteurs permet la mise en place de mesures de prévention et de dépistages ciblés.

Certains des principaux facteurs de risque de ce cancer seront détaillés ci-dessous :

B.2.1. Age

C'est un facteur important du cancer du sein, rare chez les femmes de moins de 35 ans, et plus de 80% des cancers du sein sont diagnostiqués après 50 ans.

B.2.2. Antécédents personnels

Les antécédents de pathologies mammaires, certaines tumeurs bénignes du sein constituent des facteurs de risque :

- **Les hyperplasies canalaire atypiques** : Prolifération anormale mais non cancéreuse de cellules des canaux galactophoriques.

- **Les néoplasies lobulaires (hyperplasie lobulaire atypique)**

B.2.3. Antécédents familiaux et génétique :

Si vous avez un parent au premier degré (mère, sœur, fille, frère, père) qui a eu un cancer du sein, votre propre risque d'avoir un cancer du sein est doublé, voire triplé, surtout si cette personne avait moins de 45 ans. Ça devient 1,5 pour les parents au deuxième degré (cousins, grands-mères, tantes).

Si un membre de votre famille a développé un cancer du sein ou de l'ovaire à un âge précoce, vous devez suspecter une prédisposition génétique.

L'influence génétique sur le développement du cancer du sein est suspectée depuis longtemps et on estime qu'environ 5 à 10 % des patientes atteintes d'un cancer du sein sont porteuses de mutations génétiques susceptibles de provoquer un cancer.⁷⁴.

D'une part, il existe des oncogènes activés tels que le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), la topoisomérase II alpha (TOP2A) et c-Myc, qui stimulent de manière incontrôlable la croissance, la division et la survie des cellules. . Les mutations, d'autre part, entraînent la perte ou la réduction de la fonction des gènes suppresseurs de tumeurs tels que le cancer du sein-1 et 2 (BRCA1/2), la protéine tumorale p53 (TP53), les homologues de la phosphatase et de la tensine (PTEN) régule l'ADN de réparation du cycle cellulaire tumoral endommagé et favorise l'apoptose⁷⁵. Parmi ces mutations

génétiques, les mutations héréditaires des gènes BRCA1/2 peuvent augmenter considérablement le risque de développer un cancer du sein.

Une femme avec une mutation détectée dans l'un des gènes BRCA1/2 a un risque de 40 à 80 % de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans⁷⁶.

B.2.4. Facteurs hormonaux endogènes ou exogènes

Le cancer du sein est dit « hormono-dépendant », en raison du rôle favorisant d'un terrain d'hyperoestrogénie absolu ou relatif tels la puberté précoce (<12 ans), première grossesse tardive (> 30 ans), absence d'allaitement, la nulliparité, ménopause tardive (sup 52 ans), THS (sup à 10 ans), Les femmes âgées de 20 à 49 ans qui ont pris des pilules d'oestrogène à forte dose et des contraceptifs oraux synthétiques contenant un progestatif au cours de l'année écoulée ont doublé leur risque de cancer du sein ⁷⁷, obésité (aromatisation des androgènes en œstrogènes dans les adipocytes).

B.2.5. Mode et conditions de vie

En 2017, le World Cancer Research Fund a permis de montrer l'effet du surpoids, de notre alimentation, de l'abus d'alcool, et de l'activité physique diminuée dans la genèse du cancer du sein ⁷⁸, d'après ce rapport :

- • L'obésité est reconnue comme un facteur chez les femmes ménopausées. On estime qu'une augmentation de 5 kg/m² de l'indice de masse corporelle (IMC) augmente le risque de cancer du sein post-ménopausique d'environ 12 %.
-
- • Des études ont montré qu'un apport élevé en graisses, en particulier en graisses saturées, augmente considérablement le

risque de cancer du sein.⁷⁹

- Consommer en moyenne 10 grammes d'éthanol par jour augmente le risque de cancer du sein de 5 à 9 %. L'inactivité physique est également associée à un risque accru de cancer du sein.

Il a également été démontré que le tabagisme est associé à un risque accru de cancer du sein. Une récente étude prospective a porté sur les effets du tabagisme sur le risque de cancer du sein après huit ans de suivi dans une cohorte de 102 927 femmes, dont 1 815 atteintes d'un cancer du sein.⁸⁰ Ce qui a permis la constatation des femmes qui fument cinq cigarettes ou plus par jour ou qui ont fumé pendant 10 ans ou plus ont un risque accru de cancer du sein.

	Facteurs associés à un risque accru	Facteurs associés à un risque réduit	Ampleur de l'association
Facteurs établis		Âge (< 40 ans)	++
	Densité mammographique > 50 %		++
	Gain important de poids durant l'adolescence et le début de la vie adulte		++
		Ovariectomie prophylactique	--
		Tamoxifène	--
	Grossesse		+
		Ménopause (BRCA1)	-
Facteurs probables ou possibles	Énergie totale		++
		Tabac	--
		Café	--
		Traitement substitutif hormonal (après ovariectomie)	--
		Contraception orale	+
		Allaitement (BRCA1)	-

Tableau 2: les facteurs de risque des cancers du sein liés aux mutations de brca1/2⁸¹

++ modéré/a forte augmentation du risque (risque relatif > 1,5) ;

+ augmentation du risque faible/a modérée (1,0 < risque relatif ~ 1,5);

--modérée/a forte diminution du risque (risque relatif < 0,5) ;

-diminution du risque faible/t modérée (0,5 ~ risque relatif < 1,0).

C. Classifications des cancers du sein

Compte rendu de l'hétérogénéité du cancer du sein, la prise en charge thérapeutique est conditionnée par le type, les caractéristiques immunohistochimiques et le grade du cancer.

Plusieurs classifications sont apparues dans le but de toujours mieux cibler la thérapie.

Les plus utilisées sont au nombre de trois :

1. Classification histologique des cancers du sein (OMS) :

Basé sur le stade, l'histologie, le degré de différenciation et l'expression génique ou protéique au niveau de la tumeur. La détermination de ces paramètres est fortement corrélée au pronostic et représente des critères de sélection pour déterminer la thérapie appropriée.

C. Tumeurs épithéliales malignes
Carcinomes non infiltrants (in situ) Carcinome intra canalaire sans autre indication (SAI) Carcinome lobulaire in situ Carcinomes infiltrants Carcinome canalaire infiltrant de forme commune (SAI) Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra canalaire prédominante Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome mucineux (colloïde) Carcinome médullaire Carcinome papillaire Carcinome tubuleux Carcinome adénoïde kystique (cylindrome) Carcinome sécrétant (juvénile) Carcinome apocrine Carcinome métaplasique Carcinome riche en glycogène Carcinome à cellules en bague à chatons Carcinome à cellules riches en lipides Carcinome à différenciation neuroendocrine Maladie de Paget du mamelon
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode Carcinosarcome
Autres tumeurs malignes
Mélome Angiosarcome (hémangiosarcome) Autres sarcomes (sans autre indication) Lymphomes
Métastases intramammaires

2. Classification pTNM du cancer du sein, 8e édition⁸²

La tumeur primitive (pT)

- La stadification histopathologique nécessite la preuve de l'absence de tumeur sur les marges chirurgicales. Dans des cas individuels, la classification pT n'est possible que si la probabilité d'invasion au bord de la pièce opératoire n'est que microscopiquement faible.

- Les pT équivalent aux catégories T.
- Dans la classification pT, la taille de la tumeur est basée sur la mesure de la composante invasive. Une tumeur est codée pT1a si elle a une grande surface in situ et une petite surface envahissante (par exemple 0,5 cm).
 - Carcinome plurifocale : pas de consensus, dans la pratique courante, on utilise les recommandations pour les carcinomes pluricentriques
 - Carcinomes pluricentriques : La taille tumorale des plus grosses tumeurs est notée pT suivi de m (multiple) lorsque plusieurs cancers sont séparés et/ou dans des quadrants différents.
- Lymphadénopathie régionale (pN)
 - Cette classification inclut la technique du ganglion sentinelle et la détection des micrométastases.
 - La classification histopathologique nécessite l'excision et l'examen d'au moins le ganglion lymphatique axillaire inférieur (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle résection comprend généralement au moins 6 ganglions lymphatiques.

Remarque : dans la classification TNM, le préfixe y indique que le classement a été établi après traitement néo-adjuvant.

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure) Pas d'envahissement des ganglions régionaux ^[1]
pN0	pN0(i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative pN0(i+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique positive, envahissement ≤ 0,2 mm pN0(mol-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative pN0(mol+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm (au moins un envahissement >2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent ^[2]
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

1. ITC (cellules tumorales isolées) de dimension maximale $\leq 0,2$ mm. Généralement détecté par coloration H&E ou immunohistochimie ou ingénierie moléculaire. Comme critère supplémentaire, l'inclusion d'amas de cellules de moins de 200 cellules dans une seule section de tissu a été suggérée. Les ganglions contenant uniquement des CTI sont exclus du comptage des ganglions positifs dans le cadre de la détermination N, mais doivent être comptés dans le nombre total des ganglions inspectés.
2. Cliniquement évident, des caractéristiques hautement suspectes de malignité établies par des techniques d'imagerie (autres que la lymphoscintigraphie) ou une suspicion histopathologique de macrométastase basée sur l'analyse cytologique d'aspirations à l'aiguille fine. Non cliniquement apparent signifie non détecté par des tests d'imagerie (à l'exception de la lymphoscintigraphie) ou des tests de laboratoire.

3. La classification moléculaire⁸³

- **Les bases de la classification moléculaire⁸³**

Le néo du sein sont divisés en 2 grands types :

Les tumeurs qui expriment les récepteurs aux œstrogènes (RE) (tumeurs dites luminales ou RE+) et celles qui n'en expriment pas (tumeurs RE) sont des entités très différentes en termes de biologie tumorale, d'évolution clinique et de réponse au traitement.

En effet, contrairement aux cancers RE+, les tumeurs RE prennent la forme de tumeurs de grade histologique supérieur, souvent associées à des altérations moléculaires qui en font un sous-type beaucoup plus agressif clairement établi.

a- Tumeurs HER2+ (caractérisées par la surexpression et l'amplification du gène HER2). La surexpression de HER2 est un facteur de mauvais pronostic. Cependant, ces patients peuvent bénéficier d'un traitement ciblé.

b- Tumeurs HER2-, y compris les sous-types de cancer dits "triple négatif" (TN) (RE-, RP-, HER2-). Cela représente un groupe particulièrement agressif de tumeurs qui ne se prêtent pas actuellement à une thérapie ciblée.

Au début des années 2000, les travaux pionniers de PEROU et AL ont montré que le cancer du sein pouvait être divisé en sous-groupes moléculaires définis par des profils d'expression génique. En appliquant une technique d'analyse de regroupement hiérarchique non supervisée à 65 échantillons provenant de 42 patientes à l'aide d'une liste de gènes endogènes, ils ont décrit pour la première fois quatre sous-types moléculaires de cancer du sein:

- 1 - un sous-ensemble luminal caractérisé par l'expression de gènes RE associés aux voies de signalisation RE
- 2- Groupe HER2-like caractérisé par une surexpression et une amplification du gène HER2
- 3- tumeurs de type basal qui n'expriment pas de récepteurs hormonaux (RE-/RP-) ou HER2, mais expriment un nombre spécifique de gènes dans les cellules basales épithéliales
- 4 - Un groupe normal breast-like caractérisé par un profil triple négatif et l'expression de gènes observés dans le sein et le tissu adipeux normaux.

La même équipe a ensuite affiné cette classification dans plusieurs cohortes de patientes atteintes d'un cancer du sein à l'aide d'un panel de gènes endogènes et a constaté que le groupe Luminal/RE+ avait au moins deux sous-groupes avec des pronostics différents, Luminal A (pronostic favorable) et Luminal B (mauvais pronostic y compris les tumeurs RE+ HER2+), spécifiquement basé sur la présence ou l'absence de clusters de gènes liés à la prolifération.

Enfin, plusieurs équipes ont identifié de nombreux marqueurs disponibles par l'immunohistochimie (IHC) (RE, RP, HER2, EGFR, cytokératine basale [CK] [CK5/6, CK14, CK17], marqueur de prolifération Ki67) ou les méthodes RTqPCR comme PAM50 pour la classification du cancer du sein selon les classifications moléculaires décrites ci-dessus. Les critères biologiques sont représentés par l'expression du récepteur des œstrogènes (RE), du récepteur de la progestérone (RP), de HER2 et de Ki67, systématiquement évalués par immunohistochimie (IHC) lors du diagnostic du cancer du sein .

Cellules souches et progéniteurs

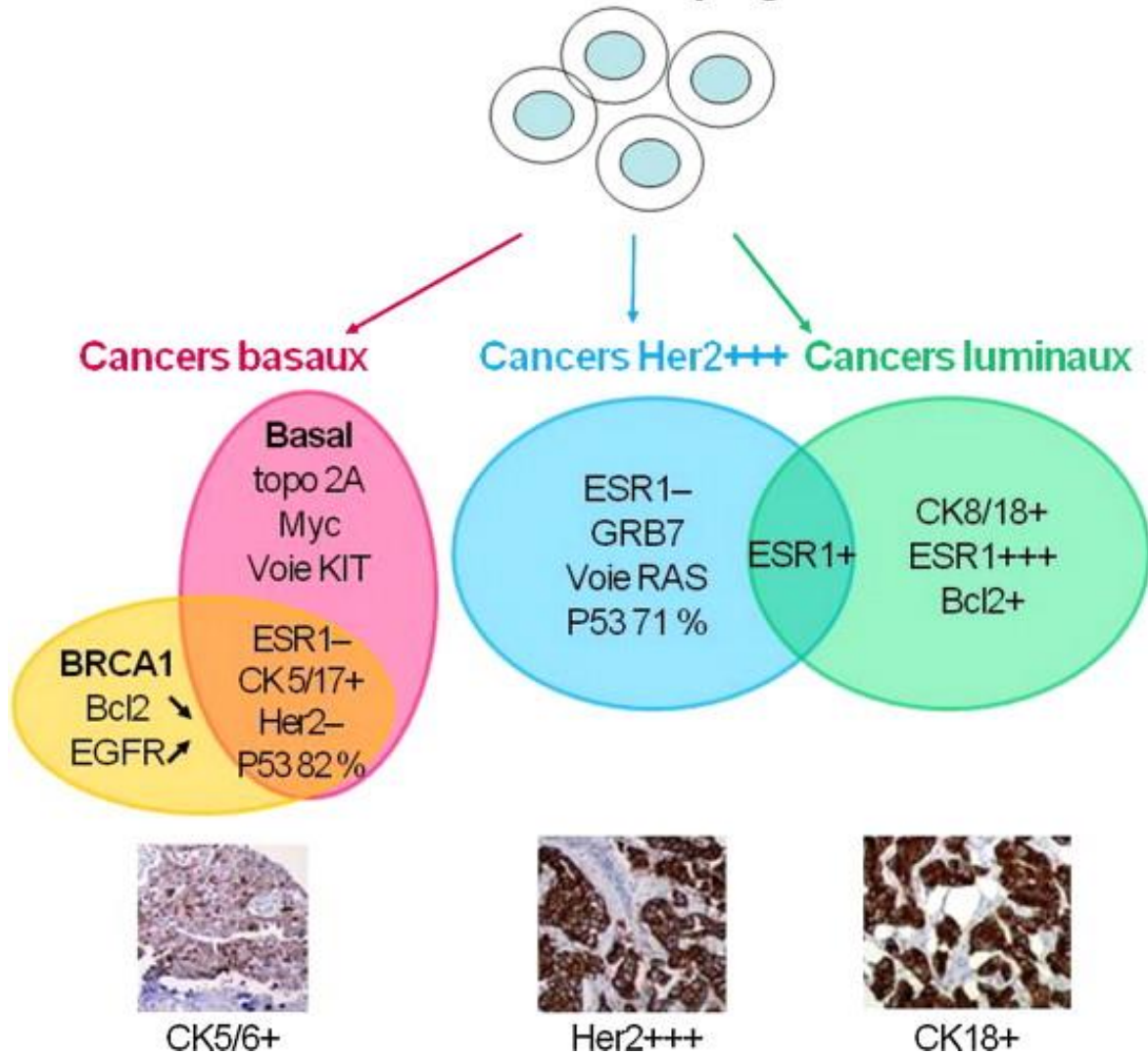


Figure 13 : classification moléculaire du cancer du sein /

ck: cytokératine ,egfr : epidermal growth factor receptor.⁸⁴

Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie

- **Récepteurs hormonaux**

- a- Les récepteurs aux estrogènes (RE)**

Dans les années 1970, Mc GUIRE et AL ont pu démontrer l'importance clinique de la quantification des RE comme facteur pronostic et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le cancer du sein. Par la mise en évidence du pronostic et pouvoir prédire la survie globale, et sans récurrence et également la réponse au traitement notamment l'hormonothérapie.

- b- Les récepteurs aux progestérone (RP)**

L'expression de PR est également un facteur important dans l'évaluation du cancer. En effet, plusieurs études ont identifié des corrélations positives entre les niveaux d'expression de RP et la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie, indépendamment de l'expression de RE.

- **Le statut HER2**

HER2 appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique. Il existe des scores semi-quantitatifs qui classent le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ et 3+.

La surexpression de HER2 dans 10 à 30 % des cas est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus.

Le trastuzumab, un anticorps monoclonal murin humanisé, a démontré son efficacité dans le cadre adjuvant et dans le cancer du sein métastatique en 2001, apportant un bénéfice significatif en termes de survie globale dans le cancer du sein surexprimant HER2.

Par conséquent, le statut HER2 prédit la réponse au traitement anti-HER2.

- **Le Ki67**

Ki67 est une protéine de base qui est exprimée pendant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire, mais pas pendant la phase G0.

Ses niveaux d'expression sont directement attribués à l'index mitotique et à la croissance tumorale du CS (Cancer du Sein).

Plusieurs études ont montré une valeur pronostique encore meilleure pour Ki67 en raison de sa faible valeur.

De plus, Ki67, combiné à l'analyse de l'expression de RE, RP et HER2, nous permet de proposer une classification moléculaire du CS en pratique clinique.

- **Le sous-groupe luminal A**

Sous-groupe Luminal A : représente 30 à 40 % des cancers du sein. Ce sont des tumeurs de bas grade avec un faible degré de polymorphisme nucléaire et une faible prolifération. Le pronostic de ce sous-type est bon.

Ces tumeurs sont également caractérisées par des niveaux élevés et constants de récepteurs hormonaux, et la négativité dup53 et HER2. Une faible expression des gènes associés à la prolifération est également observée dans ce sous-groupe.

Par immunohistochimie, le sous-type Luminal A est défini par des récepteurs aux œstrogènes (ER) et/ou à la progestérone positifs (PR>20%), un statut Her2 négatif et un indice de prolifération Ki67 bas (<14%).

Les tumeurs Luminal A ont un meilleur pronostic que les autres sous-types; les patients atteints de ce sous-type bénéficient le plus de l'hormonothérapie.

- **Le sous-groupe luminal B (Luminal B Her2 négatif)**

Sous-groupe Luminal B : représente 20 à 30 % des cancers du sein et a un phénotype plus agressif. Ces tumeurs ont une faible expression des RE, peu ou pas d'expression de RP et un indice de prolifération Ki67 élevé.

Ce sous-type est une tumeur avec un risque de récurrence plus élevé, un taux de survie plus faible après récurrence et un certain degré d'instabilité génomique que le sous-type Luminal A.

Ils sont sensibles aux hormones, mais ils bénéficient également de la chimiothérapie. Par immunohistochimie, le sous-type B luminal Her2-négatif est défini comme RE-positif et RP-positif (<20%), Her2-négatif et Ki67-élevé (>14%).

- **Les tumeurs Her2 + :**

Il représente 12 à 20 % des cas de cancer du sein.

Un statut Her2 + confère une agressivité biologique et clinique. Ces tumeurs sont caractérisées par une forte surexpression de plusieurs gènes amplifiés par Her2. Les tumeurs Her2 + peuvent être divisées en deux sous-types : Luminal B Her2+ (RE-positif, RP-positif, Her2-positif ou RE-positif, RP-négatif et Her2-positif) et Her2 surexprimant (RE-négatif, RP-négatif et Her2-positif).

- **Tumeurs triples négatives :**

Elles sont définies par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RE, RP) et d'Her2. Ce sous-type est plus fréquent chez les jeunes femmes.

Les tumeurs triples négatives sont divisées en deux sous-types : de type basal (RE, RP, Her2-négatif, CK5-positif, EFGR-positif) et les sous-types non classés (RE, RP, Her2-négatif, CK5-négatif, EFGR-négatif) peut faire.

D. Grades histopronostiques

Comme auparavant suscités, il est important d'évaluer la différenciation (grade) et le stade de la tumeur afin d'établir un environnement de traitement et élaborer un plan pronostique.

Basé principalement sur différents paramètres histologiques : différenciation tumorale, atypie nucléaire et activité mitotique.

Cette classification, aussi appelée grade Scarff-Bloom-Richardson (ou grade SBR), a été décrite par Bloom et Richardson, reprise par Scarff, et modifiée par Elston et Ellis⁸⁵:

- Grade 1 : tumeur de bas grade et bien différenciée, qui ne semble pas se développer rapidement et qui n'est pas susceptible de métastaser.
- Grade 2 : tumeur de grade intermédiaire et modérément différenciée.
- Grade 3 : tumeurs de haut grade, peu différenciées ou indifférenciées qui ont tendance à se développer rapidement et peuvent métastaser.

Le grade de SBR joue un rôle important dans le choix du traitement adjuvant après chirurgie locale.

E. Aspect clinique et para clinique :

Le diagnostic du cancer du sein repose impérativement sur l'interrogatoire en recherchant les facteurs de risque, l'examen clinique minutieux, en association avec l'imagerie mammaire, et confirmé par une évaluation histologique.

L'interrogatoire permet de rechercher les facteurs de risque antérieurement détaillés, l'examen clinique prend en compte des facteurs tels que l'apparence de la peau, la forme du mamelon et de l'aréole, la taille de la tumeur, la mobilité de la tumeur, la localisation de la tumeur, la palpation des ganglions lymphatiques et les ganglions lymphatiques régionaux et l'évaluation des métastases à distance.

L'imagerie mammaire comprend la mammographie et l'échographie du sein et des ganglions lymphatiques régionaux. L'IRM mammaire n'est pas systématiquement recommandée mais peut être envisagée pour : un cancer du sein familial associé à des mutations du gène BRCA, un cancer du sein lobulaire ou un décalage entre l'imagerie clinique et standard.

L'histologie permet le diagnostic des tumeurs malignes sur la base de biopsies ou de prélèvements chirurgicaux, le type de cancer, classifier (pTNM) et d'évaluer le grade histopronostique à partir des éléments de l'immunohistochimie.

Les diagnostics de cancer du sein proposés par la Société européenne d'oncologie médicale sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Un bilan diagnostique du cancer du sein proposé par la Société européenne d'oncologie clinique ⁸⁶

Évaluation de l'état de santé général	Antécédents médicaux personnels, antécédents familiaux liés aux cancers du sein, de l'ovaire et aux autres cancers
	Statut ménopausique
	Examen clinique
	Examen hématologique complet
	Fonction du foie, des reins et cardiaque, etc.
Évaluation de la tumeur primaire	Examen clinique
	Mammographie
	Échographie mammaire
	Imagerie par résonance magnétique du sein
	Biopsie de base avec détermination pathologique de grade, RE, RP, HER-2 et Ki67
Évaluation des ganglions lymphatiques régionaux	Examen clinique
	Échographie
	Biopsie guidée par échographie dans le cas suspect
Évaluation de métastases	Examen clinique
	D'autres tests ne sont pas systématiquement recommandés, à moins que la tumeur ne soit localement avancée ou que des symptômes de métastases soient présents

F. Traitement du cancer du sein

La prise en charge thérapeutique est déterminée en accord avec la patiente sur la base de la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et adressé au médecin traitant, ainsi que la participation à des essais cliniques doit être encouragée.

Objectifs⁸⁷ :

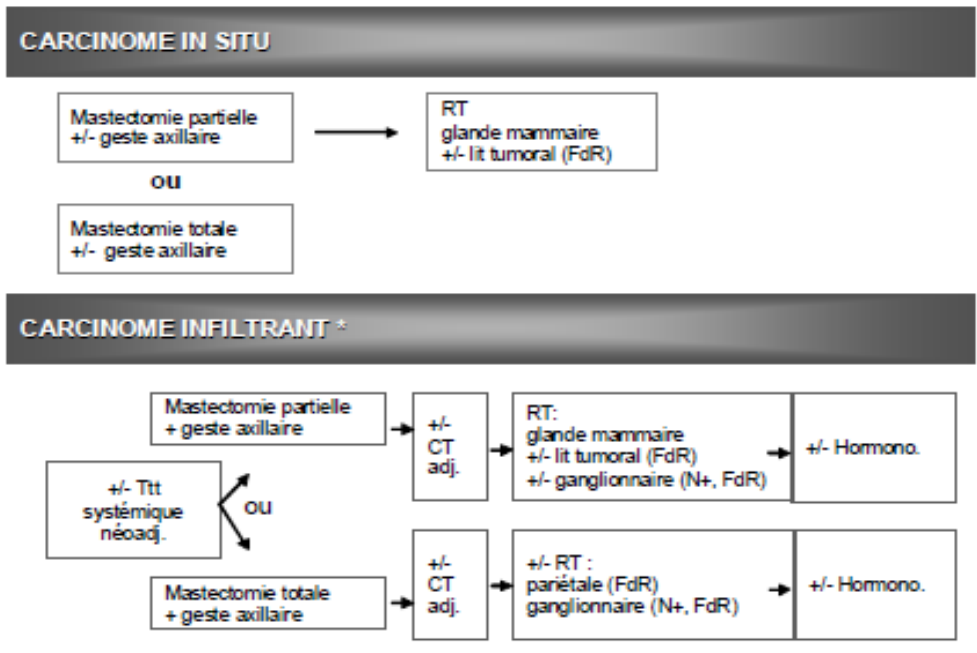
- λ Permettre un traitement adapté.
- λ Diminuer le risque de complications et de séquelles lié au traitement.
- λ Améliorer la qualité de vie.
- λ Assurer un soutien à la patiente ainsi qu'à son entourage.

• Les traitements du cancer du sein non métastatique :

Le traitement du cancer du sein repose principalement sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (y compris la thérapie ciblée) et l'hormonothérapie.

Les indications de traitement et le moment de son utilisation doivent être discutés pendant la RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire).

Les principes de la gestion du traitement sont présentés ci joint⁸⁸ :



* ce schéma ne comprend pas les cancers du sein inflammatoire

La CT pour la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées)/ La RT pour la radiothérapie/ L'Hormono. pour l'hormonothérapie/ Ttt : traitement /Néoadj. : néoadjuvant /FdR : indication discutée selon les facteurs de risque de récurrence /N+ : indication discutée selon l'envahissement ganglionnaire

•Les traitements du cancer du sein métastatique

Les traitements systémiques

Le traitement au stade métastatique est essentiellement un traitement médical: l'hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou la chimiothérapie (associée ou non à une thérapie ciblée). Cela peut conduire à une stabilisation avec une amélioration de la qualité de vie ou à une rémission à plus ou moins long terme sur plusieurs années.

Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique (expression des récepteurs hormonaux et/ou des récepteurs HER2), du traitement antérieur et de sa tolérance, de l'incidence des métastases de la maladie et de la récursive.

Les traitements locorégionaux

◆ De la tumeur

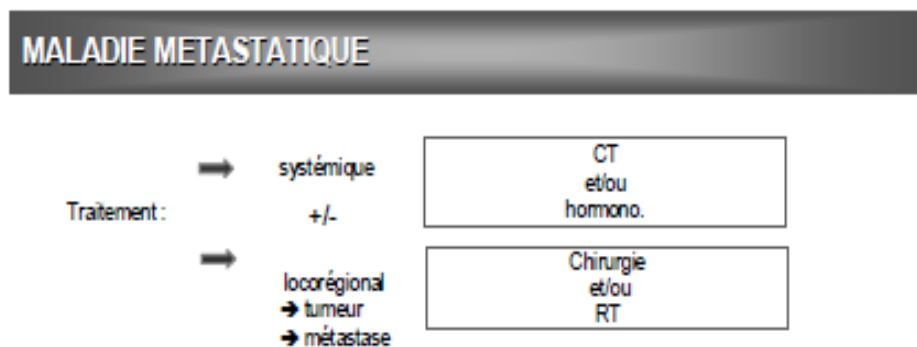
Le traitement local du sein par chirurgie et/ou radiothérapie doit être envisagé chez les patientes en rémission de la maladie métastatique.

◆ Des métastases

Certaines radiothérapies cérébrales peuvent être suggérées pour les métastases cérébrales.

Pour les métastases osseuses douloureuses, une radiothérapie d'analgésie osseuse est indiquée.

La chirurgie palliative (métastases osseuses) ou curative (foie, poumon, cerveau) est une option dans certaines situations décrites en RCP.



G. Prévention :

Le dépistage du cancer du sein repose sur plusieurs données :

- Le taux de mortalité du cancer du sein en augmentation
- Le pronostic qui dépend du stade diagnostique et du traitement délivré


Moyens de dépistage précoce :

-Autopalpation des seins : Moyen simple rapide anodin.


La femme doit palper ses deux seins ainsi que les creux axillaires une fois par mois. L'examen se fera en position debout puis coucher.

-Examen sénologique par le médecin : Chez les femmes de plus de 35 ans. Les tumeurs de taille moins de 0,5cm sont difficilement palpables par cet examen.

-La mammographie : chez les patientes entre 50 et 60 ans. Méthode utile pour le dépistage des cancers in situ et infra cliniques. Elle doit être couplée à l'échographie mammaire, notamment dans les seins denses, ou cicatriciels où l'IRM peut également être la bienvenue pour une meilleure approche diagnostique.



*Chapitre III:
Relation du microbiote
intestinal et cancer du sein*



Un effort scientifique remarquable est dédié actuellement à la caractérisation du microbiote intestinal dans les cancers. Plusieurs bactéries potentiellement impliquées dans la carcinogénèse ont été identifiées, souvent en raison de leur surabondance dans le microbiote intestinal, le mode d'action de ces espèces bactériennes peut être soit direct, dû à un métabolite ou toxine spécifique produit par l'espèce bactérienne, ou encore indirect, par l'influence de la présence de la bactérie sur la réponse immunitaire.

Plusieurs mécanismes sont à l'étude dans l'identification du rôle des bactéries dans l'établissement du cancer, notamment via l'inflammation chronique causant une dysbiose bactérienne et une translocation microbienne. Plusieurs mécanismes sont proposés tel l'augmentation de l'activation générale de la voie des TLR ou encore l'infection par un pathogène spécifique, également l'augmentation de l'inflammation et de l'activation immunitaire peut-être liée au rôle du microbiote dans l'établissement de plusieurs types de cancer.

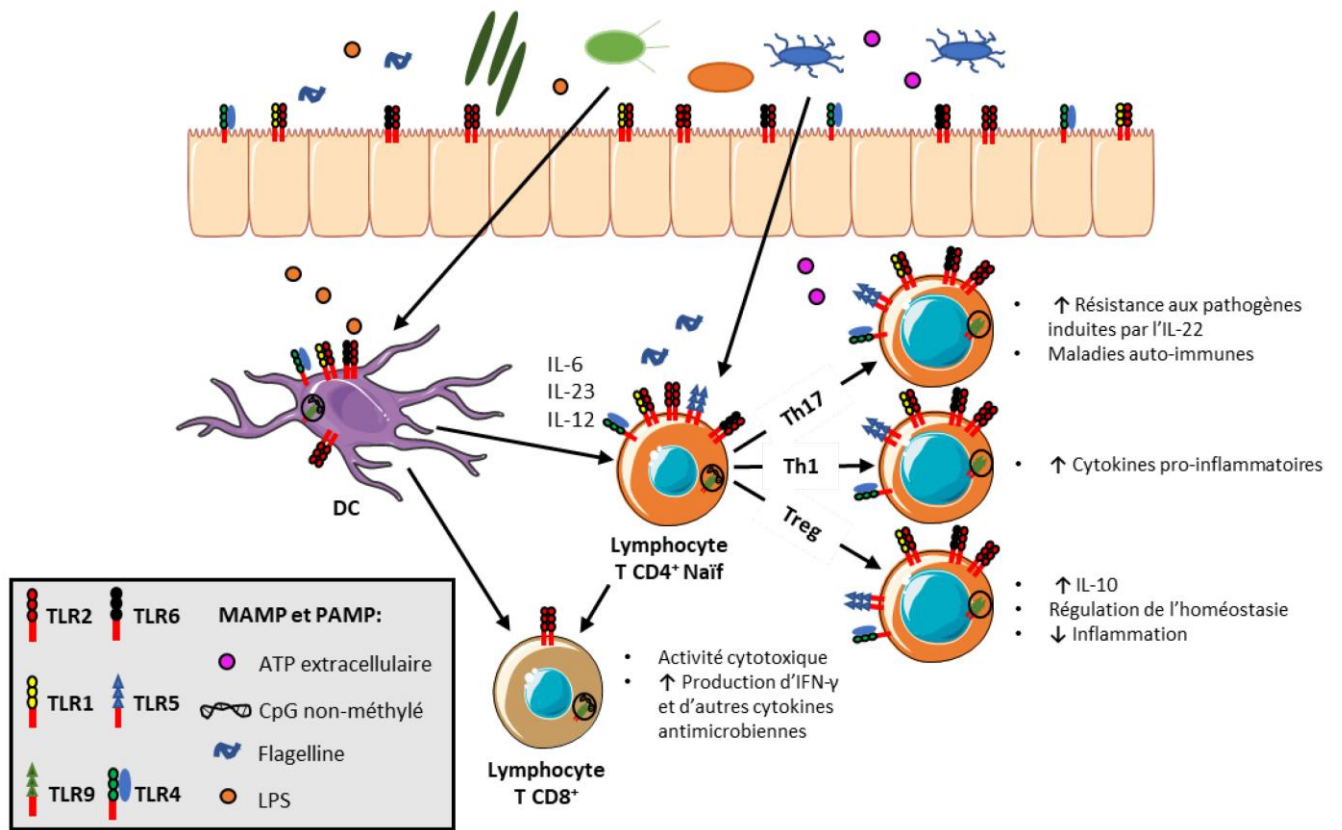


Figure 14: impact du microbiote intestinal sur la modulation de l'immunité adaptative ⁸⁹

A. Le lien entre le microbiote intestinal, les œstrogènes et le cancer du sein

L'imprégnation oestrogénique est reconnue comme facteur causal dans l'étiologie du cancer du sein, et constitue un rôle important dans la carcinogénèse mammaire.

Ce qui nous mène à définir «estrobolome» comme l'ensemble des gènes bactériens entériques qui permettent de métaboliser les œstrogènes. Parmi ces réactions métaboliques, les activités les mieux rapportées sont les activités enzymatiques de la β -glucuronidase et de la β -gluconidase exprimées par les bactéries intestinales. Ces enzymes sont connues pour être impliquées dans la déconjugaison des xénobiotiques et des médicaments, mais sont également connues pour être impliquées dans les hormones stéroïdes telles que les œstrogènes. L'estrobolome a ainsi un impact sur le métabolisme des œstrogènes endogènes en modulant la circulation entérohépatique des œstrogènes, affectant les taux d'œstrogènes circulants et excrétés. La variation de l'estrobolome dans les niveaux de capacité de déconjugaison fonctionnelle peut donc influencer le développement d'une néoplasie induite par les œstrogènes.⁹⁰

Dans les bactéries dotées de β -glucuronidase, on trouve Deux groupes prédominants, *Clostridium leptum* et *Clostridium coccoïdes*, comprenant les genres *Rosebria*, *Faecalibacterium*, *Clostridium* et *Ruminococcus*, sont présents dans la famille des *Enterobacteriaceae* (en particulier les espèces *Escherichia coli*).⁹¹

L'activité β -glucosidase est exprimée par de nombreux membres de Firmicutes, plusieurs espèces de Bifidobacterium et les espèces de Bacteroides thetaiotaomicron (phylum Bacteroidetes)⁹¹.

Des études suggèrent donc que les femmes ayant une faible diversité de microbiote intestinal et/ou de bactéries intestinales adaptées à la déconjugaison des œstrogènes pourraient avoir un risque accru de développer un cancer du sein.

Le changement des populations bactériennes pour diminuer l'hydroxylation et les fonctions réductrices peut être accomplie avec des agents antimicrobiens, des prébiotiques ou des probiotiques. Si de telles progrès s'avéraient fructueuses, le statut de l'estrobolome pourrait informer le risque futur de malignité et les mesures pourraient cibler la restauration et le maintien d'un estrobolome "sain" pour cet hôte.

B. Le lien entre le microbiote intestinal, l'obésité et le cancer du sein

Chez les femmes ménopausées, le tissu adipeux constitue une source principale des œstrogènes circulants, via la production de l'aromatase, produisant l'œstrogène. Ce qui mène à la production accrue des œstrogènes par conversion des androgènes chez les patientes obèses⁹².

Une association entre l'augmentation de l'obésité et la 2-hydroxylation des œstrogènes a été observée chez les femmes en surpoids et obèses, alors que la 2-hydroxylation des œstrogènes semble être augmentée chez les femmes maigres. cette conclusion est soutenu par une autre étude suggérant qu'un facteur sécrété

par le MCF-7 pourrait inhiber la 2-hydroxylation de l'estradiol par les cellules cancéreuses du sein MCF-7⁹³.

La dysbiose et l'obésité, ainsi que des niveaux élevés d'œstrogènes actifs, peuvent contribuer à une augmentation de 20 % du risque de cancer du sein chez les femmes obèses par rapport aux femmes de poids normal⁹⁴.

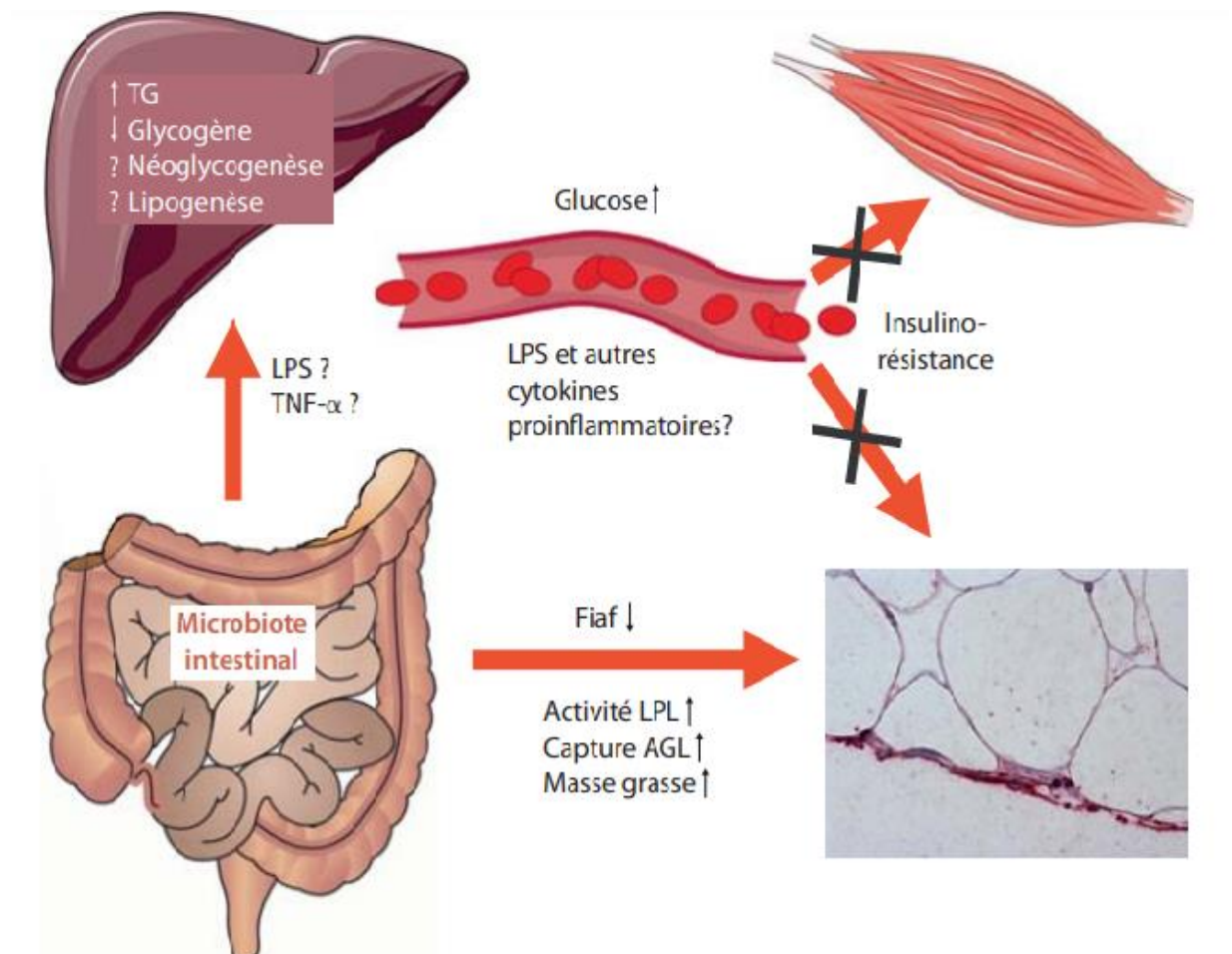


Figure 15: impact du microbiote intestinal sur le poids corporel⁹⁵

C. Le lien entre le microbiote intestinal, la modulation du système immunitaire et le cancer du sein

Depuis quelques années, les connaissances sur le microbiote intestinal ont connu une révolution, grâce aux analyses métagénomiques et aux algorithmes bio-informatiques.

Un faisceau de preuves est connu sur l'impact du microbiote sur la carcinogénèse, la progression tumorale et la réponse à l'immunothérapie.

Comme sus cités la dysbiose est impliquée dans l'inflammation liée au cancer, par l'activation des gènes de survie dans les tumeurs et des gènes de l'inflammation dans le microenvironnement tumoral.

La dysrégulation des neutrophiles ainsi qu'un rapport neutrophiles/lymphocytes élevé, caractéristique du développement du cancer du sein, indique un mauvais pronostic clinique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein⁹⁶. Cependant, les neutrophiles et les lymphocytes pourraient être modulés par le microbiote intestinal et l'inflammation ; les lymphocytes T CD8+ ont, la capacité d'éliminer les antigènes étrangers et les cellules tumorales mammaires⁹⁷.

Ce qui nous laisse conclure que les patientes avec un taux élevé de cellules T CD8+ dans leurs tumeurs mammaires, sont associées à une survie meilleure⁹⁸.

Donc, Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation des lymphocytes T CD8+ dans tout le corps pour réguler d'autres cellules immunitaires périphériques telles que les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les lymphocytes iNKT (natural killer invariant T).

Contrairement aux bactéries potentiellement cancérigènes, il existe également des bactéries bénéfiques qui peuvent inhiber le développement du cancer dans les tissus extra-intestinaux.

L'ingestion orale de bactérie probiotique *Lactobacillus reuteri* chez la souris a montré une diminution de la production systémique de cytokines inflammatoires et de l'accumulation de neutrophiles, ainsi qu'une activation des lymphocytes CD4+CD25+, réduisant ainsi le risque de cancer mammaire chez la souris ⁹⁹.

Toutes ces données indiquent que les réponses immunitaires de l'hôte contre les bactéries intestinales peuvent induire ou inhiber la progression du cancer dans les tissus extra-intestinaux tels que la glande mammaire.

D. Les particularités du microbiote intestinal chez les patients suivis pour cancer du sein

Comme nous avons pu voir antérieurement, un déséquilibre du microbiote, ou dysbiose, a été associé à plusieurs maladies inflammatoires notamment le diabète, l'obésité, mais aussi divers types de cancer.

Récemment, des études ont pu montrer que des bactéries pouvaient infiltrer les tissus plus profonds comme le tissu mammaire, formant un microbiote local. Considérant l'impact que la dysbiose peut avoir sur la réponse immunitaire

antitumorale et la réponse aux traitements, des études ont permis d'émettre des hypothèses qu'une présence bactérienne intra tumorale similaire, en composition et en quantité, à celle du tissu normal non-cancéreux affecte la progression du cancer du sein ainsi que le devenir clinique des patientes.

Une étude examinant les changements dans la composition microbienne en fonction des caractéristiques pathologiques des patientes atteintes d'un cancer du sein afin de clarifier davantage la relation entre le microbiote intestinal et le cancer du sein.

Une diminution significative de la diversité du microbiote intestinal chez les patientes atteintes d'un cancer du sein par rapport aux femmes en bonne santé. Il est admis que la flore bactérienne est remarquable faible chez des sujets obèses, insulino-résistant et ayant une hyperlipidémie¹⁰⁰, ceux-ci sont associés à une augmentation de survenue du cancer du sein¹⁰¹.

De nombreuses études ont rapporté que les fréquences et les proportions relatives de groupes bactériens spécifiques, tels que le groupe de *C. coccoides cluster*, *C.leptum cluster*, *F. prausnitzii* et *Blautia sp* étaient plus élevées chez les patientes avec un stade clinique sévère et un grade histopronostique plus important. Conformément à ces résultats, d'autres études ont révélé que le microbiote intestinal de patientes est enrichi en *C. coccoides cluster*, *C.leptum cluster*, *F. prausnitzii* et *Blautia sp*. Ainsi la plupart des bactéries exprimant des activités β -glucuronidase et β -glucosidase identifiées appartiennent à deux clusters, *C.leptum* et *C. coccoides*, tels que les genres *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*¹⁰².

Ces enzymes bactériennes ont le pouvoir de catalyser l'hydrolyse; Il décompose la forme conjuguée de l'œstrogène, favorisant ainsi la réabsorption de la forme libre dans la circulation entérohépatique. Par conséquent, un microbiote intestinal enrichi en clusters *C.coccoides* et *C.leptum* peut contribuer au développement du cancer du sein chez ces patientes.

Au total, ces études ont démontré que la flore bactérienne intestinale diffère entre les patientes atteintes d'un cancer du sein, selon leurs stades cliniques, grades pronostiques.

Ce qui soulève la question de savoir si les bactéries intestinales pourraient être utilisées pour prévention primaire et secondaire contre cette pathologie.



Conclusion



Sachant que la physiologie et les mécanismes ne soient pas bien encore totalement élucidés, on est conscient que le microbiote joue un rôle important dans le développement et l'évolution de plusieurs pathologies de façon directe ou indirecte via plusieurs processus notamment le processus inflammatoire.

Ce qui laisse place aux perspectives d'avenir via une meilleure connaissance du microbiote permettront ainsi aux développements de plusieurs stratégies diagnostiques et thérapeutiques pour le futur.

Tout cet intérêt scientifique visant le microbiote intestinal et ses effets bénéfiques sur plusieurs domaines est augmentation depuis ces dernières années, motivé par les avancées technologiques notamment en matière de biologie moléculaire.

Les recherches scientifiques discutées dans cette thèse permettent d'étudier les interactions entre le microbiote intestinal et le cancer du sein incluant ainsi plusieurs disciplines, ce qui mènent que plusieurs études épidémiologiques sur le cancer du sein devraient dorénavant inclure au sein de leurs protocoles le recueil d'échantillons fécaux pour une meilleur élaboration des études portant sur le microbiote et le cancer du sein.

Cependant plusieurs contraintes mettent face à ces études tout d'abord l'obtention d'un accord pour pouvoir recueillir et manipuler ces échantillons.

Pour cela, l'idée de créer des projets à l'échelle nationale et international ce qui aurait un bénéfice considérable dans le développement des connaissances et des acquis scientifiques concernant cette entité.

Le test sur les animaux reste aussi de précieux outils pour mieux comprendre l'intérêt de la composition du microbiote intestinal, permettant ainsi de tester des hypothèses diagnostiques et thérapeutiques, difficiles chez l'Homme.

En effet, comme on a pu voir dans notre travail de thèse, la composition du microbiote intestinal influencent directement le taux d'œstrogènes retrouvé dans le sang, ce qui suggère qu'une richesse du microbiote intestinal laisse affaiblir les taux sanguins d'œstrogènes et ce qui diminue ainsi le risque d'apparition de cancer du sein hormono-dépendant.

Alors que l'abondance de certaines souches bactériennes, doit être considérée comme un facteur de risque concernant la survenue de ce cancer notamment l'hormono-dépendant.

D'autant plus, il ne faut pas omettre que la composition du microbiote est liée aussi à d'autres facteurs de risque comme l'obésité, l'alcool, l'âge, tous entraînant une dysbiose intestinale. Ce qui nous laisse prévoir, qu'après la connaissance de la composition du microbiote fécal, une alimentation spécifique adopté chez des femmes obèses en post ménopause va pouvoir contrôler une diminution du taux plasmatique d'œstrogènes en modifiant la composition du microbiote intestinal.

Il faut savoir que les recherches sur le microbiote mammaire sont encore à leur début. D'ailleurs, plusieurs études doivent être établies afin de déterminer si la prise orale de probiotiques, des lactobacilles, modifiera le microbiote local du sein, évalueront ainsi l'impact des pro- et prébiotiques sur la charge bactérienne intra tumorale.

En résumé, cette intention d'individualiser le diagnostic, le traitement et les soins préventifs pour les patients atteints de ce type de cancer est très intéressante, encourageante et une belle introduction au concept de médecine personnalisée, qui est l'avenir et la pierre angulaire des soins de demain.



Les résumés



Résumé

Titre : Microbiote et le cancer du sein : intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique

Auteur: Lakhdar khaoula

Rapporteur: Professeur Azzedine Ibrahim

Mots-clés: Microbiote-Cancer du sein-Biologie moleculaire- Arnr 16s-Culture bacterienne

Le cancer du sein reste toujours une maladie grave, associant des séquelles à moyen et long terme et sa prise en charge reste lourde, malgré sa découverte à un stade précoce. Alors que les traitements ont permis des avancées importantes, le dépistage reste une nécessité absolue d'où l'intérêt majeur des biomarqueurs dans la modalités du dépistage et la prise en charge diagnostique précoce. Cependant, les techniques du dépistage doivent être revues pour en diminuer ses limites associées à la mammographie (spécificité et sensibilité imparfaite, surdiagnostics, morbidité de la technique elle-même).

De nombreuses stratégies sont en voie de développement permettant d'espérer des implications cliniques rapides : non seulement l'amélioration de l'imagerie, de nouvelles techniques non radiologiques sont en développement ; ainsi que tout l'intérêt des biomarqueurs permettant l'estimation des risques individuels et l'avènement de stratégies de dépistage stratifiées sur ceux-ci.

A savoir que le microbiote est l'objet d'une attention particulière étant donné son influence sur plusieurs pathologies notamment le cancer de sein. Son rôle dans la réponse thérapeutique comme on a pu élucider dans notre thèse du cancer devient de plus en plus apparent, avec des preuves montrant que la modulation du microbiome peut affecter les réponses thérapeutiques. Des enquêtes plus approfondies seraient intéressantes afin d'élucider le rôle potentiel du microbiote autant que facteur favorisant le cancer du sein, ainsi pour évaluer son utilité potentielle en tant qu'outil de diagnostic potentiel et / ou cible d'interventions thérapeutiques et préventives.

Ces avancées ne peuvent aller sans un accompagnement sociétal fort et des changements de paradigmes des rapports des individus à leur santé et à la prévention du cancer.

Summary

Title: Microbiota and breast cancer: the value of biomarkers in diagnostic and therapeutic management

Author : Lakhdar Khaoula

Rapporteur : Professor Azzedine Ibrahim

Keywords: Microbiotics - Breast cancer - Molecular biology - 16s rrna - Bacterial culture

Breast cancer is still a serious disease in terms of diagnosis, treatment and prognosis, with medium and long-term sequelae, and its management remains cumbersome, despite its discovery at an early stage. While treatments have allowed important advances, screening remains an absolute necessity, hence the major interest of biomarkers in the modalities of screening and early diagnostic management. However, screening techniques must be reviewed to reduce the limitations associated with mammography (imperfect specificity and sensitivity, overdiagnosis, morbidity of the technique itself).

Numerous strategies are being developed that can be expected to have rapid clinical implications: not only imaging improvements, but also new non-radiological techniques are being developed (e.g., circulating tumor DNA), as well as the value of biomarkers for estimating individual risk and the advent of stratified screening strategies based on them.

The microbiota is the object of particular attention given its influence on several pathologies, notably breast cancer. Its role in therapeutic response as elucidated in our cancer thesis is becoming increasingly apparent, with evidence showing that modulation of the microbiome can affect therapeutic responses. Further investigation would be interesting to elucidate the potential role of the microbiota as a factor in promoting breast cancer, as well as to assess its potential utility as a potential diagnostic tool and/or target for therapeutic and preventive interventions.

Finally, advances in biology and ongoing de-escalation clinical trials offer hope for a reduction in overtreatment. These advances cannot be achieved without strong societal support and paradigm shifts in the way individuals relate to their health and to cancer prevention.

ملخص

العنوان: الميكروبيوتا وسرطان الثدي: قيمة الواسمات الحيوية في الإدارة التشخيصية والعلاجية

المؤلف: لخضر خولة

المشرف: الأستاذ عز الدين الإبراهيمي

الكلمات الأساسية: الميكروبيوتيك - سرطان الثدي - البيولوجيا الجزيئية - 16 ثانية rRNA - الثقافة البكتيرية

لا يزال سرطان الثدي مرضًا خطيرًا من حيث التشخيص والعلاج والتشخيص، مع مضاعفات متوسطة وطويلة المدى، ولا تزال إدارته مرهقة، رغم اكتشافه في مرحلة مبكرة. في حين أن العلاجات قد سمحت بإحداث تطورات مهمة، إلا أن الفحص يظل ضرورة مطلقة، ومن ثم الاهتمام الرئيسي للواسمات الحيوية في طرق الفحص وإدارة التشخيص المبكر. ومع ذلك، يجب مراجعة تقنيات الفحص لتقليل القيود المرتبطة بالتصوير الشعاعي للثدي (الخصوصية والحساسية غير الكاملة، التشخيص الزائد، مراضة التقنية نفسها).

يتم تطوير العديد من الاستراتيجيات التي يمكن توقع أن يكون لها آثار سريرية سريعة: ليس فقط تحسينات التصوير، ولكن أيضًا يتم تطوير تقنيات جديدة غير إشعاعية (على سبيل المثال، تعميم الحمض النووي للورم)، وكذلك قيمة المؤشرات الحيوية لتقدير المخاطر الفردية وظهور استراتيجيات الفرز الطبقي القائمة عليها.

تحظى الكائنات الحية المجهرية باهتمام خاص نظرًا لتأثيرها على العديد من الأمراض، ولا سيما سرطان الثدي. أصبح دوره في الاستجابة العلاجية كما هو موضح في أطروحتنا حول السرطان واضحًا بشكل متزايد، مع وجود أدلة تظهر أن تعديل الميكروبيوم يمكن أن يؤثر على الاستجابات العلاجية. قد يكون المزيد من التحقيق مثيرًا للاهتمام لتوضيح الدور المحتمل للميكروبات كعامل في تعزيز سرطان الثدي، وكذلك لتقييم فائدتها المحتملة كأداة تشخيصية محتملة و / أو هدف للتدخلات العلاجية والوقائية.

أخيرًا، تقدم التطورات في علم الأحياء والتجارب السريرية المستمرة لخفض التصعيد الأمل في الحد من العلاج المفرط. لا يمكن تحقيق هذه التطورات دون دعم مجتمعي قوي وتحولات نموذجية في الطريقة التي يتعامل بها الأفراد مع صحتهم والوقاية من السرطان.



Les références bibliographiques



- [1] Authors : Guillaume CHANE YACK FA, thèse microbiote et diabète
08 juin 2017, page 9; <http://nuxeo.edel.univpoitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/6291bf58-4c19-4606-8bed-7cf0bfffbee9b>.
- [2] AUTHORS : Hidenori Hayashi, Mitsuo Sakamoto, et Yoshimi Benno,
« Phylogenetic Analysis of the Human Gut Microbiota Using 16S
RDNA Clone Libraries and Strictly Anaerobic Culture-Based Methods
», *Microbiology and Immunology* 46, n° 8 (août 2002): 535,48,
<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2002.tb02731.x>.
- [3] AUTHORS : Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al./" Diversity of
the human intestinal microbial flora". Sciencedirect article.
- [4] AUTHOR :P. Gérard, « Le microbiote intestinal: composition et
fonctions », *Phytothérapie* 9, n° 2 (avril 2011): PAGE 72,75,
<https://doi.org/10.1007/s10298-011-0615-8>.
- [5] REVIEW :« Repères : le microbiote », *Les vrais pouvoirs des
microbiotes sur notre santé*, n° POUR LA SCIENCE HORS-SÉRIE N°
109 / NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2020, <https://www.pourlascience.fr/sd/microbiologie/reperes-le-microbiote-20156.php>.
- [6] AUTHORS: Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie
digestive: enseignement intégré, appareil digestif. Issy-les-Moulineaux:
Elsevier Masson; 2014.
- [7] AUTHORS :Sylvain Normand, Thomas Secher, et Mathias
Chamaillard, « La dysbiose, une nouvelle entité en médecine? »,
médecine/sciences 29, n° 677 (juin 2013): 586;89,
<https://doi.org/10.1051/medsci/2013296011>.

- [8] AUTHORS :Josef Neu et Jona Rushing, « Cesarean Versus Vaginal Delivery: Long-Term Infant Outcomes and the Hygiene Hypothesis », *Clinics in Perinatology* 38, n° 2 (juin 2011): PAGE 321_331, <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.03.008>.
- [9] Illustration Camille Brehin * et al., « Microbiota colonization of the infant gut ».
- [10] AUTHORS :Tanya Yatsunenko et al., « Human gut microbiome viewed across age and geography », *Nature* 486, n° 7402 (1 juin 2012):page 222-227, <https://doi.org/10.1038/nature11053>.
- [11] AUTHORS: Agans, R. et al. Distal:" gut microbiota of adolescent children is different from that of adults: Gut microbiota of adolescents differs from that of adults". *FEMS Microbiol. Ecol.* 77, page404– 412 (2011). », s. d.
- [12] Illustration Yatsunenko et al., review « Human gut microbiome viewed across age and geography ».
- [13] Authors: Schiffrin EJ, Marteau P, Brassart D." Intestinal Microbiota in Health and Disease: Modern Concepts. CRC Press; 2014. », *Schiffrin EJ, Marteau P, Brassart D. Intestinal Microbiota in Health and Disease: Modern Concepts. CRC Press; 2014.*
- [14] Authors :Antoine Bruneau et al., « Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogènèse et le traitement du cancer colorectal ? », *Bulletin du Cancer* 105, n° 1 (janvier 2018): page70-80, <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.025>.

- [15] « Maistre SD. Influence de la fermentation intestinale sur le risque d'accident de désaturation. GH ' n.d.:171. », *Maistre SD. Influence de la fermentation intestinale sur le risque d'accident de désaturation. GH ' n.d.:171.*, s. d.
- [16] Author : Olivier Goulet, « Le microbiote intestinal et sa modulation », 2019,page 4.
- [17] « Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832007894243>. », *Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né*.
- [18] Authors: Stark PL, Lee A." The Microbial Ecology of the Large Bowel of Breastfed and Formula-fed Infants During the First Year of Life". *Journal of Medical Microbiology* 1982;page15-189 R203. ».
- [19] Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674901971349>. ».
- [20] Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns | PNAS n.d. <https://www.pnas.org/content/107/26/11971.abstract> ».
- [21] Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly | Nature n.d. <https://www.nature.com/articles/nature11319>. », s. d.

- [22] Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508514001498>.
- [23] Authors: Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA." Human milk glycobioime and its impact on the infant gastrointestinal microbiota". PNAS 2011;108:4653-4658. doi:10.1073/pnas.1000083107.
- [24] "Résistance aux antibiotiques n.d. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance-aux-antibiotiques>. "
- [25] Author :Jean-Ralph Zahar, « Antibiotiques et microbiotes », s. d., page36.
- [26] Author : Dr C Bobin-Dubigeon, « Microbiote et cancer du sein », s. d.,page 31.
- [27] Author : Jean-Michel Lecerf, " Le rôle du microbiote en santé humaine ", *Actualités Pharmaceutiques* 60, n° 607 (juin 2021): S8-11, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.04.003>.
- [28] Authors: Beaugerie L, Sokol H." Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif". Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
- [29] Authors: Landman C, Quévrain E." Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne* 2016;page37-41".

- [30] " Masson E. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/267535/activitesmetaboliques-du-microbiote-intestinal-hu>".
- [31] Author Marie BIGACHE LARRIEU, « thèse Intérêt d'un rétablissement systématique précoce de la flore intestinale chez les nouveau-nés nés par césarienne. Un enjeu thérapeutique.», 2019page, 85.
- [32] Authors: LeBlanc, J. G. et al." Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective". Curr. Opin. Biotechnol. 24, page160–168 (2013).
- [33]. « Innate T cell responses in human gut - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532309000050>.
- [34] « Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota | Nature Immunology n.d. <https://www.nature.com/articles/ni.2608?WT>.
- [35] Authors: Hammami R, Fernandez B, Lacroix C, Fliss I. "Anti-infective properties of bacteriocins: an update. Cell Mol Life "Sci 2013;70:29,47,67. ».
- [36] Authors: Corthier G, Dubos F, Raibaud P. "Modulation of cytotoxin production by Clostridium difficile in the intestinal tracts of gnotobiotic mice inoculated with various human intestinal bacteria". Appl Environ Microbiol 1985;49:250,2. », s. d.
- [37] « Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis | American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology n.d.

- [38] « Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent | BMC Biology | Full Text n.d. <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7007-11-61>.
- [39] Authors: Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic Bacteria Direct Expression of an Intestinal Bactericidal Lectin. *Science* 2006;313:1126,30. », s. d.
- [40] « Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice | The ISME Journal n.d. <https://www.nature.com/articles/ismej2015127>. », s. d.
- [41] Author :Gilbert Greub, « Analyse du microbiote dans un laboratoire diagnostic : définitions, applications et aspects qualité », s. d., 9.
- [42] « Impact of 16S rRNA Gene Sequence Analysis for Identification of Bacteria on Clinical Microbiology and Infectious Diseases | Clinical Microbiology Reviews n.d. <https://cmr.asm.org/content/17/4/840.short>. », s. d.
- [43] Author :Patricia Lepage, « Analyses et composition du microbiote intestinal » 20 (2017): 10.
- [44] Authors: Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. "Composition of the early intestinal microbiota: Knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps". *Gut Microbes* 2012;page3.

- [45] Authors: " Diene, S., M., Bertelli, C., Pillonel, T., Schrenzel, J., Greub, G." *Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médicale, Rev Med Suisse*", 2014/450 (Vol.0), p. 2155–2161. URL: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-450/genomique-et-metagenomique-bacteriennes-applications-cliniques-et-importance-medicale> .
- [46] « Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences | Nature Reviews Microbiology n.d. <https://www.nature.com/articles/nrmicro3330>. », s. d.
- [47] « Emerging Technologies for Gut Microbiome Research - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X16300713> . », s. d.
- [48] Authors: Rondon MR, Raffel SJ, Goodman RM, Handelsman J. Toward "functional genomics in bacteria : analysis of gene expression in Escherichia coli from a bacterial artificial chromosome library of Bacillus cereus". *Proc Natl Acad SciUSA* 1999 ; 96 : 6451-5. », s. d.
- [49] Authors: Tyson GW, Chapman J, Hugenholtz P, et al." Community structure and metabolism through reconstruction of microbial genomes from the environment". *Nature* 2004 ; 428 :page 37-43.
- [50] Authors: Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. "Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome" *Science* 2006 ; 312 : 1355-9.
- [51] Authors :Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A " core gut microbiome in obese and lean twins". *Nature* 2009 ; 457 : 480-4. », s. d.

- [52] Authors: Qin J, Li R, Raes J, et al. A "human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing". *Nature* 2010 ; 464 : 59-65 », s. d.
- [53] Authors: Li J, Jia H, Cai X, et al. An "integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome". *Nature biotechnology* 2014 ; 32 : 834-41. 16. Costea PI, Zeller G, Sunagawa S, et.
- [54] Authors: Costea PI, Zeller G, Sunagawa S, et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies. *Nature biotechnology* 2017 ; 35 : 1069-76.
- [55] Authors: Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. "Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013 ; 152 page 39-50.
- [56] Authors :Juste C, Kreil DP, Beauvallet C, et al. " Bacterial protein signals are associated with Crohn's disease" *Gut* 2014.
- [57] Authors :Lee PY, Chin SF, Neoh HM, Jamal R. "Metaproteomic analysis of human gut microbiota : where are we heading? *Journal of biomedical science* 2017 ; page24 - 36.
- [58] Authors: Lagier JC, Armougom F, Million M, et al. Microbial culturomics : " paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clinical microbiology and infection*" : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2012 ; 18 : 1185-93. », s. d.

- [59] Authors : Lagier JC, Khelaifia S, Alou MT, et al." Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics". *Nature microbiology* 2016 ; 1 : 16203..
- [60] « Data source: Globocan 2018 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>) », s. d.
- [61] Dr Edwige Boursstyn et Dr Roger Mislowski, « Embryologie et anatomie du sein », page67.
- [62] *Larsen : Embryologie humaine. Edition de Boeck université de Larrien Sarue minime : 100 Bruxelles. P 428-429.*, s. d.
- [63] Boursstyn et Mislowski, « Embryologie et anatomie du sein » illustration
- [64] BOOK :*Kamina P. : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris; Maloine; 1984; P459; 469; 471-476; 513.*, s. d.
- [65] « Mammary gland development - Macias - 2012 - Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wdev.35>. ».,
- [66] « <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> », s. d.
- [67] Authors : Hélène Sancho-Garnier et Marc Colonna, " Épidémiologie des cancers du sein ", *La Presse Médicale* 48, n° 10 (octobre 2019): 1076-84, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>.

- [68] Authors: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base Lyon, France; 2013. 11(1). », s. d.
- [69] Authors: Pape Touré. Bilan de la prise en charge des cancers du sein chez la femme expériences annales de pathologie. Masson Paris 2003; 23 492 -5. », s. d.
- [70] Authors: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base Lyon, France; 2013. 11(1). »
- [71] « rapport projection incidence mortalite cancer France metropolitaine 2017. », s. d.
- [72] « Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al: Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 n.d.:136. », s. d.
- [73] « rapport survie personnes atteintes cancer France metropolitaine ,2013 tumeurs_solides.», s. d.
- [74] *Precision Molecular Pathology of Breast Cancer | SpringerLink*
<https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4939-2886-6>, s. d.
- [75] *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes as a Biomarker in Breast Cancer | SpringerLink* n.d. <https://link.springer.com/chapter/10.1007>., s. d.

- [76] « Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations | Nature Reviews Cancer n.d. <https://www.nature.com/articles/nrc2054>. », s. d.
- [77] « Recent Oral Contraceptive Use by Formulation and Breast Cancer Risk among Women 20 to 49 Years of Age | Cancer Research n.d. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/15/4078.short>. », s. d.
- [78] « Population Attributable Risk for Breast Cancer: Diet, Nutrition, and Physical Exercise | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic n.d. <https://academic.oup.com/jnci/article/90/5/389/979366>. », s. d.
- [79] « Dietary Fat Intake and Development of Specific Breast Cancer Subtypes | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic n.d. <https://academic.oup.com/jnci/article/106/5/dju068/2607154>. »,.
- [80] « Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort | Breast Cancer Research | n.d. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-017-0908-4>. ».
- [81] *Le cancer du sein* (Paris: Springer Paris, 2007), <https://doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>.
- [82] Author :Dr BENYOUCEF Ahmed et al., « REFERENTIEL CANCER DU SEIN INVASIF »,page 50.
- [83] AUTHOR: SANNI.AA. Classification moléculaire des cancers du sein et aspects pronostics en milieu hospitalier à Cotonou. Thèse Med Cotonou 2017: N° 1960 »,.

- [84] C. Bourgier, S. Heymann, P. Vielh, D. Azria, « Implications radiobiologiques de la classification moléculaire des cancers du sein : présent ou avenir ? », s. d., Volume 16, Issue 1, 2012, Pages 29-33, ISSN 1278-3218, <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.07.247>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321811004525>).
- [85] Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2073885/>. », s. d.
- [86] Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† | Annals of Oncology | Oxford Academic n.d. https://academic.oup.com/annonc/article/26/suppl_5/v8/344805. », s. d.
- [87] Institut National du Cancer (INCa), Ligue Nationale contre le Cancer. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé. 2005. http://www.ecancer.fr/component/docman/doc_download/1341-recommandationsnationalesdanov05.pdf. »,
- [88] «https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf », GUIDE :AFFECTION LONGUE DURÉE Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du sein (Haute Autorité de Santé), www.has-sante.fr et sur www.e-cancer.fr.
- [89] AUTHOR :GABRIEL PAGE, « Etude du microbiote intratumoral et son effet sur la survie à long terme des individus atteints du cancer du sein » (Université de Montréal Faculté de Médecine)

- [90] AUTHORS : Claudia S. Plottel et Martin J. Blaser, : Microbiome and Malignancy - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312811002964>. », s. d.
- [91] « Distribution of β -glucosidase and β -glucuronidase activity and of β -glucuronidase gene gus in human colonic bacteria | FEMS Microbiology Ecology | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/femsec/article/66/3/487/578810>. »
- [92] Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: A study within the EPIC cohort Rinaldi 2006 - International Journal of Cancer Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21730>. »
- [93] Adipocyte-derived Factor as a Modulator of Oxidative Estrogen Metabolism: Implications for Obesity and Estrogen-dependent Breast Cancer n.d. <http://iv.iiarjournals.org/content/25/4/585.short>. ».
- [94] Review Article Evolving Concepts: How Diet and the Intestinal Microbiome Act as Modulators of Breast Malignancy n.d. <http://scholar.googleusercontent.com/scholar>.
- [95] AUTHORS :Rodrigo Bibiloni, Mathieu Membrez, Chieh Jason Chou, « Microbiote intestinale, obésité et diabète » (Centre de Recherche Nestlé, Lausanne, Suisse, s. d.), <https://www.karger.com/Article/Abstract/222314>.
- [96] Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis | Breast Cancer Research <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-016-0794-1>.

- [97] Identification of a Novel Immunogenic HLA-A*0201-Binding Epitope of HER-2/neu with Potent Antitumor Properties | The Journal of Immunology n.d. <http://www.jimmunol.org/content/181/1/146.short>. », s. d.
- [98] Altered protein expression in serum from endometrial hyperplasia and carcinoma patients | Journal of Hematology & Oncology <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8722-4-15>. », s. d.
- [99] Gut bacteria require neutrophils to promote mammary tumorigenesis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496224/>. », s. d.
- [100] Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers | Nature n.d. <https://www.nature.com/articles/nature12506>. », s. d.
- [101] Breast Cancer Risk in Metabolically Healthy but Overweight Postmenopausal Women | Cancer Research <http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/2/270.short>.
- [102] Distribution of β -glucosidase and β -glucuronidase activity and of β -glucuronidase gene gus in human colonic bacteria | FEMS Microbiology Ecology | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/femsec/article/66/3/487/578810>»

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 62

سنة : 2023

الميكروبيوتا وسرطان الثدي: قيمة الواسمات الحيوية في الإدارة التشخيصية والعلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة خولة لخضر

المزداة في 01 يناير 1995 بالدار البيضاء

طبيبة داخلية سابقة بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الميكروبيوتيك؛ سرطان الثدي؛ البيولوجيا الجزيئية؛
16 ثنائية ARNr؛ الثقافة البكتيرية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم

السيد عز الدين ابراهيمي

أستاذ في البيولوجيا الجزيئية

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيدة نعيمة الحافظي

أستاذة في طب الأطفال

رئيس

مشرف

عضو

عضوة