

Le microbiote intestinal abrite une abondance de bactéries, visibles au microscope électronique, ici dans un échantillon de matière fécale humaine.

## limiter les effets secondaires des radiothérapies de cancers pelviens ?

### [CONTEXTE]

La radiothérapie est l'un des traitements anticancéreux incontournables. En France, 214 000 patients en ont bénéficié en 2021. Or, si la tumeur est située dans la zone pelvienne, environ 90 % des patients souffrent de désordres fonctionnels digestifs dans les trois premiers mois, voire de symptômes plus graves longtemps après le traitement. Dénommée PRD (Pelvic Radiation Disease), cette maladie nouvellement reconnue est encore peu décrite et mal prise en charge malgré sa fréquence.

Des études cliniques et expérimentales explorent l'implication du microbiote intestinal dans la PRD (Pelvic Radiation Disease), maladie consécutive à la radiothérapie des cancers pelviens, pour ralentir voire éviter le développement des symptômes. Afin de rétablir ou maintenir le bon fonctionnement de cet écosystème microbien complexe, il faut faire un bilan de son état avant et après la radiothérapie et percer ses mécanismes d'action. Bien se nourrir pourrait être la clé pour atténuer les symptômes.

Environ 30 % des cancers diagnostiqués dans le monde concernent la zone pelvienne, partie basse du ventre, comme les cancers colorectaux, de la prostate, de l'utérus, des ovaires ou de la vessie. En France, pour environ 60 000 patients atteints de ces cancers chaque année, le traitement proposé consiste à irradier la tumeur par des rayonnements ionisants. Mais malgré les progrès constants des techniques d'irradiation, les tissus et les organes sains alentours sont en général affectés et la plupart des patients ressentent des effets secondaires.

Des douleurs abdominales importantes sont souvent évoquées, parfois dès la radiothérapie, ainsi qu'une altération du fonctionnement de l'intestin caractérisée par l'alternance de diarrhées et de constipations, et de saignements dus à l'inflammation des tissus. Cela peut conduire les médecins à adapter voire interrompre le traitement par radiothérapie. Outre ces symptômes, qui en général disparaissent au bout de trois à six mois, des séquelles plus graves sont signalées dans 5 à 20 % des cas, parfois jusqu'à vingt ans après le traitement : des ulcérations de la muqueuse colique, des fistules (organes fusionnés) ou des occlusions intestinales.

En 2010, Jervoise Andreyev, un gastroentérologue de l'hôpital Royal Marsden de Londres, a fait le lien entre ces différents symptômes qu'il a attribués à des effets secondaires des rayonnements ionisants sur les tissus sains. Ils sont désormais considérés comme une maladie à part entière : la PRD, pour Pelvic Radiation Disease. Le nombre exact de personnes atteintes est difficile à déterminer. Supérieur pense-t-on au nombre

d'individus souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique qui représentent plus de 300 000 cas en France).

### Miser sur le microbiote

On considère aujourd'hui que la flore intestinale, ou microbiote, joue un rôle clé dans les MICI. Cet écosystème localisé dans le tube digestif et majoritairement dans le côlon est extrêmement complexe. Il héberge environ  $10^{14}$  microorganismes, dont plus de 2000 espèces de bactéries, des champignons, des virus. Le microbiote est en symbiose avec le corps humain : pour se nourrir, ses bactéries transforment les éléments nutritifs non digérés par le côlon en métabolites comme le butyrate, une source d'énergie essentielle pour les cellules épithéliales de l'intestin—l'épithélium est la couche de cellules qui le tapisse à l'intérieur. Il maintient la muqueuse intestinale (la « barrière épithéliale ») en bonne santé, capable d'absorber des nutriments et de faire barrière à des substances ou microorganismes pathogènes. Enfin, il soutient le système immunitaire en produisant une inflammation pour détruire les agents pathogènes.

Parmi les nombreuses approches déployées sur la PRD, depuis la fin des années 2000, des études cliniques explorent l'implication du microbiote, plus précisément ses modifications après radiothérapie pelvienne. En 2014, sur la base d'une revue des articles publiés, l'équipe de Jervoise Andreyev a suggéré qu'il existait un lien entre la toxicité digestive radio-induite, autrement

dit la sévérité des symptômes de PRD, et l'importance des modifications du microbiote intestinal en matière de diversité et de composition bactérienne. D'où l'idée de thérapies basées sur le microbiote lui-même. Ces hypothèses ont ensuite été étayées par le biais d'études expérimentales sur des souris : certaines bactéries favorisent bel et bien la radio-résistance et augmentent l'efficacité des traitements antitumoraux.

### Corriger une perte de symbiose

Restait à comprendre comment certaines bactéries du microbiote digestif protègent le tissu sain de l'irradiation, atténuent la maladie voire la soignent. Il « suffirait » alors de veiller à les protéger, d'orienter leurs fonctions, ou encore de tenter de les réintroduire pour maintenir une symbiose « saine » malgré l'irradiation, voire renforcer leurs fonctions protectrices. Pour cela, l'IRSN mène des recherches, en collaboration avec des experts en microbiologie de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae) sur le microbiome intestinal (via ses filiales MetaGenoPolis, Micalis et CriBioM).

« Dans le but d'assurer le bien-être du patient pendant et après le traitement par radiothérapie, nous explorons des stratégies thérapeutiques préventives et curatives, notamment grâce à l'alimentation, précise Alexandra Sémont, chercheuse à l'IRSN. Et pourquoi pas, à plus long terme, par le transfert d'un microbiote fécal (TMF) sain vers un patient souffrant de PRD. » Car même si cette solution, proposée dès 1958 pour soigner des patients atteints de colites pseudomembraneuses, est testée chez l'homme depuis 2015 pour les MICI, les résultats cliniques sont limités. La seule indication thérapeutique, validée en 2013, concerne l'infection récidivante au *Clostridium difficile* une bactérie pathogène opportuniste. « Seuls deux études de cas et un article évoquent spécifiquement la PRD, poursuit-elle. Les résultats, encourageants, ne portent que sur sept patients, sans contrôle placebo. D'où l'importance de poursuivre les recherches car on manque encore terriblement de connaissances sur les bactéries intestinales bénéfiques et leurs modes d'action. »

Rétablir une symbiose saine suppose d'identifier les modifications du microbiote intestinal dans le temps après une irradiation, autrement dit savoir à quel point ses fonctions sont altérées. Pour cela, des techniques d'analyse récentes comme le « shotgun » ou le « séquençage ARN sur cellule unique » permettent respectivement un séquençage total des bactéries du microbiote et des informations sur l'hétérogénéité de la réponse au sein de populations cellulaires ciblées d'un organe. Un véritable défi en matière d'analyse de données. Avec son équipe, Alexandra Sémont mène des recherches précliniques sur des modèles animaux en reproduisant les procédures cliniques. Et cela plus spécifiquement sur la zone colorectale. Une doctorante, Mallia Geiger, a effectué avec l'aide de MetaGenoPolis l'analyse de l'ADN du microbiote intestinal et de ses fonctionnalités par shotgun. « Elle a ainsi montré que les voies métaboliques de certains acides aminés comme le glutamate, l'arginine ou la proline, sont altérées après

irradiation au sein d'un groupe spécifique de bactéries dont certaines sont aussi productrices du butyrate, explique Alexandra Sémont. Et que cet effet est corrélé à la sévérité des dommages du côlon. Des études fonctionnelles sont néanmoins nécessaires afin d'établir clairement ce lien et d'identifier des stratégies thérapeutiques efficaces à effet préventif (cf. encadré) voire, même si c'est plus compliqué, à effet curatif. À terme, nous espérons proposer soit un cocktail de bactéries, soit des bactéries génétiquement modifiées pour produire ces métabolites d'intérêt, soit directement les métabolites bactériens (post-biotiques). »

### Changer d'alimentation

Une autre idée consiste à empêcher ou à limiter les modifications fonctionnelles des bactéries d'intérêt grâce à un régime alimentaire spécifique riche en fibres. « Un autre doctorant, Calixte Cottineau, explore cette voie en comparant l'impact d'un régime dit méditerranéen à celui d'un régime hyper gras, sucré et protéiné », annonce la chercheuse. On sait que le premier limite les processus inflammatoires et augmente la diversité du microbiote alors que le second produit l'effet l'inverse. Une chose est sûre : on comprend mieux avec ces résultats pourquoi la présence et la sévérité des effets secondaires liés à la radiothérapie pelvienne dépendent de chaque patient. Le microbiote pourrait être une signature individuelle de la réponse aux traitements en matière de radiotoxicité, mais également, comme le suggèrent d'autres équipes, quant à l'efficacité sur le contrôle tumoral. À terme, une analyse préalable de l'état du microbiote de chaque patient pourrait ouvrir la voie à des traitements préventifs comme une modification de son alimentation ou la prise de post-biotiques par exemple. ■

### RÉFÉRENCES

- Thèses Alexia Lapière et Mallia Geiger.
- A. Lapière et al., 2020, *Gut Microbes*.
- R. Martín et al., 2023, *FEMS Microbiology Reviews*.

### LE POUVOIR PROTECTEUR D'UN PROBIOTIQUE

Les recherches expérimentales et cliniques sur les MICI renforcent l'idée de l'utilisation de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, qui représente 5 à 15 % de notre microbiote, comme une biothérapie prometteuse. Qu'en est-il pour ceux atteints de PRD ? En analysant la littérature, une doctorante de l'IRSN, Alexia Lapière, a constaté que leur abondance diminue dans cette pathologie comme dans les MICI. Elle a également vérifié sur des rats que l'administrer de façon préventive réduit, au moins à court terme, la toxicité induite par l'irradiation : la bactérie préserve l'intégrité du côlon en renforçant sa barrière épithéliale. Comment ? Elle stimule et protège les cellules souches du tissu, favorisant ainsi l'autorenouvellement de l'épithélium, et limite l'ulcération. Cette bactérie atténuée également la perméabilité de la barrière et ajuste la réponse inflammatoire. C'est donc un bon candidat probiotique de « nouvelle génération » - la bactérie étant déjà présente dans notre flore intestinale. La pérennité de cet effet à long terme et l'innocuité du traitement restent à vérifier tout comme son usage, compliqué du fait du caractère anaérobie de la bactérie. S'inspirer de ses mécanismes d'action ouvre néanmoins des pistes intéressantes.

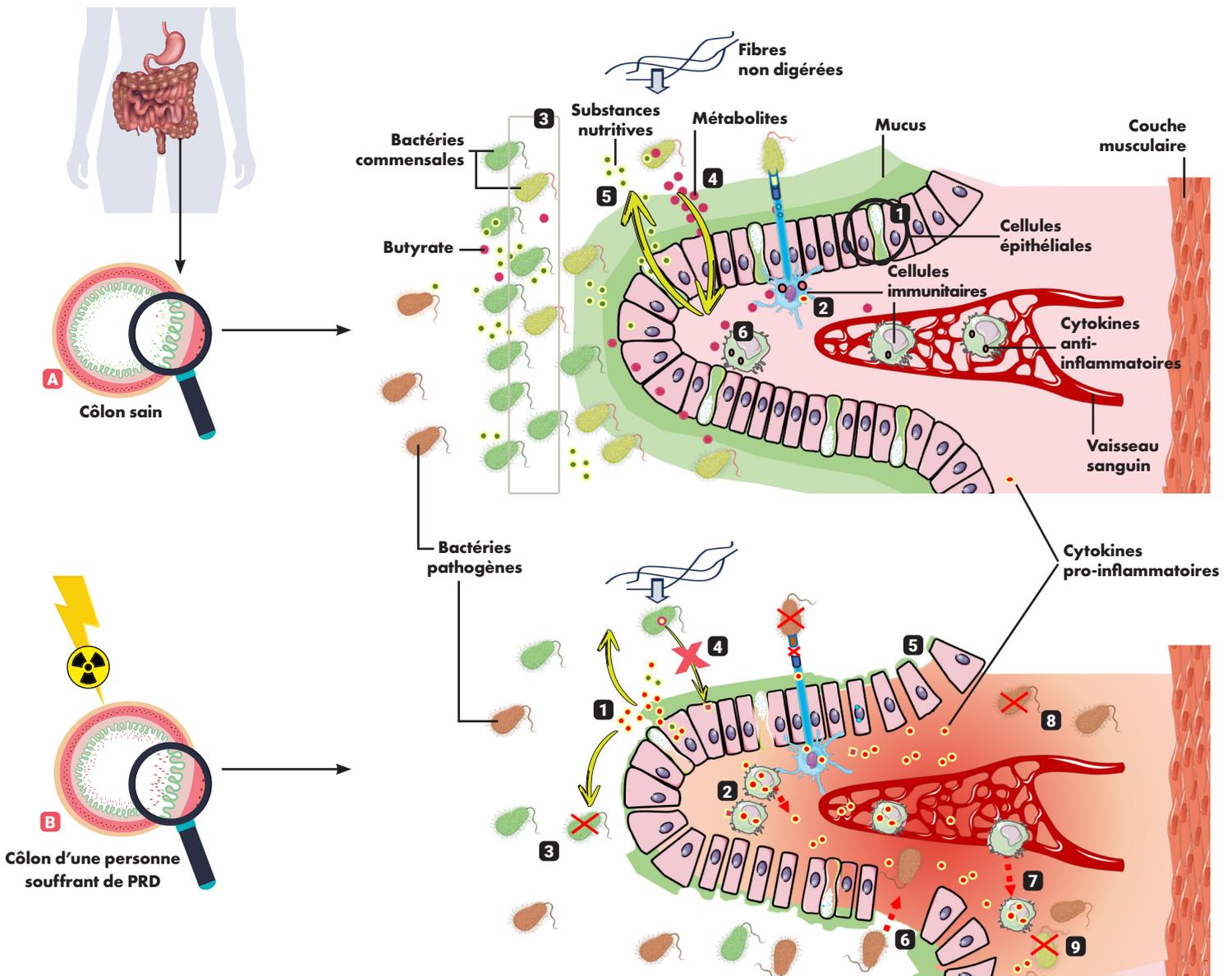
## LE RÔLE DU MICROBIOTE

L'épithélium colique joue un rôle fonctionnel clé dans l'absorption des nutriments ingérés, des électrolytes et de l'eau tout en protégeant l'organisme d'une pénétration d'agents pathogènes. Le microbiote intestinal est un écosystème complexe résidant à proximité de cet épithélium. En son sein, l'équilibre entre bactéries commensales, bénéfiques pour l'organisme, et celles décrites comme pathogènes lors d'une infection est primordial. Lorsque l'équilibre est « sain » les bactéries sont tolérées par le système immunitaire, elles vivent en symbiose avec l'hôte. Lorsque cet équilibre est perturbé par un stress, ici le cancer et la radiothérapie, la symbiose est altérée. On parle de « dysbiose » lorsque cet état perturbé devient chronique et irréversible, risquant d'entraîner d'autres pathologies. Explorons les mécanismes en jeu avec l'exemple du métabolisme du butyrate.

### D'un cercle vertueux, la symbiose...

Dans un côlon sain, cellules et bactéries vivent en symbiose (A). Les cellules épithéliales (1), tapissées de mucus, constituent la première barrière à la pénétration d'agents infectieux dans l'organisme, notamment de bactéries pathogènes. Une grande diversité de bactéries commensales, tolérées par le système immunitaire (2), forment une seconde barrière naturelle (3) : elles profitent

des fibres non digérées qu'elles dégradent sous forme de métabolites, ici du butyrate (4). Cette source d'énergie est bénéfique aussi aux cellules épithéliales, qui, en retour, libèrent une variété de substances nutritives, dont des mucines pour constituer un mucus protecteur (5). Le butyrate module également la réponse inflammatoire via les cellules immunitaires qui réduisent leur production de cytokines pro-inflammatoires et augmentent celle des anti-inflammatoires (6).



### ... à un cercle vicieux, la dysbiose.

Le côlon d'une personne atteinte d'un cancer pelvien héberge parfois moins de bactéries commensales et leur fonctionnalité peut être dégradée (B). De plus, la radiothérapie pelvienne altère les cellules épithéliales qui produisent alors des cytokines pro-inflammatoires, des substances antibactériennes et des radicaux libres au détriment des substances nutritives (1). Les cellules immunitaires s'orientent elles-aussi vers la production de cytokines pro-inflammatoires (2). Dans cet environnement

défavorable, les bactéries commensales deviennent moins abondantes et moins diversifiées (3). Dès lors, elles produiraient moins de métabolites (4) protégeant moins les cellules épithéliales qui, à leur tour, sécrèteraient moins de mucus. Résultat : une barrière épithéliale rompue (5) et des bactéries risquant de pénétrer dans l'organisme (6). Face à cela, les cellules immunitaires de l'épithélium s'activent voire se multiplient, d'autres arrivent en renfort par voie sanguine (7), le système immunitaire s'emballé pour détruire les bactéries pathogènes (8) mais aussi commensales (9).