



**HAL**  
open science

## Le microbiote intestinal comme marqueur potentiel du cancer colorectal

Julien Tap, Georg Zeller, Anita Yvonne Voigt, Aurélien Amiot, Jeanne Tran van Nhieu, Petra Schrotz-King, Mathias Kloor, Magnus von Knebel Doeberitz, Peer Bork, Iradj Sobhani

### ► To cite this version:

Julien Tap, Georg Zeller, Anita Yvonne Voigt, Aurélien Amiot, Jeanne Tran van Nhieu, et al.. Le microbiote intestinal comme marqueur potentiel du cancer colorectal. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, Mar 2015, Paris, France. hal-03825727

**HAL Id: hal-03825727**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03825727>**

Submitted on 22 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# Le microbiote intestinal comme marqueur potentiel du cancer colorectal (CRC)

Julien Tap, Georg Zeller, Anita Voigt, Amiot A, Tran Van nHieu J, De Angelis N, Aparicio, Carrau JP, Petra Schrotz-King, Mathias Kloor, Magnus von Knebel Doeberitz, Zrhien E, Peer Bork et Iradj Sobhani.



Peer Bork



Iradj Sobhani



Magnus von Knebel Doeberitz



# Conflits d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt

# Contexte et objectif

- Le CRC reste une maladie fréquente
- Il est diagnostiqué tardivement
- De mauvais pronostic et coûteux.
- Son dépistage a impacté le taux de mortalité et le coût global pour la société.
- Le dispositif mérite d'être amélioré.
- Le **microbiote** est un nouveau champs d'investigation de marqueurs de maladies humaines

Approche métagénomique pour identifier des cibles bactériennes associées au CRC

# Patients et méthodes



Fèces



29

42

53

Construction



297

38

Validation



Tissue



48

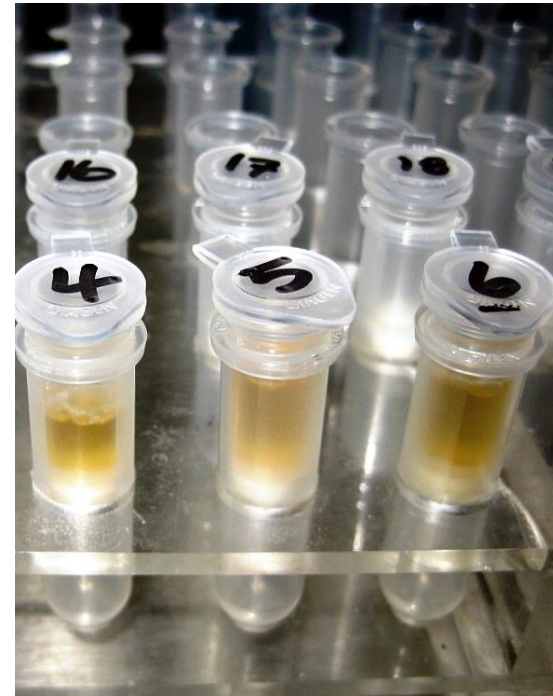
Normal/Tumor Paired biopsies

# Métagénomique totale et ciblée pour l'étude du microbiote fécale et tumorale

Collecte et stockage  
des échantillons



Extraction ADN

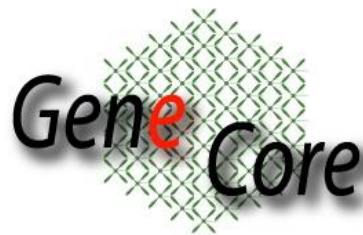


# Métagénomique totale et ciblée pour l'étude du microbiote fécale et tumorale

Séquençage (Illumina)

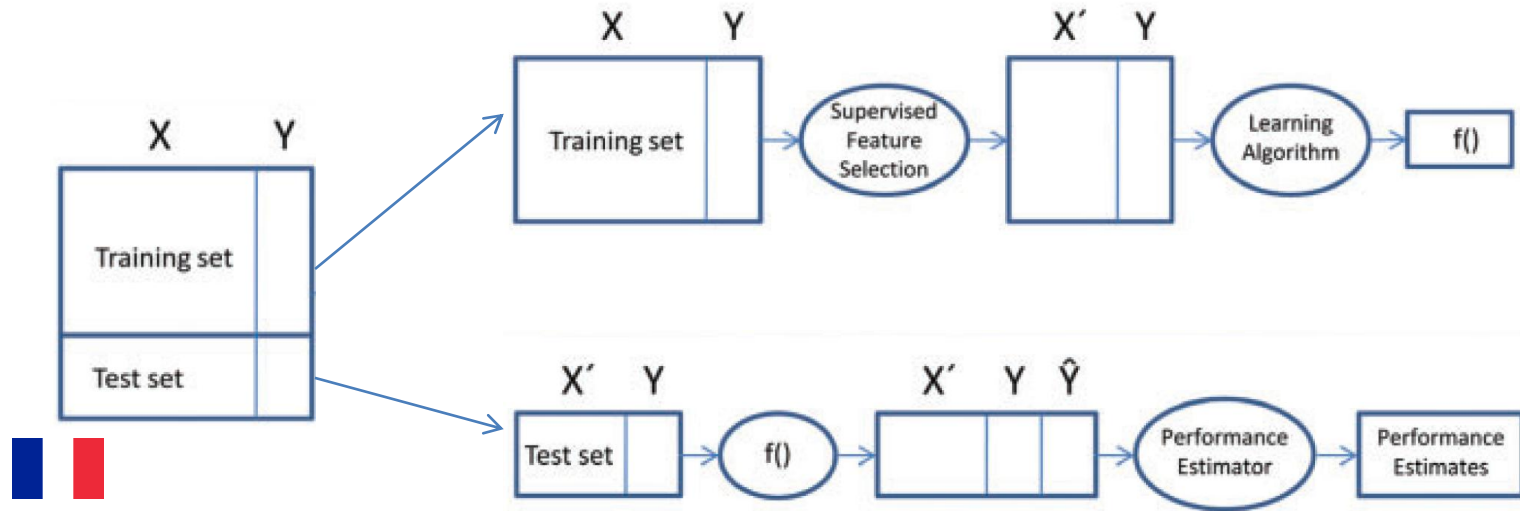


Bioinformatique

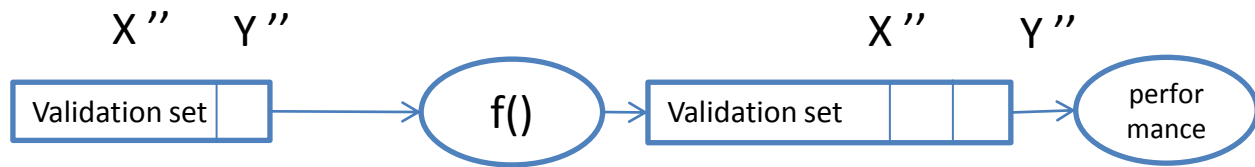


# Deux niveaux de sécurité pour détecter des bio marqueurs métagenomiques

Validation croisée interne sur le jeu d'apprentissage



Validation externe

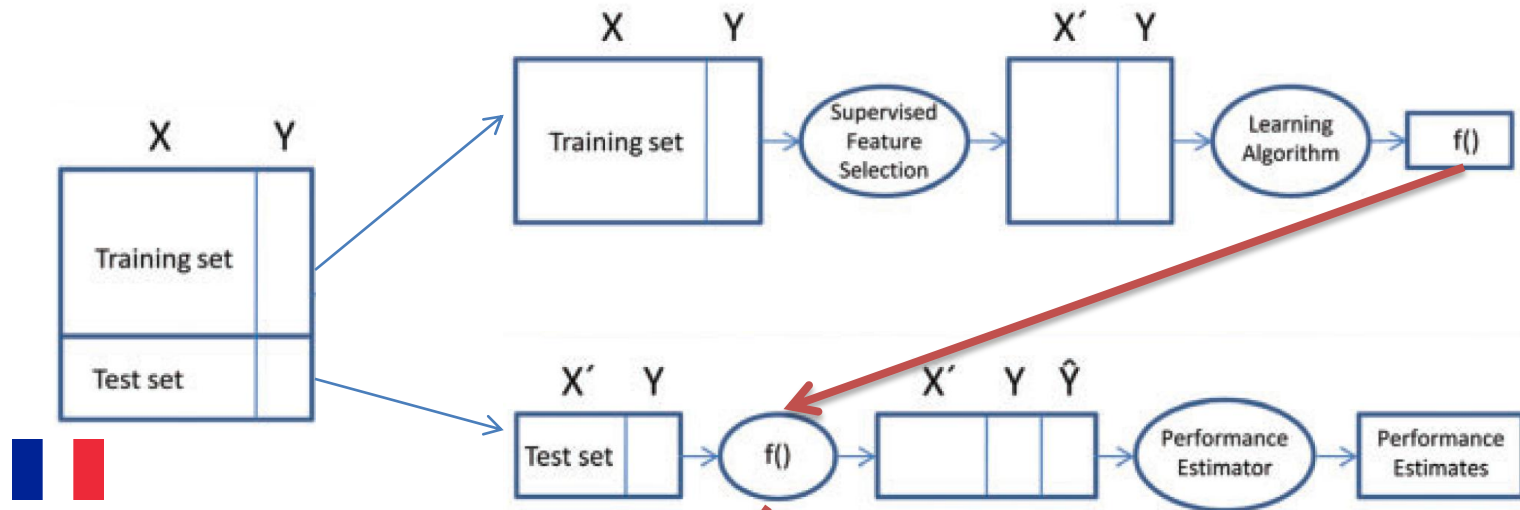


Modèle de classification par apprentissage machine

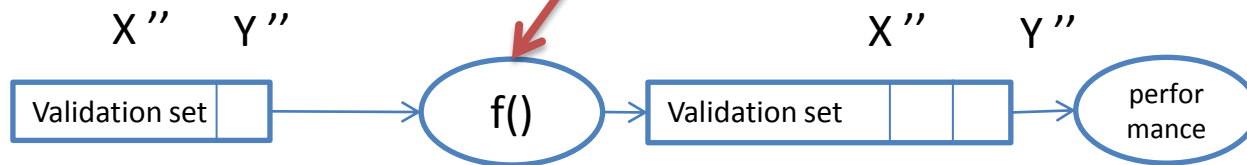


# Deux niveaux de sécurité pour détecter des bio marqueurs métagenomiques

Validation croisée interne sur le jeu d'apprentissage



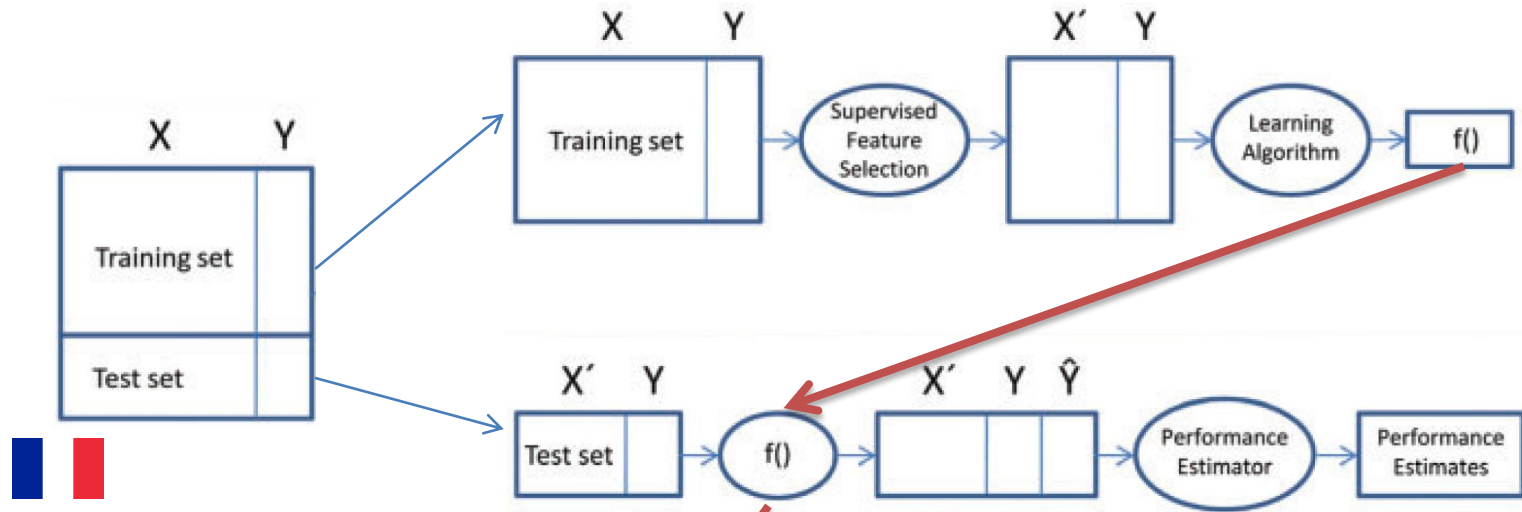
Validation externe



Modèle de classification par apprentissage machine

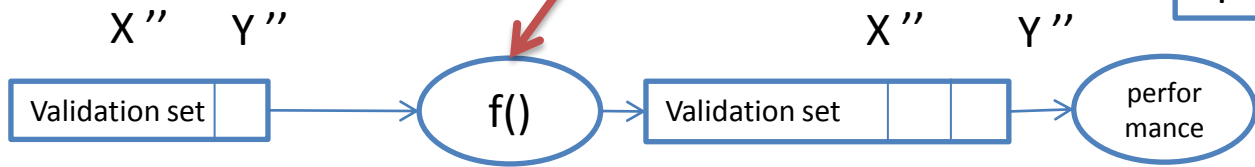
# Deux niveaux de sécurité pour détecter des bio marqueurs métagenomiques

Validation croisée interne sur le jeu d'apprentissage



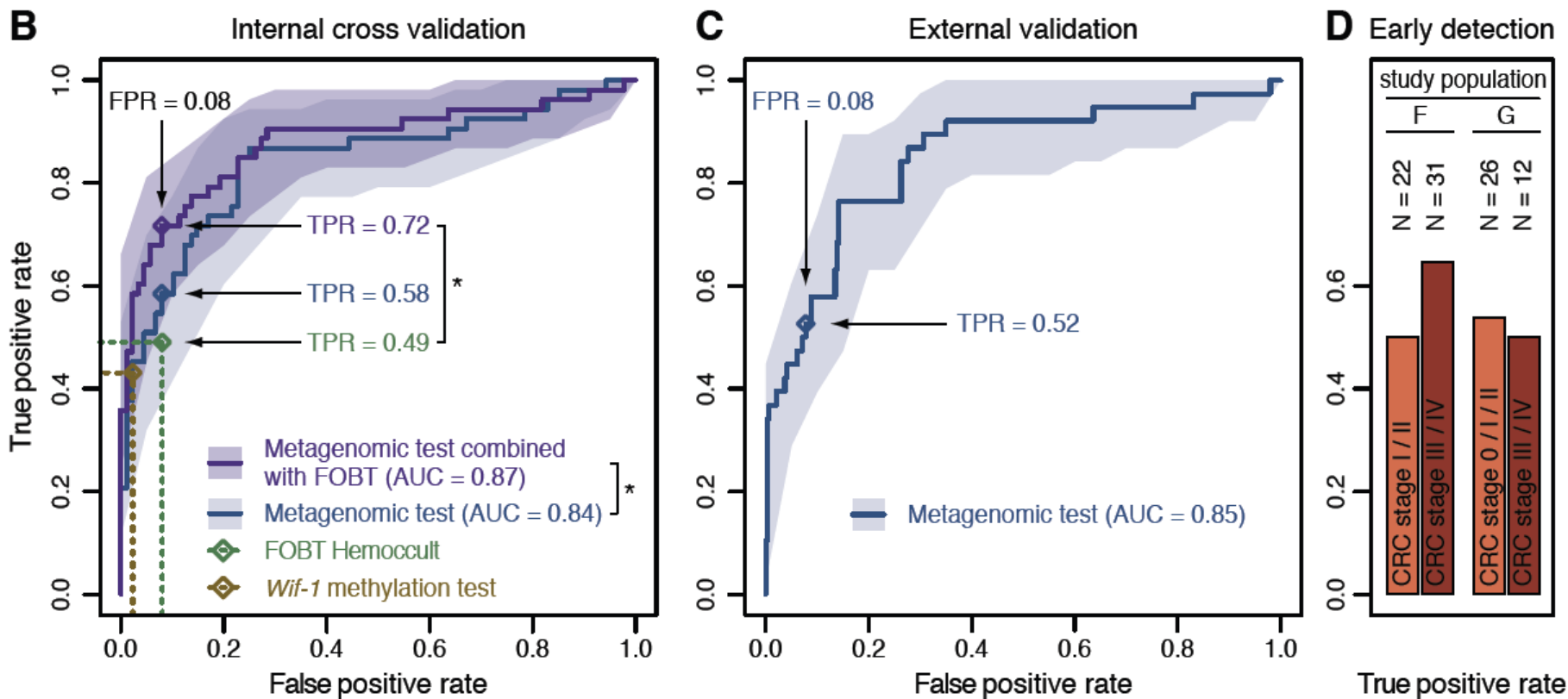
Courbe ROC  
Sensibilité  
Spécificité

Validation externe



Modèle de classification par apprentissage machine

# Performance du modèle métagénomique pour la détection du CRC



Le modèle métagénomique permet une **augmentation de 45%** en terme de sensibilité par rapport au test Hemocult seul

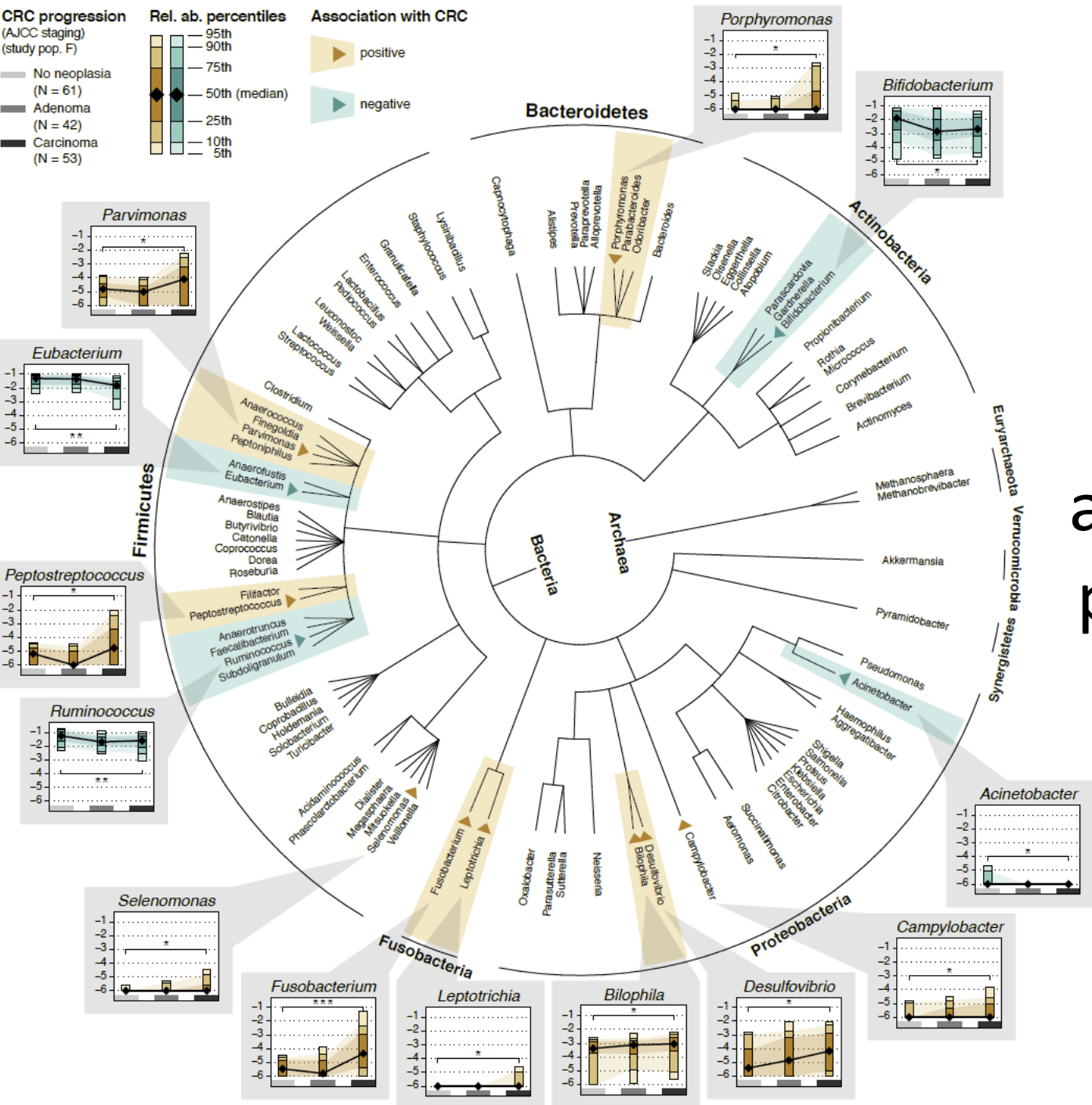
**CRC progression (AJCC staging)**  
(study pop. F)

**Rel. ab. percentiles**

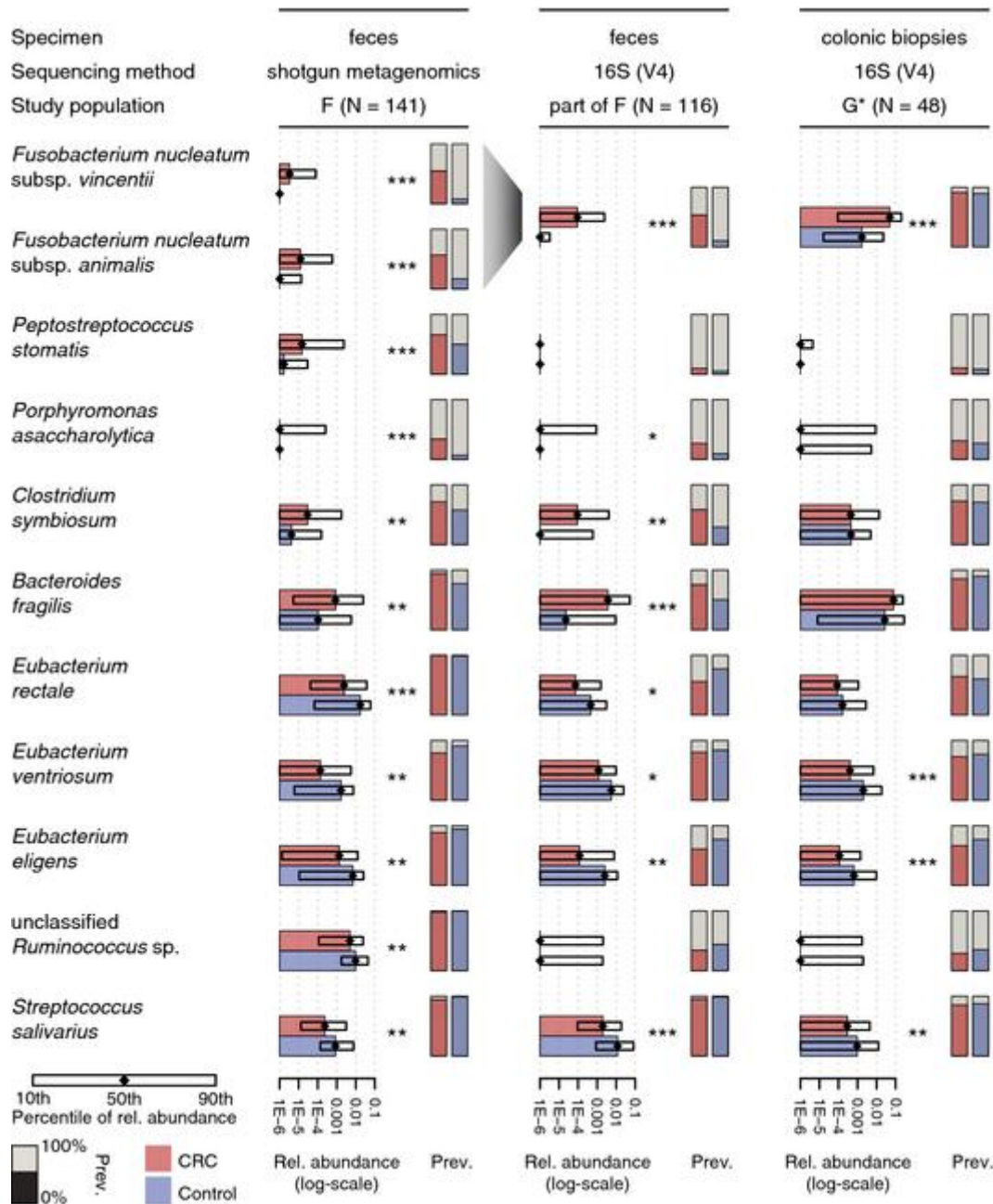
**Association with CRC**

- No neoplasia (N = 61)
- Adenoma (N = 42)
- Carcinoma (N = 53)

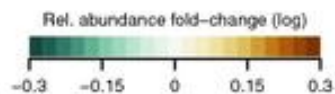
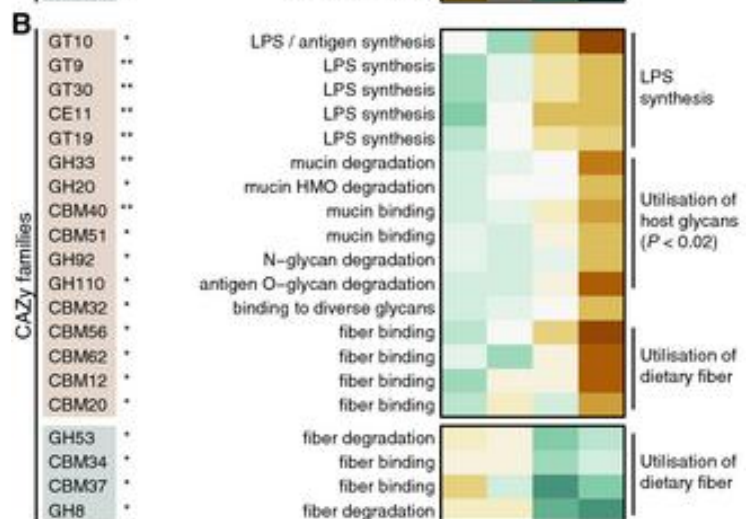
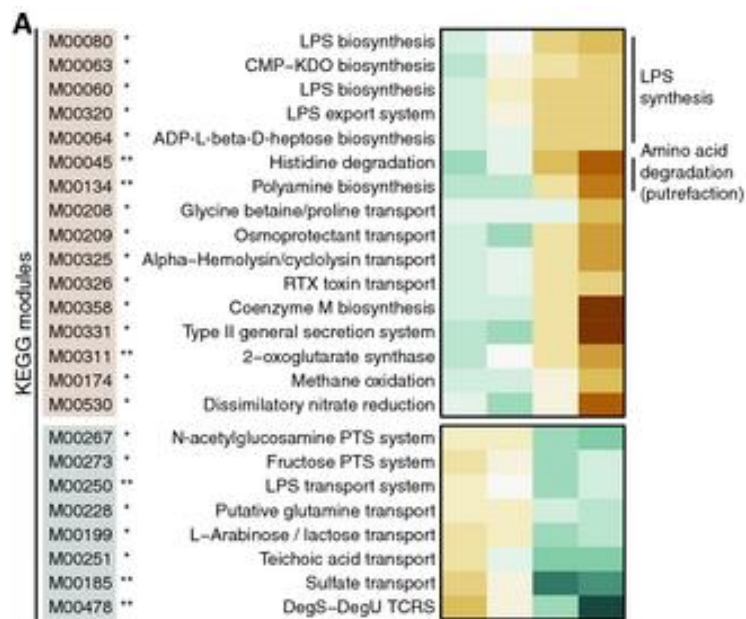
▲ positive  
▼ negative



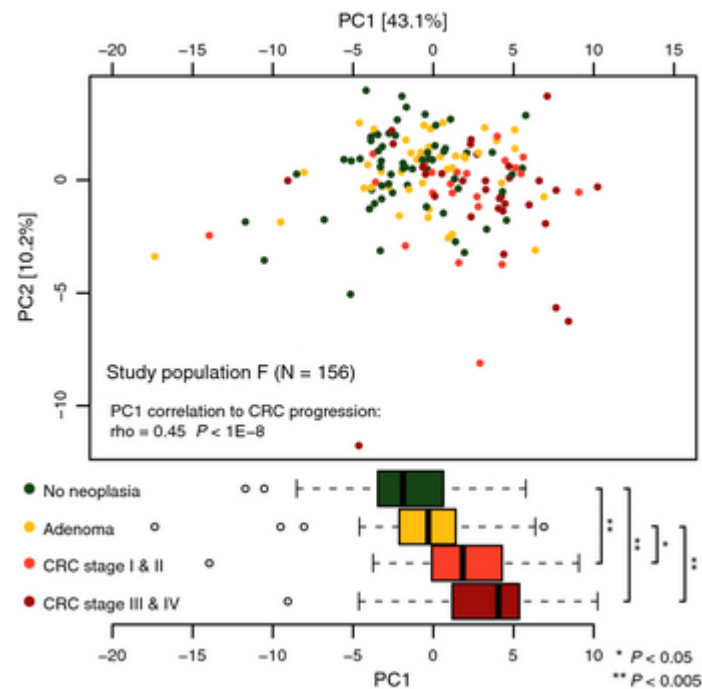
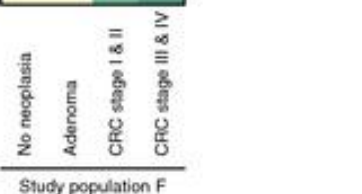
# Marqueurs bactériens associés à la progression du CRC



Les  
marqueurs  
fécaux  
enrichis au  
niveau de  
la tumeur

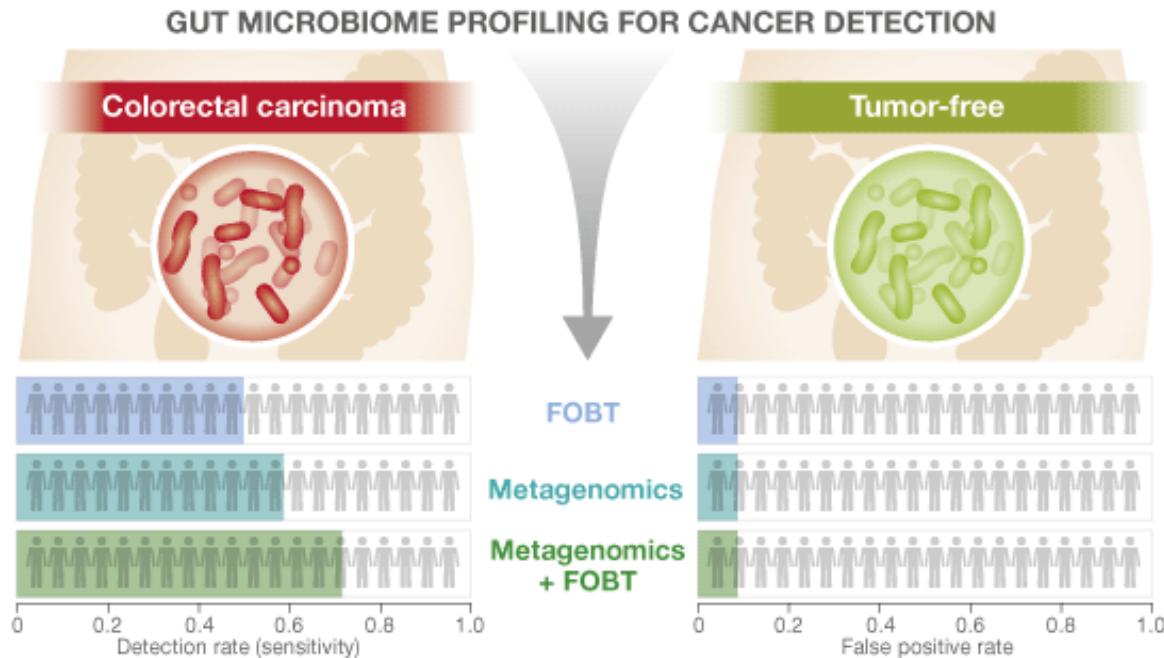


■ enriched in CRC \* adj.  $P < 0.01$   
 ■ depleted in CRC \*\* adj.  $P < 0.001$



L'analyse fonctionnelle  
 métagenomique révèle un  
 shift métabolique (dysbiose)  
 microbien associé à la  
 progression du cancer

# Conclusions



Zeller, Tap et al.  
Mol Sys Biol.  
Nov 2014

✓ L'approche métagénomique permet d'augmenter la sensibilité de la détection du cancer du colon de 45% (comparé à l'hémocult seul). Le microbiote devient potentiellement un milieu d'identification de marqueurs diagnostiques et de dépistage.

✓ Il existe une dysbiose liée au CRC, celle-ci est informative sur les fonctions dominantes potentiellement impliquées dans la carcinogénèse.

✓ Shift fonctionnel métabolique du microbiote intestinal : dégradation des fibres alimentaires réduite et métabolisme des protéines accompagné de processus d'inflammation

# Remerciements

**Georg Zeller**

**Anita Y Voigt**

Shinichi Sunagawa

Jens Roat Kultima

Paul I Costea

Aurélien Amiot

Jürgen Böhm

Francesco Brunetti

Nina Habermann

Rajna Hercog

Moritz Koch

Alain Luciani

Daniel R Mende

Martin A Schneider

Petra Schrotz-King

Christophe Tournigand

Jeanne Tran Van Nhieu

Takuji Yamada

Jürgen Zimmermann

Vladimir Benes

Matthias Kloor

Cornelia M Ulrich

Magnus von Knebel Doeberitz

Iradj Sobhani

Peer Bork



**CancerBiome Project**



**Assoc. Charles Debray**

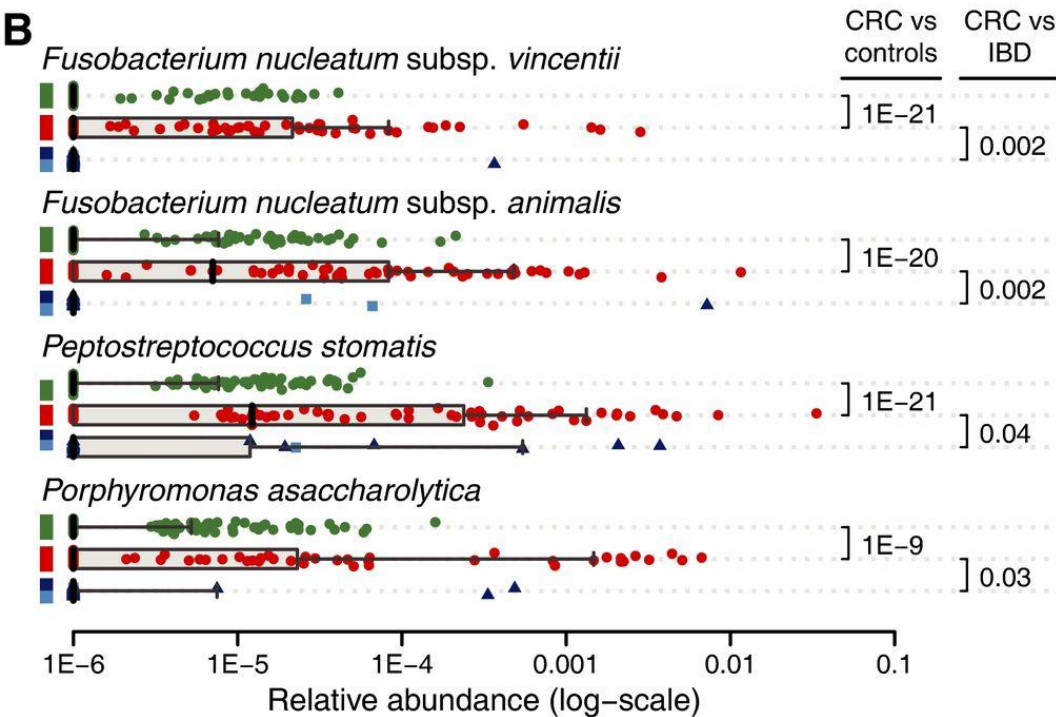
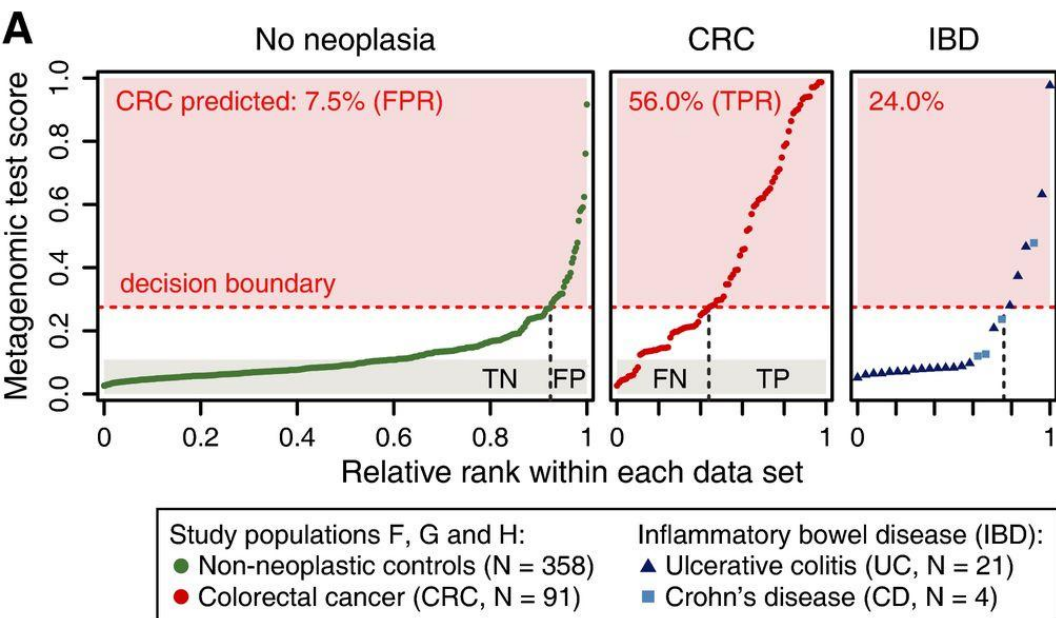


Wolfgang Huber, Athanasios Typas, Christian Widmer, Gunnar Rätsch, Yan Ping Yuan, Bettina Haase, Dinko Pavlinic, and Bianka Baying, Gilles Gatineau, Michel Azizi, Thomas Aparicio, Marjan Djabbari, Yann Le Baleur, Isabelle Baumgartner, Hervé Hagège, Anne Courillon-Mallet, Laurent Costes, Robert Benamouzig, Michael Levy, Maryan Cavicchi, Elie Zrihen, Alain Rozenbaum, Gilles Trojmann, Damien Levoir, Olivier Pecriaux, Christophe Lochet, Marc Parieto, Karen Leroy, Bijan Ghaleh, Philippe Le Corvoisier, Mariane Mozer, Philippe Capelle, Benoit Coffin, Marc Gornet, Clare Abbenhardt, Verena Widmer, Stephanie Tomic, Christine Fink, Manja Ghajar Rahimi, Torsten Kölsch, Judith Kammer, and Janina Biazeck, Karine Le Roux, Sonia Garrigou, Julie Villemot, Sylvia Verdy, Philippe Langella, Jean Pierre Furet, Joël Doré, Jean Pierre Carrau, Lin Zielske, Renate Skatula, Anett Brendel, Hicham Mansour, Biba Nebbad, and Amine Amoura.



# Annexes

# Evaluation du signal CRC chez les MICI



Taux de faux positifs augmenté chez les MICI mais le signal reste plus enrichi chez les CRC

