



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCEEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

*Laboratoire de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire, au biomédical et à
l'environnement
« LAMAABE »*

MEMOIRE

Présenté par

BOUSALAA Nassima Souhila

MEDJAHDAOUI Faiza

En vue de l'obtention du
Diplôme de MASTER
En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Contribution à l'étude de l'impact du sécrétome
d'*Escherichia coli* sur le cancer colorectal

Soutenu le 08/10/2020 devant le jury composé de :

| | | | |
|--------------|-----------------|------------|------------------------|
| Présidente | Mme Hassaine.H | Professeur | Université de TLEMCEEN |
| Encadreur | Mr. Rebiahi S.A | MCB | Université de TLEMCEEN |
| Examinatrice | Mme Boublenza.L | MCA | Université de TLEMCEEN |

Année universitaire 2019/2020

Dédicaces

Grace a Dieu le tout puissant, j'ai pu accomplir ce modeste travail que je dédie :

A Mes chers parents

Qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, encouragement, patience et tendresse, Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect et amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A Mes chères sœurs, et beaux frères

« Fadia, Imene, Sanaa, Imad, Mohammed, Zaki »

Qui ont toujours été à mes côtés, Merci pour votre amour et soutien,

A Mes nièces adorées « Djinen et Selma » et Mon adorable neveu « Mayar »

A Mes chers Oncles et tentes et mon grand père

« Anoir, Choukri, Dalila et Zoubida »

Merci pour votre amour et soutien

A « Selim »

Merci pour ta patience, ton soutien, ton encouragement et ton amour

Merci pour ta présence

« Ikram »

Merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble, pour ton encouragement, et ton soutien

A Mon Binôme « Faiza »

Merci pour ta patience, ton soutien et ta tolérance.

A tout mes enseignants

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Et enfin

A tout (es) ceux (celles) qui aiment me voir réussir

Nassima

Dédicaces

C'est avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie mon travail

À mon très cher père

J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personnalité et de ta bonté.

Tu es pour moi l'exemple de la réussite.

*Puisse ce travail symbolise les fruits de tes longues années de sacrifices
consenties pour mes études et mon éducation.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et
longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te
dois et faire en sorte que jamais je ne te déçoive.*

À ma très chère mère

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle.

Ta noblesse et ta bonté sont sans limites.

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es
imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve
ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse
te combler à mon amour.*

À mes chères sœurs « Amel et Nadjet »

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.

***À tous mes oncles, tantes, cousins et cousines chacun en son nom, sans que j'oublie mes
grandes mère***

À mon binôme Nassima

Pour son support continu, soutien, encouragement.

À mes très chères amies

Tout en vous souhaitant longue vie pleine de bonheur, de réussite et de prospérité.

À toute la promotion du Master BMC 2019/2020.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Faiza

Remerciement

En premier, On remercie le Dieu le tout puissant de nous avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de nous avoir donné force, courage, et patience pour accomplir ce travail.

*On tient à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre encadreur **Mr REBIAHI Sid Ahmed, Maître de conférences « A »**, Pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité, sa patience et son amour du travail qui nous ont conquis.*

A Mme HASSAINE Hafida

Vous nous faites honneur de présider notre soutenance

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements

et l'expression de notre profond respect

A Mme BOUBLENZIA Lamia

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail

On tient à vous exprimer nos remerciements les plus sincères

المساهمة في دراسة تأثير إفرازات *Escherichia coli* على سرطان القولون والمستقيم

ملخص

سرطان القولون والمستقيم هو مرض متعدد العوامل يعتمد على العوامل البيئية والوراثية التي تشكل مشكلة حقيقية في الصحة العامة. من المحتمل أن تشارك الجراثيم المعوية في تطور سرطان القولون والمستقيم بآليات مختلفة. لقد أظهرنا من خلال هذا البحث وجود صلة بين الإفرازات البكتيرية وسرطان القولون والمستقيم ، والتي أثبتتها الدراسات التي أظهرت أنه من بين هذه البكتيريا، *Escherichia coli* لديها القدرة على تخليق سم جيني يسمى كوليباكتين الذي يمكن أن يدمر الحمض النووي وهو عامل رئيسي في تطور سرطانات القولون والمستقيم.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون و المستقيم، الإفرازات البكتيرية، *Escherichia coli*، الجراثيم المعوية، كوليباكتين، الحمض النووي

Contribution to the study of the impact of *Escherichia coli* secretome on colorectal cancer

Abstract

Colorectal cancer is a multifactorial disease dependent on environmental and genetic factors which constitutes a real problem in public health. The intestinal microbiota is potentially involved in the development of colorectal carcinoma by different mechanisms. We have shown through this research the existence of a link between the bacterial secretome and colorectal cancer, proven by studies which have shown that among these bacteria of the microbiota *Escherichia coli* has the capacity to synthesize a genotoxin called colibactin which can damage DNA and is a major factor in the development of colorectal cancers.

Keywords : Colorectal cancer, secretome, *Escherichia coli*, intestinal microbiota, colibactin, DNA

Contribution a l'étude de l'impact du sécrétome d'*Escherichia coli* sur le cancer colorectal

Résumé

Le cancer colorectal est une maladie multifactorielle sous la dépendance de facteurs environnementaux et génétiques qui constitue un réel problème dans la santé publique. Le microbiote intestinal est potentiellement impliqué dans le développement du carcinome colorectal par différents mécanismes. Nous avons montré à travers cette recherche l'existence de lien entre le sécrétome bactérien et le cancer colorectal, prouvé par des études qui ont mis en évidence que parmi ces bactéries du microbiote *l'Escherichia coli* a la capacité de synthétiser une génotoxine appelée la colibactine qui peut endommager l'ADN et constitue un facteur majeur du développement de cancers colorectaux.

Mots clés : cancer colorectal, sécrétome, *Escherichia coli*, microbiote intestinal, colibactine, ADN

Table de matière

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Synthèse bibliographique

| | |
|--|----------|
| Chapitre « I » : Le cancer colorectal..... | 1 |
| 1- Généralité..... | 1 |
| 2- Biologie moléculaire..... | 1 |
| 3- Facteurs de risques de CCR..... | 1 |
| 4- Les symptômes du CCR | 2 |
| 5- Les stades du CCR..... | 2 |
| 6- Les différents groupes du CCR..... | 2 |
| 7- La carcinogénèse du CCR..... | 3 |
| 8- L'épidémiologie..... | 4 |
| Chapitre « II » : <i>Escherichia coli</i> (<i>E.coli</i>) | 5 |
| 1- La flore intestinale..... | 5 |
| 2- <i>Escherichia coli</i> | 6 |
| 2-1- Historique..... | 6 |
| 2-2- Description..... | 6 |
| 2-3- Taxonomie..... | 7 |
| 2-4- Identification..... | 7 |
| 2-4-1 Caractères morphologiques..... | 7 |
| 2-4-2 Caractères biochimiques..... | 8 |
| 2-4-3 Caractères moléculaires | 8 |
| 2-5- La pathogénicité des <i>E.coli</i> | 9 |

| | |
|--|-----------|
| Chapitre « III » : L'impact de <i>E. coli</i> sur cancer colorectal..... | 10 |
| 1- Fréquence d'isolement d' <i>E.coli</i> dans l'étiologie de cancer colorectal..... | 10 |
| 2- L'impact d' <i>E.coli</i> sur le cancer colorectal..... | 10 |
| 3- La colibactine..... | 11 |
| 3-1 Généralités..... | 11 |
| 3-2 Structure..... | 12 |
| 3-3 Biosynthèse..... | 12 |
| 3-4 Mode d'action..... | 13 |
| 3-5 Effet génotoxique..... | 14 |
| 3-6 Effet sur le développement tumoral..... | 16 |

Conclusion

Références bibliographiques

Résumé

Liste des figures

| | |
|--|-----------|
| Figure 1 : Progression du CCR | 3 |
| Figure 2 : Répartition des bactéries du microbiote intestinal dans le tractus gastro-intestinal..... | 5 |
| Figure 3 : cycle de vie d' <i>E. coli</i> | 6 |
| Figure 4 : Micrographie électronique a balayage de la souche <i>E.coli</i> DSM 30083 ^T | 8 |
| Figure 5 : Illustration de la coloration Gram négatif d' <i>E. coli</i> . Au microscope, <i>E. coli</i> apparaît comme un organisme en forme de bâtonnet de couleur rose ou rouge | 9 |
| Figure 6 : Organisation de l'îlot génomique <i>pks</i> | 12 |
| Figure 7 : Réponse cellulaire aux cassures double brin de l'ADN induites par la colibactine..... | 14 |
| Figure 8 : Induction des cassures double brins de l'ADN après infection par <i>E.coli</i> produisant la colibactine..... | 15 |
| Figure 9 : Effet génotoxique de la colibactine in vitro dans un modèle d'anse ligaturée de colon..... | 15 |

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractères biochimiques d'*E.coli*.....**8**

Tableau 2 : Les enzymes impliquées dans la biosynthèse de la colibactine**12**

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATM : Ataxia telangiectasia mutated

CCR : Cancer colorectal

Cdc25c : Cycline-dependent kinase phosphatase C

CIMP: CpG island methylator phenotype

CIN: Chromosome instability

Cib : Colibactine

CNF: Cytotoxic necrotizing factor.

E.coli : *Escherichia coli*

LOH: Loss of heterozygosity

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MIN : Multiple intestinal neoplasia

MSI : Microsatellite instability

NRPS : Peptides synthases non-ribosomiques

PAF : Polypose adénomateuse familiale

PCR : Polymerase chaine réaction

PKS: Polykétides synthases



Introduction

Introduction

Le maintien de l'intégrité du génome est un processus vital afin d'assurer le renouvellement et la viabilité cellulaires (**Ciccia et Elledge, 2010**). Les modifications chimiques d'une base et les cassures d'un ou des deux brins de l'ADN sont à l'origine d'un défaut de la réplication de l'ADN ou d'un agent génotoxique externe (chimiothérapie, UV, virus, bactérie, etc...) (**Lemercier, 2014**).

Le cancer colorectal (CCR) est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes et le troisième chez les hommes dans le monde (**Tariq et Ghias, 2016**), il résulte de l'accumulation progressive de multiples aberrations génétiques et épigénétiques au sein des cellules (**Nguyen et Duong, 2018**).

Chaque individu possède au sein de son microbiote plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes (**Bruneau et al., 2018**), des études récentes montrent que le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle très important dans la carcinogenèse colorectale, et que des bactéries commensales du microbiote peuvent causer des tumeurs, tels que *E.coli*, qui est une des bactéries de la flore du colon et qui a la capacité de synthétiser une génotoxine appelée la colibactine (**Petit et al., 2013**).

Ainsi l'objectif de ce travail est d'étudier le lien entre le sécrétome des souches *E.coli* et le cancer colorectal.

Chapitre « I » : Le cancer colorectal

1- Généralités :

Le cancer colorectal (CCR) se forme dans le colon ou la dernière partie du gros intestin le rectum.

Le cancer colorectal apparait le plus souvent après l'âge de 60 ans, c'est l'un des problèmes le plus important de santé dans les pays développés avec un taux élevé de vieil âge, d'où il occupe le second rang des affections maligne (**Belhamidi *et al.*, 2018**).

Avant son évolution en cancer, le CCR se développe à partir des cellules de la paroi interne du colon, qui provient d'un polype bénin qui est un adénome préexistant (**Picard-Croguennec, 2018**).

Au début, et dans 20% des cas le CCR est asymptomatique détecté au stade métastatique. La détection et le traitement précoce de CCR permettent d'abaisser le risque de mortalité (**Pietge *et al.*, 2017**).

2- Biologie moléculaire :

Les études récentes de la biologie moléculaire ont montrées que le CCR est une maladie de l'ADN qui conduit à une prolifération cellulaire incontrôlée en rapport avec l'accumulation d'altérations génétiques constitutionnelles et le plus souvent somatiques qui confèrent à la cellule atteinte des propriétés de survie, d'adhérence et de migration (**Nowell, 1976**).

Les gènes altérés dans cette tumeur sont des gènes intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire, l'adhérence inter-cellulaire, l'angiogenèse, l'apoptose et aussi dans la réparation des lésions (**Chung *et al.*, 1995**).

3- Facteurs de risques du CCR : (Svrcek *et al.*, 2011)

- **Les habitudes de vie :** tels que l'alimentation trop riche en graisse animale, viande rouge et pauvre en fibres, le Tabac, l'alcool ainsi que la sédentarité et le surpoids.
- **L'âge :** le CCR peut apparaitre à partir de la cinquantaine et rarement avant 40 ans. Entre 40 e 70 ans l'incidence des cancers coliques doubles tous les 10 ans.
- **L'hérédité :** chez des sujets ayant des antécédents familiaux atteints de cancer colorectal.

- **Maladie familiale** : concerne des sujets appartenant à une famille atteinte d'une polypose adénomateuse familiale (PAF) cancer à transmission héréditaire ou cancer héréditaire sans polypose ; Syndrome de Lynch.

4- Les symptômes du CCR : (Faivre *et al.*, 2009)

- Apparition récente de trouble du transit intestinal (constipation, diarrhée prolongés, sensation d'évacuation incomplète etc...)
- Douleurs abdominales (ballonnement, crampes...)
- Malaena, rectorragie, anémie ferriprive, altération de l'état général.
- Perte de poids et d'appétit et inexplicée.

5- Les stades du CCR :

Afin de trouver le traitement le plus adapté du CCR, il est important de savoir jusqu'où la tumeur s'est propagée. Pour ce faire, on distingue plusieurs stades : (Esch *et al.*, 2012)

- **Stade 0** : la tumeur touche uniquement la couche muqueuse de la paroi intestinale.
- **Stade 1** : la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, sans métastase ganglionnaire.
- **Stade 2** : la tumeur a traversé la paroi et a envahi les organes avoisinants sans avoir touché d'autres organes.
- **Stade 3** : la tumeur a atteint les ganglions avoisinants, mais sans atteindre les organes éloignés.
- **Stade 4** : la tumeur correspond à une évolution métastatique et s'est propagée à des endroits éloignés, généralement le foie ou les poumons.

6- Les différents groupes du CCR :

Le CCR est le résultat de plusieurs altérations successives qui altèrent certains oncogènes, suppresseurs de tumeur ou gène de stabilité de l'ADN (Olivier *et al.*, 2011).

Selon les deux mécanismes moléculaires différents d'instabilité du CCR : instabilité chromosomique et instabilité génétique (Lièvre et Laurent-Puig, 2005). Trois groupes de CCR ont été définis :

- Les cancers LOH (loss of heterozygosity) ou CIN (chromosome instability), qui présentent une instabilité chromosomique conduisant à des pertes d'hétérozygotie.
- Les cancers MSI (microsatellite instability) ou MIN (microsatellite instability) qui présentent une instabilité génétique conduisant une instabilité au niveau des microsatellites, séquences répétées en tandem.
- Les cancers CIMP (CpG island methylator phenotype), décrit comme biomarqueur de pronostique. (Toyota *et al.*, 1999).

7- La carcinogenèse du CCR :

Le CCR est un modèle de carcinogenèse multi-étape, il se caractérise par l'apparition successive d'altération génétique qui sont responsables de la formation de cellule cancéreuse à partir d'une cellule épithéliale colique normale, selon la séquence adénome avec dysplasie, carcinome in situ, carcinome infiltrant (Fearon *et al.*, 1990).

La carcinogenèse colorectale se fait à partir d'un épithélium sain vers l'adénome puis au cancer ce processus peut mettre entre 10 à 20 ans avant d'aboutir à un cancer véritable (figure 1) (Olivier *et al.*, 2011).

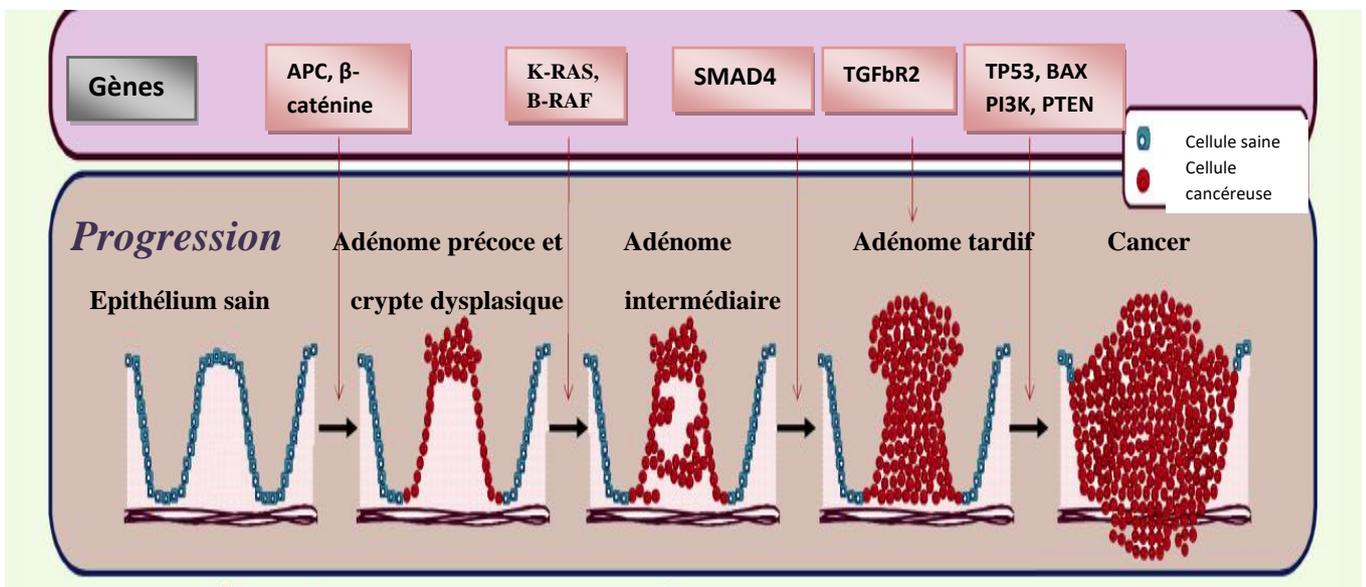


Figure 1 : Progression du CCR (Olivier *et al.*, 2011).

8- L'épidémiologie :

Dans le monde, le cancer colorectal est classé parmi les cancers les plus fréquents (3^{ème} rang après le cancer du sein et celui de la prostate). Il représente 9,4% de tous les cas de cancer chez les hommes et 10,1% chez les femmes (**Boyle et Langman, 2000**) ; (**Belhamidi et al., 2018**). Son incidence serait plus élevée dans les pays occidentaux que dans les pays en voie de développement (**Böchler et al., 2005**).

En Algérie, les cancers colorectaux sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes, surclassant le cancer de l'estomac, et comptent parmi les cancers les plus fréquents, occupant ainsi la troisième place de l'ensemble des cancers. Son incidence demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation (**Abderrahmane et al., 2015**).

En 2005, en France, ont été diagnostiqués 37413 nouveaux cas de cancers colorectaux. Son incidence est restée stable depuis 1980, malgré un passage des cancers du côlon gauche aux cancers du côlon droit, les sujets à risque moyen sont ceux des deux sexes, âgés de plus de 50 ans (**Bouvier et Lepage 2008**). Tous stades confondus, la survie à 5ans est de 43% chez l'homme et de 46% chez la femme.

Chapitre « II » : *Escherichia coli* (*E.coli*)

1- La flore intestinale :

Flore intestinale ou microbiote intestinal est un écosystème comprenant : « archées, bactéries, champignons » qui colonisent le tube digestif de la naissance à l'âge de 2 ans. Il est composé de 10^4 micro-organismes propre à chaque individu (Landman et Quévrain, 2015).

Parmi ces bactéries *E.coli*, est un commensal du tube digestif, il représente la plus grande partie de flore bactérienne aérobie de l'intestin (10^8 germes par gramme de selles) (Kaze Edmond, 2018).

Au long du tractus digestif, ces micro-organismes sont repartis suivant un gradient de concentration, la densité est maximale au sein du colon, elle est 100 fois plus importante a ce niveau. (Figure 2) (Bruneau *et al.*, 2018).

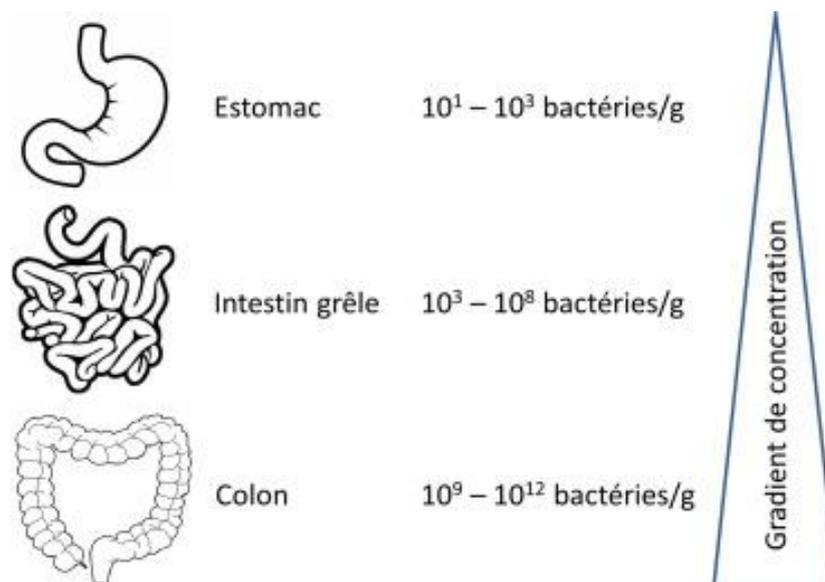


Figure 2 : Répartition des bactéries du microbiote intestinal dans le tractus gastro-intestinal (Bruneau *et al.*, 2018).

Le microbiome est l'ensemble des gènes du microbiote, il représente environ 100 à 150 fois le génome humain, les progrès en biologie moléculaire, le séquençage du gène qui code pour l'ARN du ribosome bactérien (sous-unité 16S) en particulier, on permis l'étude de la composition du microbiote intestinal. (Lyra *et al.*, 2012).

Différents mécanismes propre à chaque bactérie sont impliqués dans la carcinogénèse colorectale, qui met en jeu des toxines bactériennes qui sont impliquées dans l'activation des voies de signalisation intracellulaire impliquées dans l'angiogenèse et la prolifération cellulaire (Bruneau *et al.*, 2018).

2- *Escherichia coli* :

2-1- Historique :

En 1885, le médecin allemand Theodor Escherich (1857-1911) a publié ces travaux sur un court bâtonnet à gram négatif à extrémités arrondies, présent dans les matières fécales et l'intestin d'enfants et qui a été dénommé le genre *Escherichia*, et en 1958 a été renommée officiellement, *Escherichia Coli* (Mainil, 2003).

2-2- Description :

Les souches *Escherichia Coli* se trouvent chez les animaux à sang chaud et les humains précisément dans le tractus gastro-intestinal et qui jouent le rôle de bactéries commensales (habitat primaire) (figure3) (Hubert, 2013).

L'habitat secondaire d'*Escherichia coli* est les eaux environnementales par le biais des effluents tel que les eaux usées et l'environnement à travers les fèces. (figure 3) (Smati *et al.*, 2015).

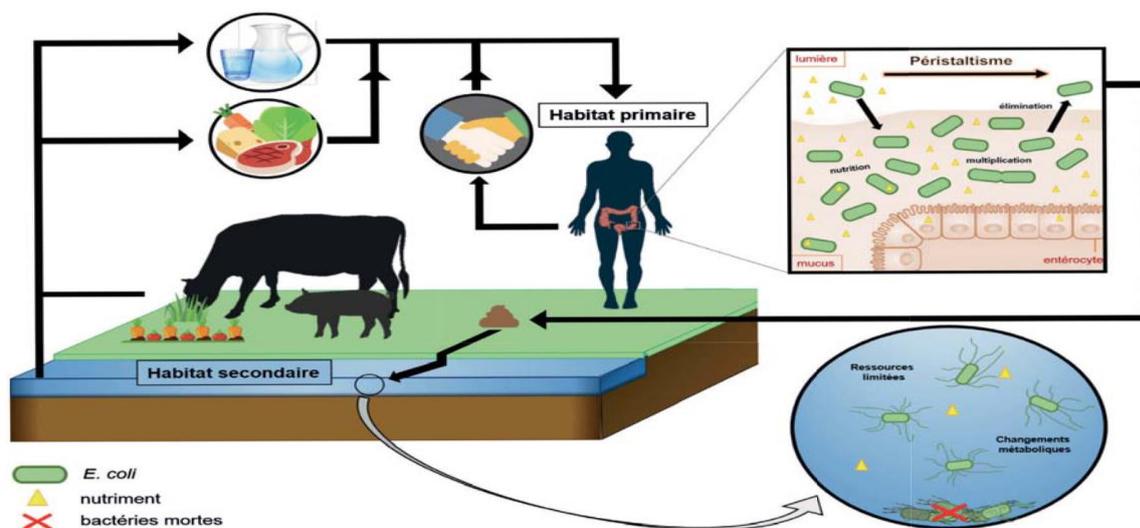


Figure 3 : cycle de vie d'*E. coli* (Massot *et al.*, 2016).

L'habitat primaire d'*E. coli* est le tube digestif des vertébrés. Il est excrété dans les fèces, et se retrouve dans son habitat secondaire, l'eau et les sédiments. La contamination de l'Homme par *E. coli* se fait par 3 voies majeures, et varie selon les niveaux d'hygiène : par les aliments issus des animaux de rente, par l'eau de boisson et par contacts directs entre individus, quelque soit l'espèce (**Smati et al., 2015**).

Ces souches inoffensives peuvent devenir des agents pathogènes par acquisition de gène de virulence et résistance aux antibiotiques, capable de causé des maladies de la gastro-entérite, des infections extra-intestinales de l'appareil urinaire, du sang ou du système nerveux central (**Hubert, 2013**).

Les bactéries du genre *Escherichia* sont des bacilles Gram négatifs, aérobies anaérobies facultatives, non halophiles et non sporulées (**Ramberg, 2012**).

Les souches d'*E.coli* ont la capacité de croitre a des températures entre 10°C et 45°C, avec un optimum entre 37°C et 42°C, et pH 5.5 – 8.0 (**Meier-Kolthoff et al., 2014**).

2-3- Taxonomie :

Escherichia coli est une espèce bactérienne du genre *Escherichia*, appartenant à la famille *Enterobacteriaceae*, ordre des *Enterobactériales*, phylum des *Proteobacteria*, classe des *Gammaproteobacteria* (**Grimont, 1987**).

2-4- Identification :

2-4-1- Caractères morphologiques :

E.coli ou colibacille dont « coli » signifie issu du colon est une bactérie fine et allongée a extrémité arrondie, mesurent 2 a 3µ de long sur 0.6µ de large, possède une couronne flagellaire et mobile grâce a une ciliature péritriche. Ce germe, donne des colonies lisses (figure 4) (**Payne et al., 1988**).

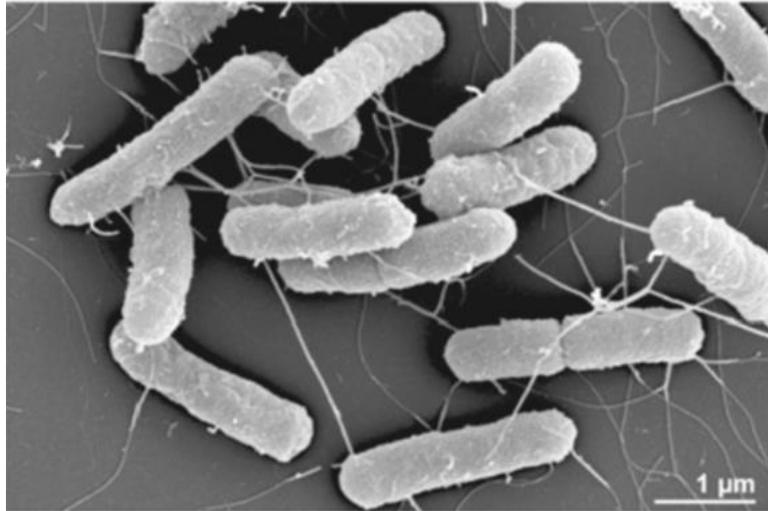


Figure 4 : Micrographie électronique a balayage de la souche *E.coli* DSM 30083^T (Meier-Kolthoff *et al.*, 2014).

2-4-2 caractères biochimiques :

Tableau 1 : Caractere biochimique d'*E.coli* (Jawetz *et al.*, 1973).

| Réaction | Maintol | Glucose | Lactose | Saccharose | Mannitol | Xylose | Production de H ₂ S | Gélose au sucre Triple et fer ou au sucre double de Russel | |
|-----------|---------|---------|---------|------------|----------|--------|--------------------------------|--|------|
| | | | | | | | | Pente | Bout |
| Caractère | + | AG | AG | ± | AG | AG | - | A | AG |

(+) : positive, (-) : négative, (±) : variable, **AG** : acide et gaz, **A** : acide

2-4-3- Caractères moléculaires :

E.coli possède des propriétés de virulence sur des structures génétiques mobile comme les transposons, les plasmides, les phages ou les ilots de pathogénicité, ainsi que des échanges de matériel génétique (Mainil, 2003).

La taille du chromosome d'une souche d'*E.coli* varie entre 4.5 et 5.5 Mégabase, Les souches pathogènes d'*E.coli* possèdent jusqu'à 20% d'information génétique supplémentaire acquise au cour de transferts horizontaux d'ADN (figure 5) (Mainil, 2003).

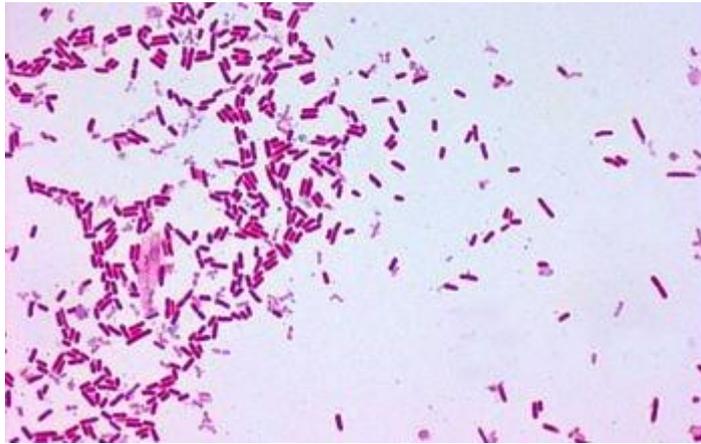


Figure 5 : Illustration de la coloration Gram négatif d'*E. coli*. Au microscope, *E. coli* apparaît comme un organisme en forme de bâtonnet de couleur rose ou rouge. (MicroDok 2020).

2-5- La pathogénicité des *E.coli* :

Escherichia coli contribue à différentes fonctions comme, la dégradation des aliments (El Kaoutari *et al.*, 2014), la modulation du système immunitaire et la protection de microorganismes pathogène, il existe certaines souches pathogènes d'*E.coli* qui génèrent des effets délétères au niveau de l'intestin, sa pathogénicité est souvent associée à la présence de l'îlot génomique *pks* (Nougayrède *et al.*, 2006).

Chapitre « III » : L'impact d'*E. coli* sur le cancer colorectal

1- Fréquence d'isolement d'*E.coli* dans l'étiologie de cancer colorectal

D'après une étude réalisée en Allemagne en 1998, *E.coli* a été détectée par PCR dans 62% des adénomes et 77% des échantillons de biopsie de carcinome colorectal par rapport à 12% de biopsies positives de symptômes et 3% de témoins asymptomatiques (**Swidsinski *et al.*, 1998**)

Dans une autre étude, il a été montré que lorsque la couche de mucus sus-jacente est retirée la muqueuse colique normale est exempte de bactéries aérobies, tandis que la muqueuse de la surface du CCR contiennent une flore aérobie relativement abondante en particulier *E.coli* (**Martin *et al.*, 2004**).

Selon une étude impliquée sur des nourrissons, le phylotype B2 d'*E.coli* sont des colonisateurs de l'intestin humain, ainsi, es facteurs de virulence produites par ces souches entrainent une réponse inflammatoire prolongée avec l'issue maligne du CCR (**Wassenaar, 2018**).

2- L'impact d'*E. coli* sur CCR

Selon le modèle «driver-passenger», des bactéries du microbiote peuvent être impliquées dans la carcinogènèse, en premier, l'initiation du cancer colorectal qui est du a la colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes « driver » a un effet pro-inflammatoire et pro-carcinogène, cette progression entraine une modification dans le microenvironnement tumoral, tout en permettant une colonisation par des bactéries opportunistes « passenge » qui favorisent le développement de la tumeur (**Tjalsma *et al.*, 2012**).

Des études ont montré l'existence d'un lien entre *E.coli* et cancer colorectal, avec une augmentation des taux d'*E.coli* dans le colon au cours du processus du CCR (**Bonnet *et al.*,2014**).

Escherichia coli est la bactérie la plus abondante de la flore intestinale mais elle peut être pathogène et génère de multiples effets délétères au niveau intestinale (**Nougayrède *et al.*, 2006**) ; (**El Kaoutari *et al.*, 2014**).

Selon le polymorphisme électrophorétique d'enzyme métabolique, les souches d'*E.coli* sont divisées en 5 groupes : A, B1, B2, D et E. Dans la plus part des cas les souches commensales appartiennent aux groupes A et B1, et les souches pathogènes appartiennent aux groupes B2 et D (Escobar-Páramo *et al.*, 2004), dont certaines sont associées aux MICI et qui présentent un facteur de risque du CCR. (Darfeuille-Michaud *et al.*, 1998) ; (Darfeuille-Michaud *et al.*, 2004).

Des espèces impliqués dans le processus du cancer colorectal sont souvent productrices de cyclomodulines, toxines qui induit des cassures double brin d'ADN et des instabilités chromosomiques, parmi elles, le cytotoxique necrotizing factor-1 (CNF-1) et surtout la colibactine (Arthur *et al.*, 2012).

La génotoxicité des souches d'*Escherichia coli* produisant la colibactine (Nougayrède *et al.*, 2006) est capable de faire sortir les cellules du cycle cellulaire et de les faire entrer en sénescence (Bruneau *et al.*, 2018).

3- La colibactine :

3-1- Généralités :

La colibactine est une toxine découverte en 2006 par Nougayrède, elle a été identifiée chez une souche d'*E.coli* (IHE3034) isolée d'une méningite néonatale, elle appartient à la familles des cyclomodulines toxines qui modulent le cycle cellulaire des cellules hôtes soit en stimulant (cyclomodulines stimulatrices) ou en l'arrêtant (cyclomodulines inhibitrices) (Nougayrède *et al.*, 2006), elle à été montrée en étant promotrice de tumeur colorectal (Arthur *et al.*, 2012).

Elle est capable d'induire des cassures double brin de l'ADN, arrêt du cycle cellulaire, sénescence, instabilité génétique, augmentation de la fréquence des mutations, cassure de chromosome (Nougayrède *et al.*, 2006) ; (Arthur *et al.*, 2012).

Des études épidémiologique ont montrés que les *E.coli* producteur de la colibactine sont plus fréquemment trouvés dans les tumeurs des patients atteint de CCR (50-65%) que dans les biopsies de patient atteints de la maladie de Crohn (40%) ou ce ne souffrant pas de MICI (Maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ni de cancer (Arthur *et al.*, 2012) ; (Buc *et al.*, 2013).

3-2- Structure :

c'est un composé hybride polykétide-peptide résultant des activités enzymatiques codées par l'îlot *pks*, et sa structure n'est pas connue à ce jour (Nougayrède *et al.*, 2006).

3-3- Biosynthèse :

La synthèse de la colibactine se fait par des enzymes codées par l'îlot *pks* qui est un îlot génomique de 54kb, qui porte des gènes codant pour des polykétides synthase (PKS) et des peptides non-ribosomique (NRPS). Les NRPS et PKS sont des enzymes qui synthétisent des métabolites secondaires non-protéiques, des peptides non-ribosomiques et des polykétides (Nougayrède *et al.*, 2006).

L'îlot PKS est composé de 23 gènes (*clbA* à *clbS*) (Nougayrède *et al.*, 2006) (figure 6) (tableau 2).

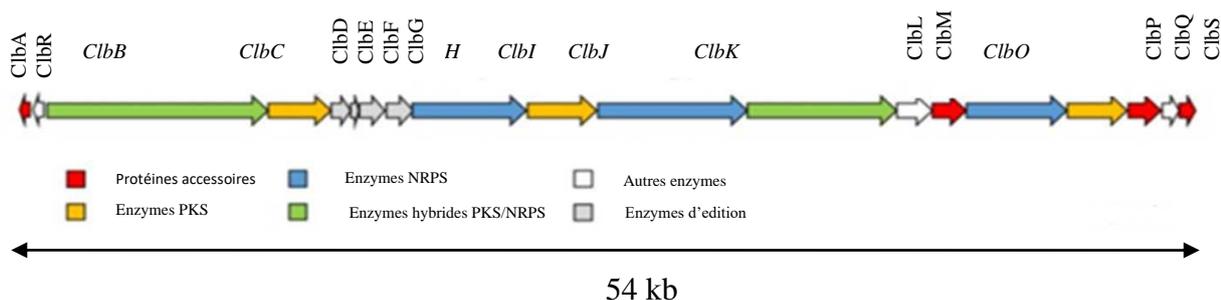


Figure 6 : Organisation de l'îlot génomique *pks* (Fais *et al.*, 2018).

Tableau 2 : Les enzymes impliquées dans la biosynthèse de la colibactine (Fais *et al.*, 2018).

| Protéines | Rôle dans la production de la colibactine |
|-------------|---|
| ClbA | Protéine accessoire : Phosphotransférase (active d'autres enzymes) Favorise le recrutement de cofacteur |
| ClbR | Probable protéine régulatrice |
| ClbB | Enzyme de synthèse : hybride NRPS-PKS |
| ClbC | Enzyme de synthèse : PKS |
| ClbD | Enzyme de synthèse : hydroxyl acyl coA déshydrogenase |
| ClbE | Enzyme de synthèse : Protéine porteuse d'acyle |
| ClbF | Enzyme de synthèse : $\alpha\beta$ déshydrogenase |
| ClbG | Enzyme de synthèse : Acyl transférase |
| ClbH | Enzyme de synthèse : NRPS |
| ClbI | Enzyme de synthèse : PKS |
| ClbJ | Enzyme de synthèse : NRPS |

| | |
|-------------|---|
| ClbK | Enzyme de synthèse : hybride PKS-NRPS |
| ClbL | Enzyme de synthèse : Amidase |
| ClbM | Protéine accessoire : transporteur MATE. Transporte la pré-colibactine au travers de la membrane plasmique |
| ClbN | Enzyme de synthèse : NRPS |
| ClbO | Enzyme de synthèse : PKS |
| ClbP | Protéine accessoire : peptidase fntA. Transporte la pré-colibactine du cytoplasme au périplasma et clive la pré-colibactine en colibactine active génotoxique |
| ClbQ | Enzyme de synthèse : Thioestérase |
| ClbS | Protéine accessoire : inactive la colibactine afin de protéger la cellule bactérienne |

La biosynthèse de la colibactine nécessite l'activation des mégasynthase PKS/NRPS (non ribosomal peptides) par la phosphopantetheinyl transférase ClbA, après l'activation de ces mégasynthases, elles recrutent monomères spécifiques. La première enzyme intervenant dans la synthèse est la ClbN, dont le substrat est l'asparagine (Asn). L'assemblage se poursuit ensuite avec l'intervention successive des enzymes ClbB-C-H-I-J-K qui utilisent divers substrats, conventionnels (malonyl-CoA, alanine, sérine, glycine, cystéine) ou non acide aminocyclopropane-carboxilique, synthétisent la toxine sous forme de pré-colibactine (**Moussa *et al.*,2016**).

La pré-colibactine inactive est exportée au niveau du périplasma via ClbM qui est une pompe à efflux insérée dans la membrane interne, ensuite la ClbP qui est une protéine ancrée à la membrane interne et qui possède une activité D-amino-peptidase, hydrolyse la pré-colibactine et entraîne la séparation du produit de clivage ou N-myristoyl-D-asparagine et de la colibactine active (**Moussa *et al.*,2016**).

3-4- Mode d'action :

L'*E.coli* productrice de colibactine induit des cassures double brin de l'ADN qui conduisant à un arrêt du cycle cellulaire en phase G2, les cellules infectées par *E.coli* productrice de colibactine peuvent sortir du cycle cellulaire et entré à sénescence (figure 7) (**Raisch *et al.*,2016**).

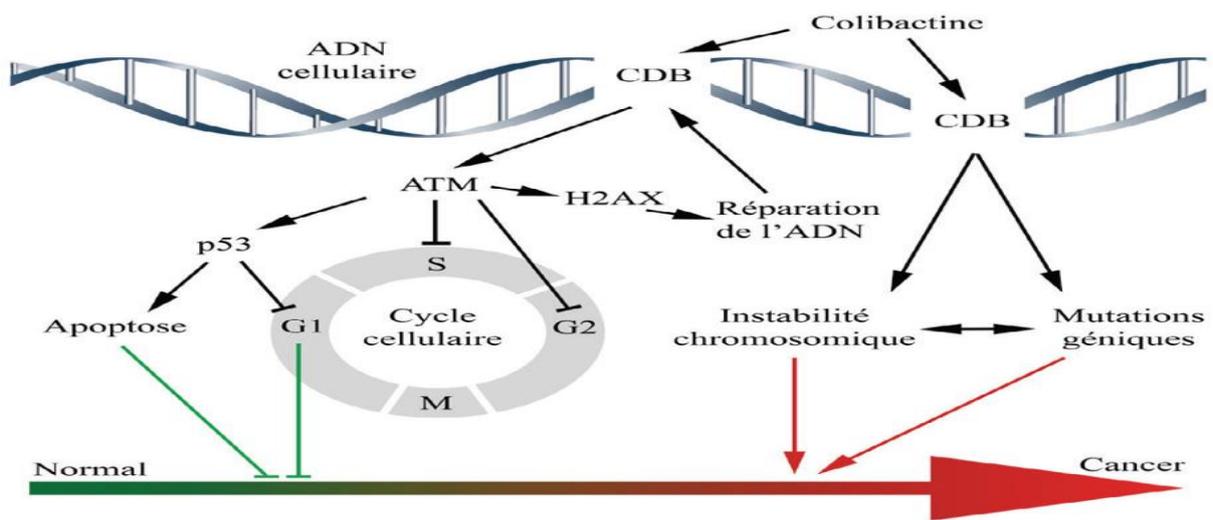


Figure 7 : Réponse cellulaire aux cassures double brin de l'ADN induites par la colibactine (Petit *et al.*, 2013).

L'activation du système de réparation de l'ADN médiée par la voie ATM et caractérisée par la phosphorylation d'ATM et l'apparition d'histones H2AX phosphorylé en position S139 (Nougayrède *et al.*, 2006) ; (Bossuet-Greif *et al.*, 2018)

La phosphorylation d'ATM induit l'activation d'une cascade de phosphorylation passant par les protéines Chk2 et Cdc25c (Cycline-dépendant kinase phosphatase C). La phosphatase Cdc25c phosphorylée est alors séquestrée au niveau de cytoplasme entraînant un blocage du cycle cellulaire en phase G2/M. L'analyse cytogénétique a révélé des signes de réparations des dommages incomplètes marqués par la présence d'aberration chromosomique importante (Cuevas-Ramos *et al.*, 2010) (instabilité chromosomique et l'accumulation de mutations géniques, moteurs fondamentaux dans la progression cancéreuse (Petit *et al.*, 2013).

3-5- Effet génotoxique :

La colibactine possède un effet génotoxique étudié *in vivo* et *in vitro* (Nougayrède *et al.*, 2006).

D'après une étude, il a été montré que *In vitro*, la découverte de l'action des *E.coli* pks positives a été effectuée sur des lignées cellulaires, ces bactéries peuvent induire des cassures double brins de l'ADN au niveau des cellules infectées en culture (Nougayrède *et al.*, 2006). Le marqueur utilisé pour évoluer les cassures double brins de l'ADN est la forme phosphorylée sur la sérine 139 de l'histone H2AX (Cuevas-Ramos *et al.*, 2010)

le signal γ H2AX des cellules infectées augmente en relation avec la dose d'infection, et il a été confirmé la présence des cassures double brins dans ces cellules par le test d'électrophorèse unicellulaire en gel « test comète » sa queue s'allongeant avec l'augmentation du signal γ H2AX et indique une augmentation en cassures double brins (figure 8) (Cuevas-Ramos, 2010).

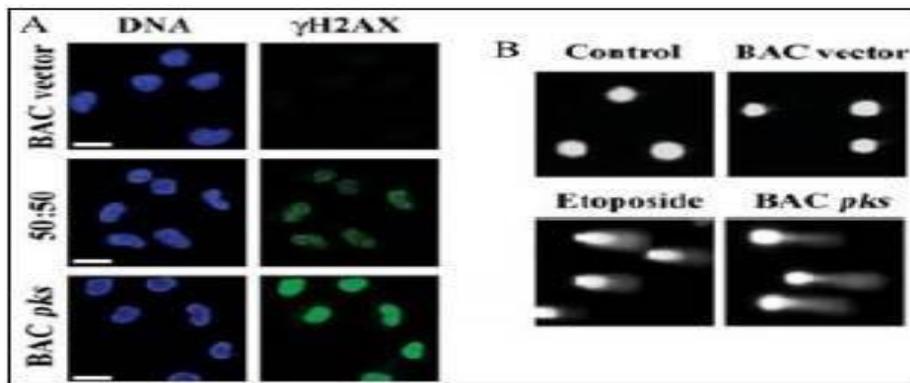


Figure 8 : Induction des cassures double brins de l'ADN après infection par *E.coli* produisant la colibactine (Cuevas-Ramos, 2010).

A : Identification de l'Histone H2AX phosphorylée (γ H2AX) en vert.

B : Test comete en présence des cassures double brins, une queue se forme suite a l'électrophorese des fragments d'ADN hors de noyaux (Cuevas-Ramos, 2010).

In vivo, la découverte de l'effet génotoxique des *E.coli* pks positive a été réalisée sur un modèle d'anse ligaturée du colon (figure 9) (Cuevas-Ramos *et al.*,2010).

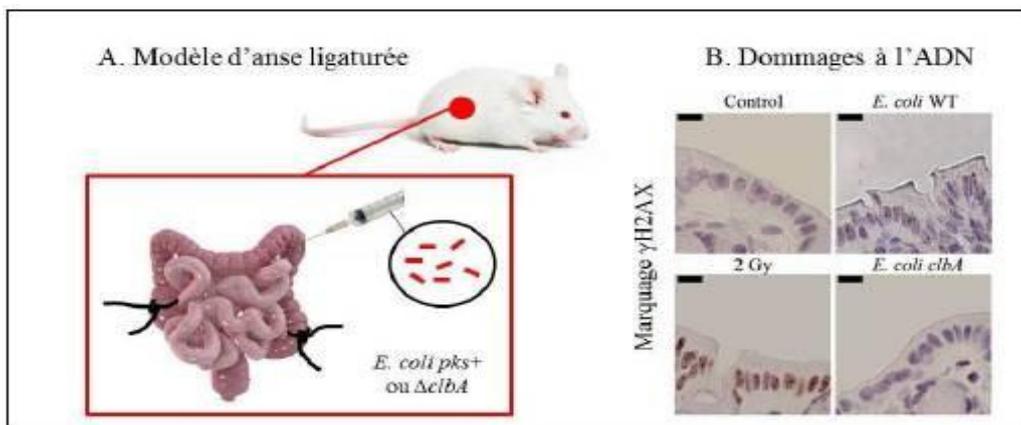


Figure 9 : Effet génotoxique de la colibactine *in vivo* dans un modèle d'anse ligaturée de colon (Cuevas-Ramos *et al.*,2010).

A : Sur un modèle de murin, un inoculum d'une souche d'*E.coli* qui produit la colibactine (pks positive) ou bien muté pour le gène *clbA*, a été injecté directement dans la lumière intestinale d'anses de colons ligaturés en amont de la partie proximale et en aval de la partie distale. 6 h après, les anses ligaturées sont prélevées et préparées afin de réaliser des coupes histologiques.

B : Les γ H2AX ont été révélées sur ces échantillons par immunohistochimie.

Il a été observée une positivité dans les noyaux des entérocytes irradiés ou exposés a la souche d'*E.coli* pks positive, les entérocytes non infectés ou mis en contact avec la souche mutante Δ *clbA* sont peu a pas marqués (Cuevas-Ramos *et al.*, 2010).

3-6- Effet sur le développement tumoral :

Il a été montré que sur des murins de CCR génétiquement modifiés, l'infection par des *E.coli* producteur de colibactine provoque une accélération du développement tumoral avec l'augmentation du nombre et volume tumoral au moins 2 fois, contrairement au animaux contrôles de même génotype non infectés et les animaux infectés avec un mutant de ces souches ne produisant pas la colibactine (Arthur *et al.*,2012) (Cognoux *et al.*, 2016).

La confirmation de ces résultats été avec une augmentation du nombre et volume de la tumeur, sur un modèle murin de carcinogenèse traité par l'AOM/DSS infecté par *E.coli* porteur de l'ilot pks (Rao *et Jackson*, 2016).

En 2014, des chercheurs ont montré une augmentation de l'expression de 5 gènes de l'ilot pks *ClbG,H,L,M* et *S* au cours du développement tumoral, et suggèrent que des variations du microenvironnement peuvent influencer la synthèse de colibactine au cours du CCR (Arthur *et al.*, 2014).



Conclusion

Conclusion

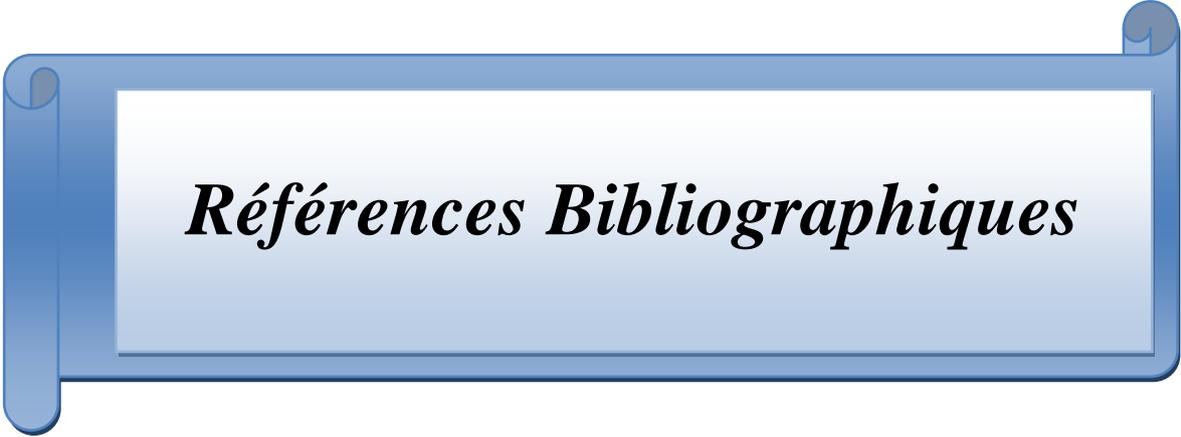
Le présent travail confirme que le cancer colorectal est une maladie multifactorielle qui peut être causée par différents facteurs environnementaux et génétiques.

Le microbiote intestinal a été impliqué dans la survenue et le développement du cancer colorectal par différents mécanismes, sa composition en micro-organismes a permis aux chercheurs de mieux comprendre le lien entre la flore intestinale et la carcinogenèse colorectale.

Chaque bactérie du microbiote a son propre mécanisme impliqué dans cette pathologie, comme la production de toxines bactériennes qui peuvent provoquer des altérations au niveau de l'ADN responsables de la formation de tumeur.

Parmi ces bactéries, les *Escherichia coli* pathogènes, peuvent présenter des propriétés oncogéniques en causant des cassures double brin de l'ADN, arrêt du cycle cellulaire... par la sécrétion d'une toxine appelée Colibactine synthétisée par des enzymes codés par un îlot génomique *pks*.

Cette recherche nous a permis d'ouvrir la réflexion sur de nouvelles perspectives en visant un travail plus approfondie en pratique et une étude épidémiologique, afin de mieux comprendre ce phénomène et de mettre en évidence le rôle du microbiote dans le développement du cancer colorectal.



Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Abderrahmane, R., Louhibi, L., Moghtit, F. Z., Boubekeur, A., Benseddik, K., Boudjema, A., ... & Saidi-Mehtar, N. (2015). TP53 Arg 72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms and colorectal cancer risk: a west Algerian population study. *Pathology & oncology research*, 21(3), 629-635.
2. Arthur, J. C., Gharaibeh, R. Z., Mühlbauer, M., Perez-Chanona, E., Uronis, J. M., McCafferty, J., ... & Jobin, C. (2014). Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer. *Nature communications*, 5(1), 1-11.
3. Arthur, J. C., Perez-Chanona, E., Mühlbauer, M., Tomkovich, S., Uronis, J. M., Fan, T. J., ... & Rhodes, J. M. (2012). Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *science*, 338(6103), 120-123.
4. Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., & Choho, A. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 caswe. *The Pan African Medical Journal*, 30.
5. Böchler, M. W. (2005). jürgen Weitz, Moritz Koch, Jürgen Debus, Thomas Höhler, Peter R Galle, Markus WBüchler Every year, more than 945 000 people develop colorectal cancer worldwide, and around 492 000 patients die. This. *Lancet*, 365, 153-65.
6. Bonnet, M., Buc, E., Sauvanet, P., Darcha, C., Dubois, D., Pereira, B., ... et Darfeuille-Michaud, A. (2014). Colonisation de l'intestin humain par E. coli et risque de cancer colorectal. *Recherche clinique sur le cancer* , 20 (4), 859-867.
7. Bossuet-Greif, N., Vignard, J., Taieb, F., Mirey, G., Dubois, D., Petit, C., ... & Nougayrède, J. P. (2018). The colibactin genotoxin generates DNA interstrand cross-links in infected cells. *MBio*, 9(2).
8. Bouvier, A. M., & Lepage, C. (2008). Données nouvelles concernant l'épidémiologie du cancer colorectal en France. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 15(6), 3-7.
9. Boyle, P., Langman JS. (2000) Epidemiology- ABC of colorectal cancer. *Br Med J*; 321(7264): 805- 08
10. Bruneau, A., Baylatry, M. T., Joly, A. C., & Sokol, H. (2018). Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal?. *Bulletin du Cancer*, 105(1), 70-80.

11. Buc, E., Dubois, D., Sauvanet, P., Raisch, J., Delmas, J., Darfeuille-Michaud, A., ... et Bonnet, R. (2013). Prévalence élevée d'E. Coli associés aux muqueuses produisant de la cyclomoduline et de la génotoxine dans le cancer du côlon. *PloS one*, 8 (2), e56964.
12. Chung, DC et Rustgi, AK (1995). Réparation des mésappariements d'ADN et cancer. *Gastroentérologie*, 109 (5), 1685-1699.
13. Ciccia, A., & Elledge, S. J. (2010). The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular cell*, 40(2), 179-204.
14. Cougnoux, A., Delmas, J., Gibold, L., Faïss, T., Romagnoli, C., Robin, F., ... & Dalmaso, G. (2016). Small-molecule inhibitors prevent the genotoxic and protumoural effects induced by colibactin-producing bacteria. *Gut*, 65(2), 278-285.
15. Cuevas Ramos, G. (2010). *Effets génotoxiques des souches de Escherichia coli produisant la colibactine* (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
16. Cuevas-Ramos, G., Petit, C. R., Marcq, I., Boury, M., Oswald, E., & Nougayrède, J. P. (2010). Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(25), 11537-11542.
17. Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., ... & Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.
18. Darfeuille-Michaud, A., Neut, C., Barnich, N., Lederman, E., Di Martino, P., Desreumaux, P., ... & Colombel, J. F. (1998). Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 115(6), 1405-1413.
19. El Kaoutari, A., Armougom, F., Raoult, D., & Henrissat, B. (2014). Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*, 30(3), 259-265.
20. Esch, A., Coriat, R., Perkins, G., Brezault, C., & Chaussade, S. (2012). Existe-t-il une alternative à la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX dans les cancers coliques de stade III?. *La Presse Médicale*, 41(1), 51-57.
21. Escobar-Páramo, P., Grenet, K., Le Menac'h, A., Rode, L., Salgado, E., Amorin, C., ... & Denamur, E. (2004). Large-scale population structure of human commensal Escherichia coli isolates. *Applied and environmental microbiology*, 70(9), 5698-5700.
22. Faivre, J., Lepage, C., & Viguier, J. (2009). Cancer colorectal: Du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 33(8-9), 660-671.

23. Fearon, ER et Vogelstein, B. (1990). Un modèle génétique pour la tumorigenèse colorectale. *cellule* , 61 (5), 759-767.
24. Grimont, P. A. D. (1987). Taxonomie des Escherichia. *Médecine et maladies infectieuses*, 17, 6-10.
25. Hubert, B. (2013). *Escherichia coli pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaine et animale: prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire* (Doctoral dissertation, Toulouse 3).
26. Jawetz, E., Melnick, J. L., & Adelberg, E. A. (1973). *Microbiologie médicale*. Presses Université Laval. Page 259
27. Kaze Edmond, M. (2018). Le lien entre le microbiote intestinal et le cancer colorectal, (thèse). Faculté de pharmacie de Lille. <http://pharmacie.univ-lille2.fr>
28. Landman, C. et Quevrain, E. (2015). Microbiote intestinal: description, rôle et implications physiopathologiques. *La Revue de médecine interne* , 37 (6), 418-423.
29. Lemercier, C. (2014). Les infections bactériennes vues du génome eucaryote- Cassures double-brin, inflammation et cancer. *médecine/sciences*, 30(8-9), 758-764.
30. Lièvre, A., & Laurent-Puig, P. (2005). Apport de la biologie moléculaire dans la recherche clinique en cancérologie: exemple des cancers digestifs: Molecular biology in clinical cancer research: the example of digestive cancers. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 53(3), 267-282.
31. Lyra, A., Forssten, S., Rolny, P., Wettergren, Y., Lahtinen, SJ, Salli, K., ... et Ouwehand, AC (2012). Comparaison des quantités bactériennes dans les biopsies et les selles du côlon gauche et droit. *Journal mondial de gastroentérologie: WJG* , 18 (32), 4404.
32. Mainil, J. (2003). Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'Escherichia coli: I) les adhésines et facteurs de colonisation. *Ann Med Vet*, 147, 105-126.
33. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpfu C, Nayar M, et al. (2004) Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer *Gastroenterology* 127: 80–93.
34. Massot, M., Picard, B., & Denamur, E. (2016). Diversité des populations d'Escherichia coli et leurs variations au cours du temps au sein du microbiote intestinal. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(486), 35-43.
35. Meier-Kolthoff, J. P., Hahnke, R. L., Petersen, J., Scheuner, C., Michael, V., Fiebig, A., ... & Chertkov, O. (2014). Complete genome sequence of DSM 30083 T, the type strain (U5/41 T) of Escherichia coli, and a proposal for delineating subspecies in microbial taxonomy. *Standards in genomic sciences*, 9(1), 2.

36. Nguyen, H. T., & Duong, H. Q. (2018). The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology letters*, 16(1), 9-18.
37. Nougayrède, JP, Homburg, S., Taieb, F., Boury, M., Brzuszkiewicz, E., Gottschalk, G., ... et Oswald, E. (2006). Escherichia coli induit des cassures double brin de l'ADN dans les cellules eucaryotes. *Science*, 313 (5788), 848-851.
38. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, 194(4260), 23-28.
39. Olivier, S., Mir, A. M., Michalski, J. C., & Lefebvre, T. (2011). Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. *médecine/sciences*, 27(5), 514-520.
40. Payne, SM et Neilands, IB (1988). Fer et virulence dans la famille des entérobactéries. *CRC Critical reviews in microbiology*, 16 (2), 81-111.
41. Petit, C., Oswald, E., & Nougayrede, J. P. (2013). Rôle des génotoxines produites par des bactéries du microbiote dans le cancer colorectal. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013(456), 77-82.
42. Picard-Croguennec, M. (2018). Le cancer colorectal, physiopathologie et principaux symptômes. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(577), 22-23.
43. Pietge, H., Rickenbacher, A., Turina, M., & Misselwitz, B. (2017, October). Le cancer colorectal. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 17, No. 44, pp. 943-952). EMH Media.
44. Raisch, J., Dalmaso, G., Bonnet, R., Barnich, N., Bonnet, M., & Bringer, M. A. (2016). Certaines bactéries de la flore commensale exacerberaient-elles la carcinogénèse colorectale?. *médecine/sciences*, 32(2), 175-182.
45. Ramberg, C. C. (2012). *Molecular characterization of Norwegian clinical isolates of Escherichia coli hyperproducing the chromosomal AmpC beta-lactamase: a regional spread of an IS911-mediated blaAmpC-hyperexpressing ST131 clone* (Master's thesis, Universitetet i Tromsø).
46. Rao, S. G., & Jackson, J. G. (2016). SASP: tumor suppressor or promoter? Yes!. *Trends in cancer*, 2(11), 676-687.
47. Smati, M., Clermont, O., Bleibtreu, A., Fourreau, F., David, A., Daubié, A. S., ... & Denamur, E. (2015). Quantitative analysis of commensal Escherichia coli populations reveals host-specific enterotypes at the intra-species level. *Microbiologyopen*, 4(4), 604-615.
48. Svrcek, M., Cervera, P., Hamelin, R., Lascols, O., Duval, A., & Fléjou, J. F. (2011). Cancer colorectal: les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie

- moléculaire et des thérapies «ciblées». *Revue francophone des laboratoires*, 2011(428), 29-41.
49. Swidsinski, A., Khilkin, M., Kerjaschki, D., Schreiber, S., Ortner, M., Weber, J., & Lochs, H. (1998). Association between intraepithelial *Escherichia coli* and colorectal cancer. *Gastroenterology*, 115(2), 281-286.
50. Tariq, K., & Ghias, K. (2016). Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer biology & medicine*, 13(1), 120.
51. Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J. R., & Dutilh, B. E. (2012). A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nature Reviews Microbiology*, 10(8), 575-582.
52. Toyota, M., Ahuja, N., Ohe-Toyota, M., Herman, JG, Baylin, SB et Issa, JPJ (1999). Phénotype méthylateur de l'île CpG dans le cancer colorectal. *Actes de l'Académie nationale des sciences*, 96 (15), 8681-8686.
53. Wassenaar, TM (2018). *E. coli* et cancer colorectal: une relation complexe qui mérite un état d'esprit critique. *Revue critiques en microbiologie*, 44 (5), 619-632.

ملخص

سرطان القولون والمستقيم هو مرض متعدد العوامل يعتمد على العوامل البيئية والوراثية التي تشكل مشكلة حقيقية في الصحة العامة. من المحتمل أن تشارك الجراثيم المعوية في تطور سرطان القولون والمستقيم بآليات مختلفة. لقد أظهرنا من خلال هذا البحث وجود صلة بين الإفرازات البكتيرية وسرطان القولون والمستقيم ، والتي أثبتتها الدراسات التي أظهرت أنه من بين هذه البكتيريا، *Escherichia coli* لديها القدرة على تخليق سم جيني يسمى كوليباكتين الذي يمكن أن يدمر الحمض النووي وهو عامل رئيسي في تطور سرطانات القولون والمستقيم.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون و المستقيم، الإفرازات البكتيرية، *Escherichia coli*، الجراثيم المعوية، كوليباكتين، الحمض النووي

Contribution to the study of the impact of *Escherichia coli* secretome on colorectal cancer

Abstract

Colorectal cancer is a multifactorial disease dependent on environmental and genetic factors which constitutes a real problem in public health. The intestinal microbiota is potentially involved in the development of colorectal carcinoma by different mechanisms. We have shown through this research the existence of a link between the bacterial secretome and colorectal cancer, proven by studies which have shown that among these bacteria of the microbiota *Escherichia coli* has the capacity to synthesize a genotoxin called colibactin which can damage DNA and is a major factor in the development of colorectal cancers.

Keywords : Colorectal cancer, secretome, *Escherichia coli*, intestinal microbiota, colibactin, DNA

Contribution a l'étude de l'impact du sécrétome d'*Escherichia coli* sur le cancer colorectal

Résumé

Le cancer colorectal est une maladie multifactorielle sous la dépendance de facteurs environnementaux et génétiques qui constitue un réel problème dans la santé publique. Le microbiote intestinal est potentiellement impliqué dans le développement du carcinome colorectal par différents mécanismes. Nous avons montré à travers cette recherche l'existence de lien entre le sécrétome bactérien et le cancer colorectal, prouvé par des études qui ont mis en évidence que parmi ces bactéries du microbiote *l'Escherichia coli* a la capacité de synthétiser une gènes toxine appelée la colibactine qui peut endommager l'ADN et constitue un facteur majeur du développement de cancers colorectaux.

Mots clés : cancer colorectal, sécrétome, *Escherichia coli*, microbiote intestinal, colibactine, ADN

