

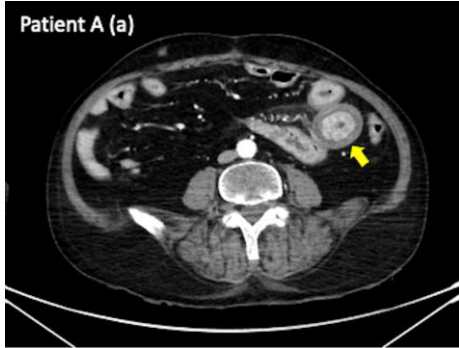
Analyse taxonomique et fonctionnelle du microbiote digestif et des modifications de la barrière entérocytaire au cours de l'entérococolite du neutropénique

Natacha KAPANDJI

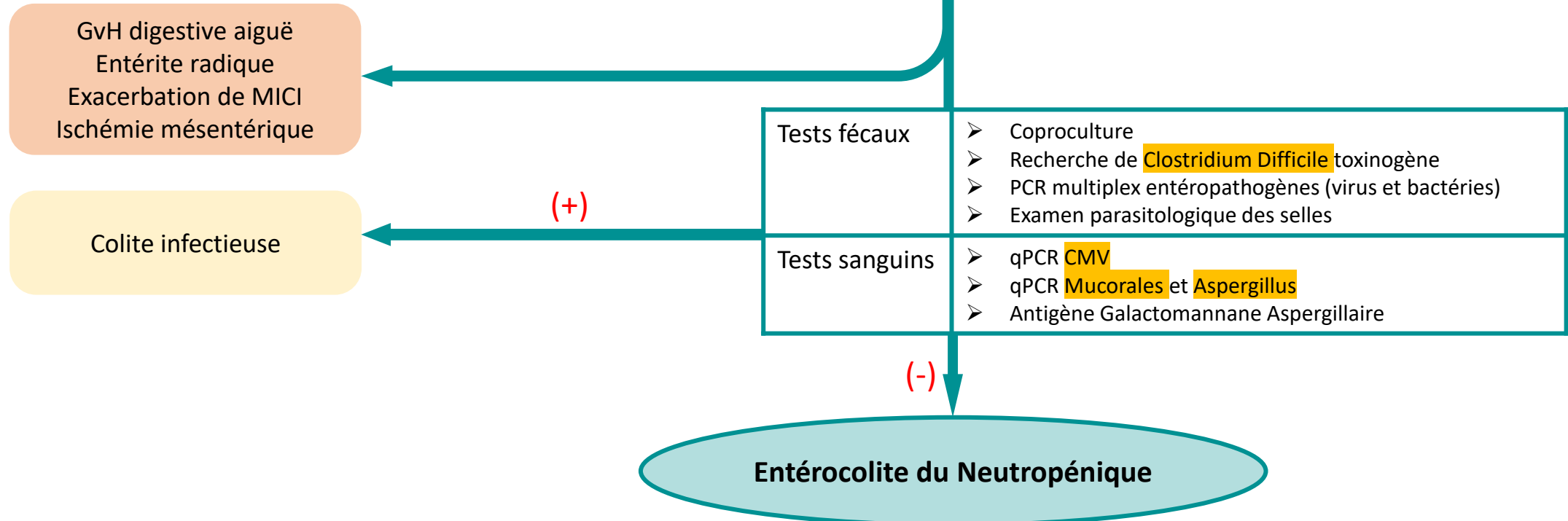
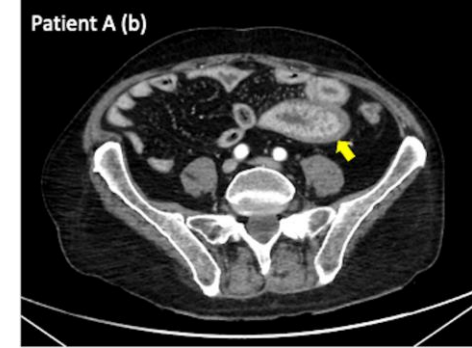
Dirigée par Lara ZAFRANI (INSERM U944 / CNRS UMR7212)

Et co-dirigée par Muriel THOMAS (Micalis - INRAe)

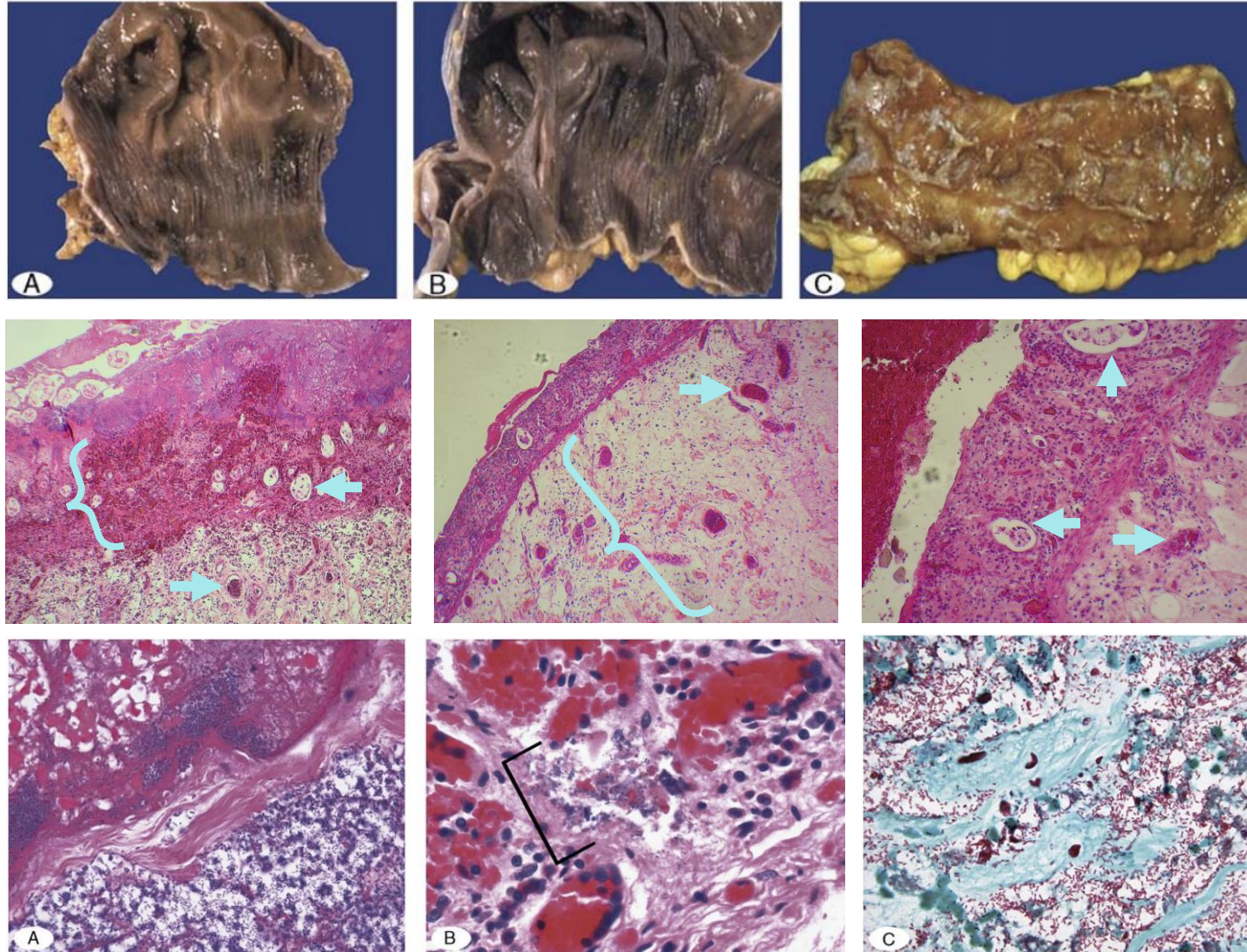
Critères diagnostiques



Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Douleur Abdominale (EVA > 3/10) ➤ Distension abdominale ➤ Crampes intestinales ➤ Diarrhées ➤ Saignement digestif bas
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Neutropénie < 0.5 G/L ➤ Fièvre > 38.3°C ➤ Imagerie montrant un épaissement de la paroi intestinale > 4mm sur plus de 30mm

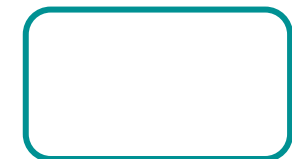
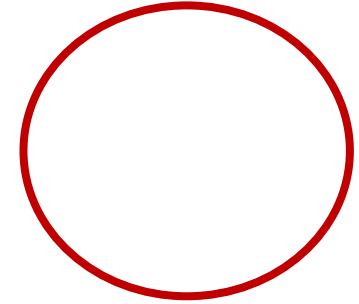
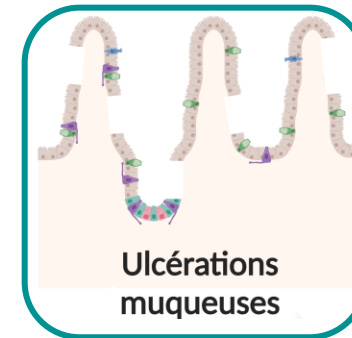


Histologie



Problématique

Inhibiteurs de Topoisomérases	Anthracyclines Irinotecan Etoposide
Poison des Tubules	Taxanes Vinca alkaloides
Antimétabolites	Pemetrexed Cytarabine Gemcitabine 5-fluorouracil / capecitabine
Alkylants	Cyclophosphamide Ifosfamide Chimiothérapies à base de platine



Objectifs

- Obj 1 : Evaluer la valeur diagnostique de biomarqueurs sériques dans l'EN
- Obj 2 : Analyser le microbiote digestif des patients EN
- Obj 3 : Rechercher des facteurs prédictifs pré-chimiothérapie d'EN
- Obj 4 : Analyser les modifications de la barrière intestinale en cas d'EN

Méthodologie



Accord du Comité de Protection des Personnes Ile de France VII du 12 Février 2020

Méthodologie



Admission

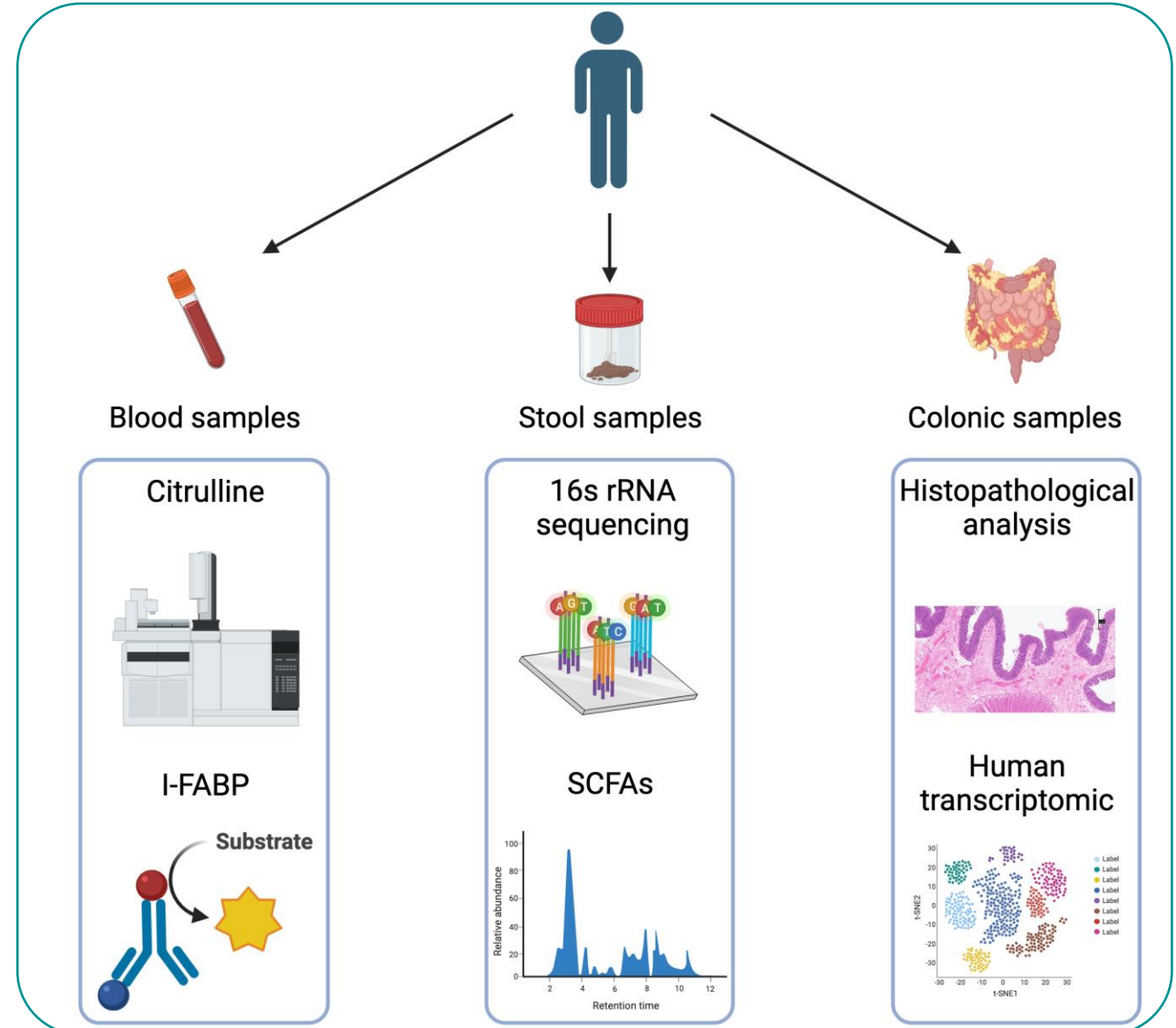
- Antécédents
- FDR de dysbiose
- Complications de la LAM

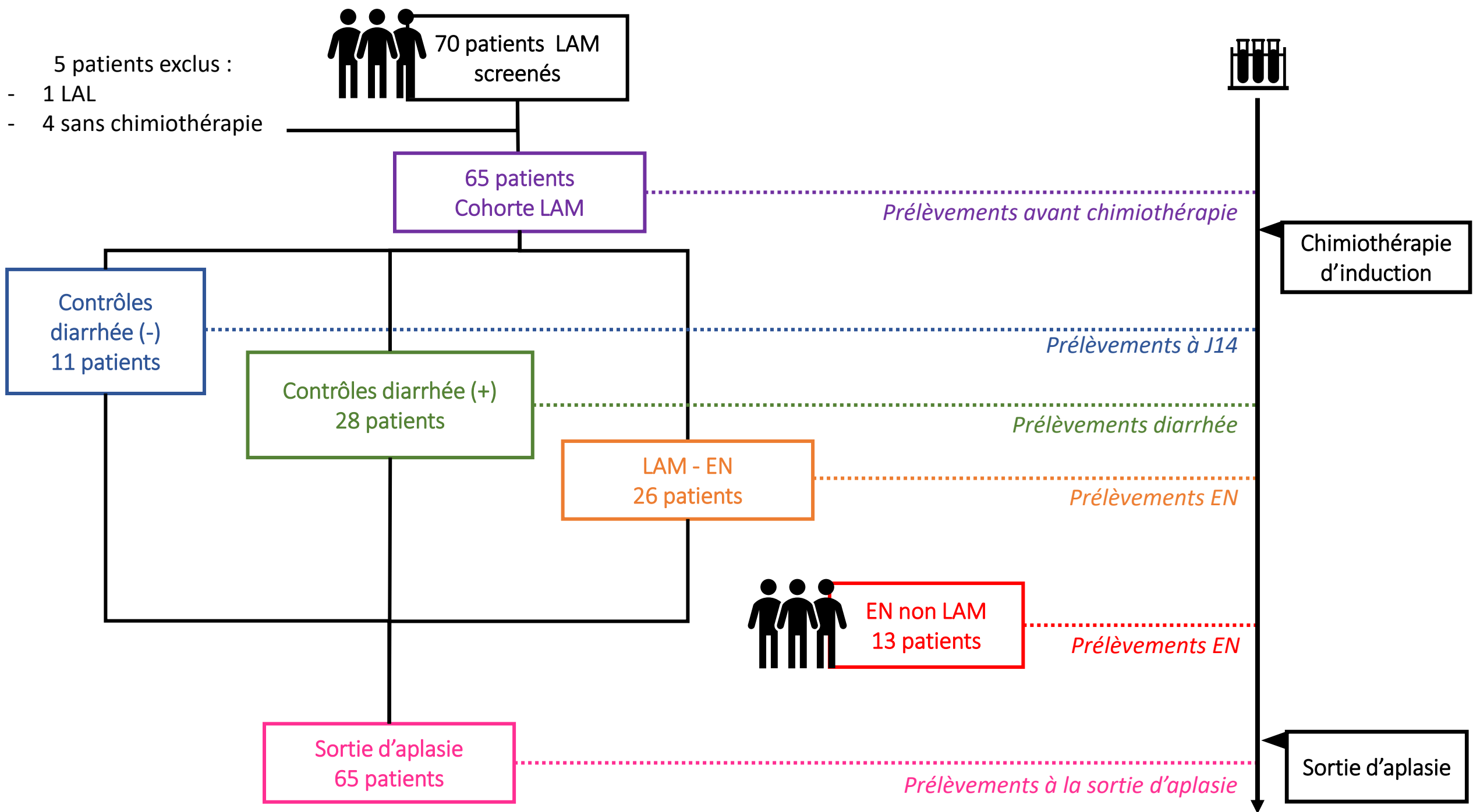
Prise en charge

- Traitements
- Complications
- Thérapeutiques en cas d'EN
- Admissions en réanimation

Follow-up

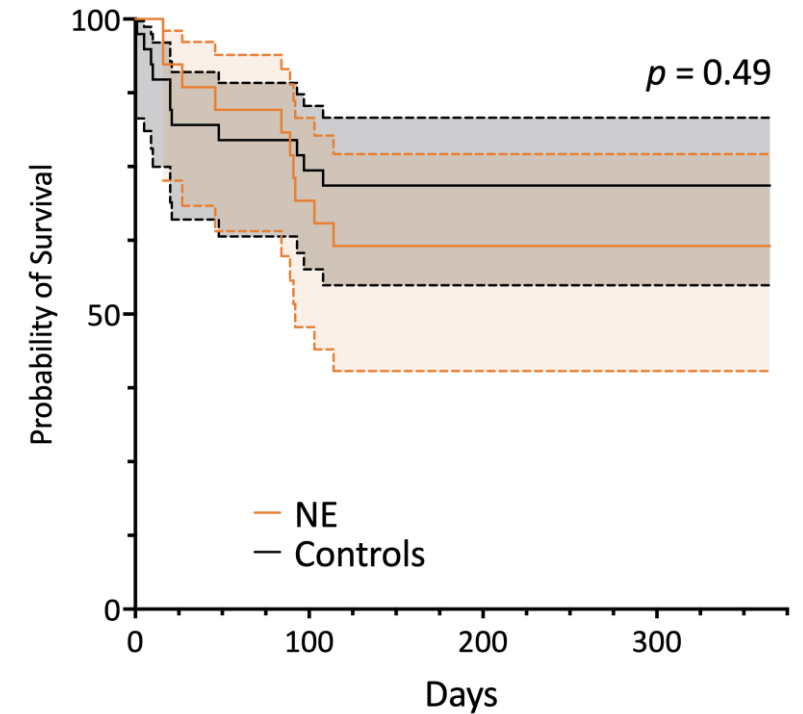
- Mortalité / rechute à 1 an



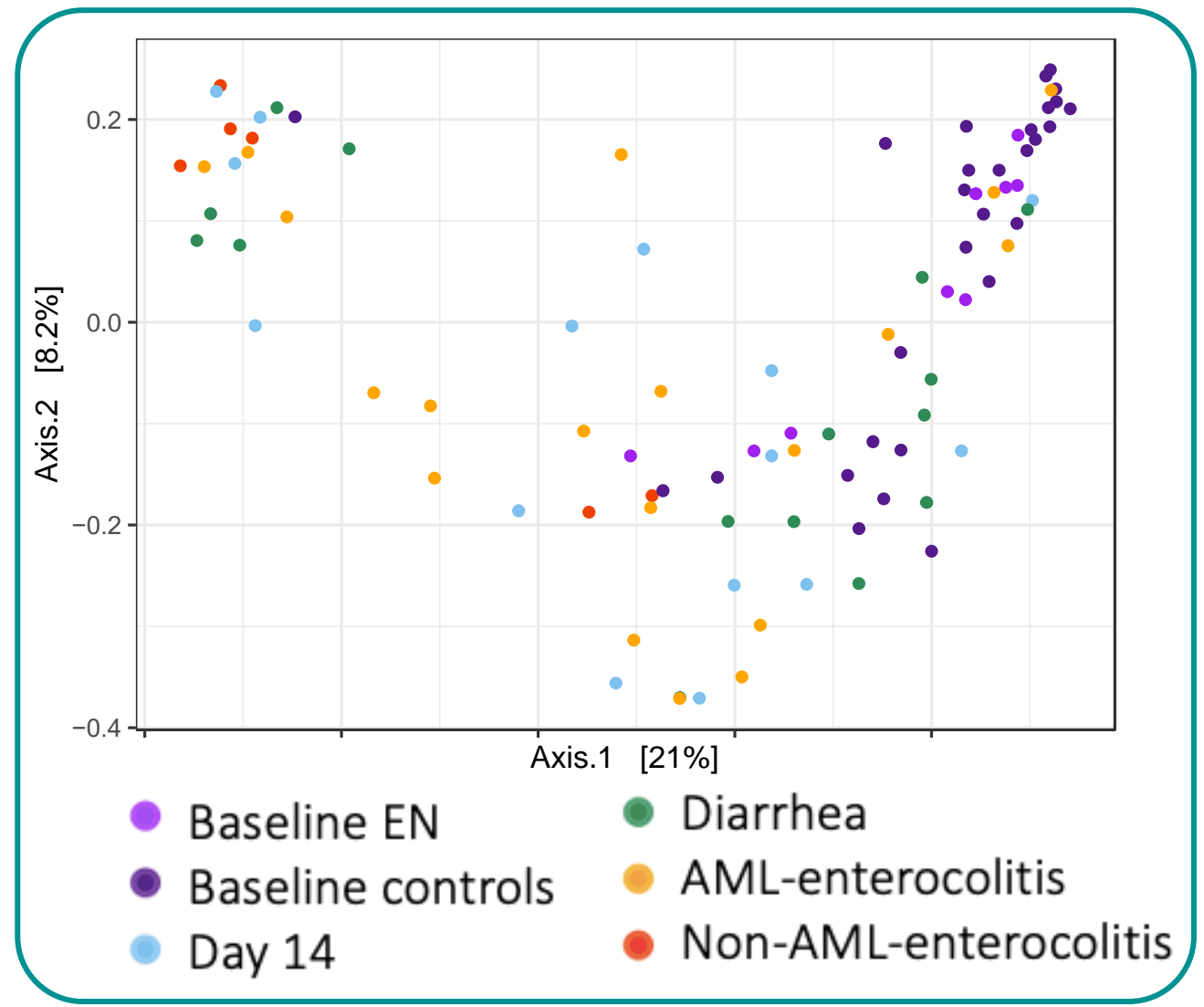
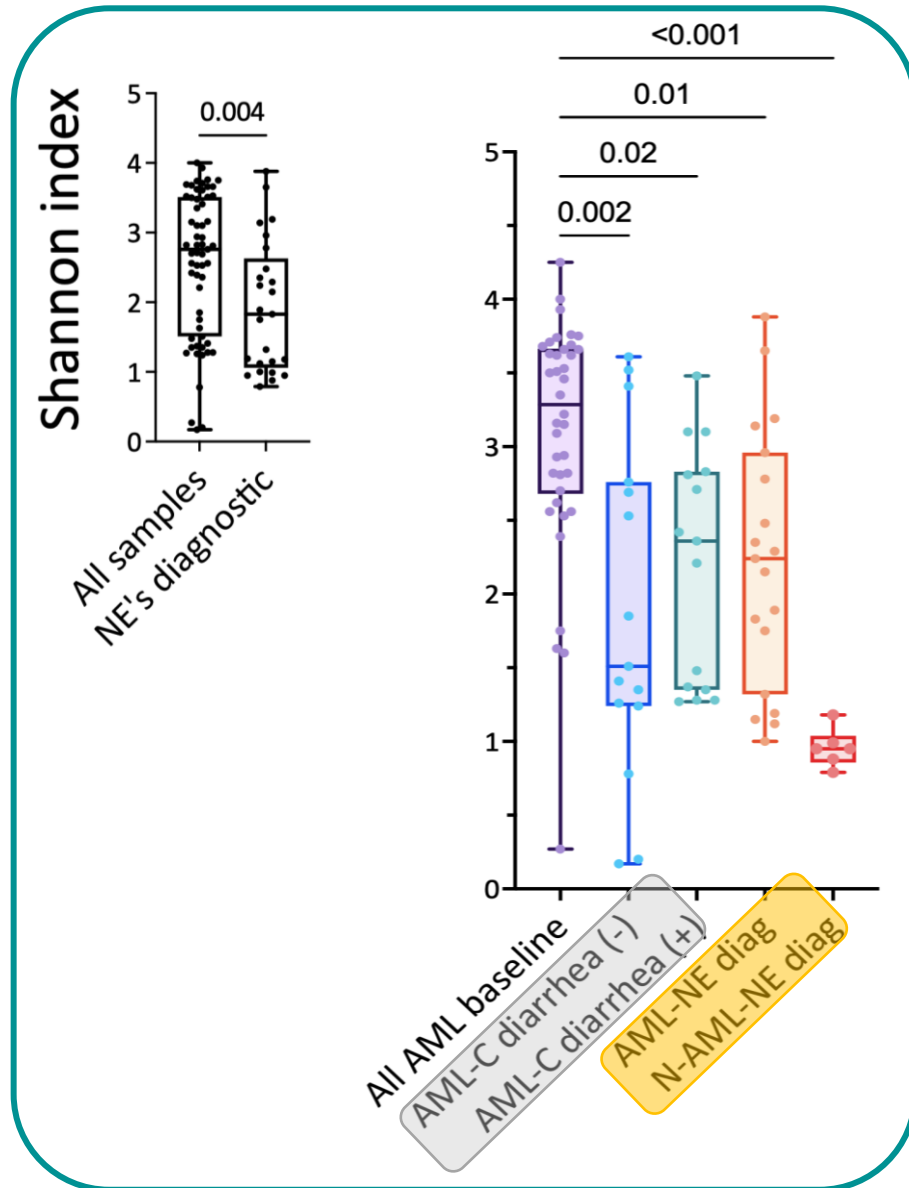


Entérocolites

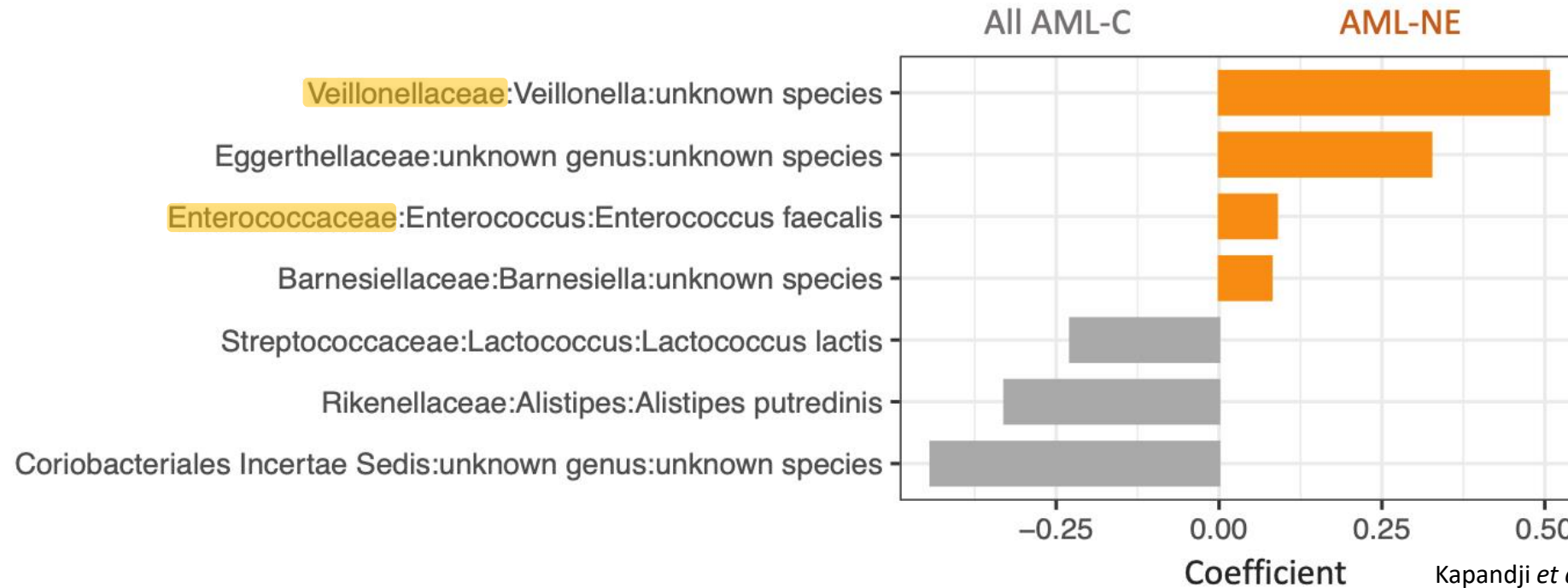
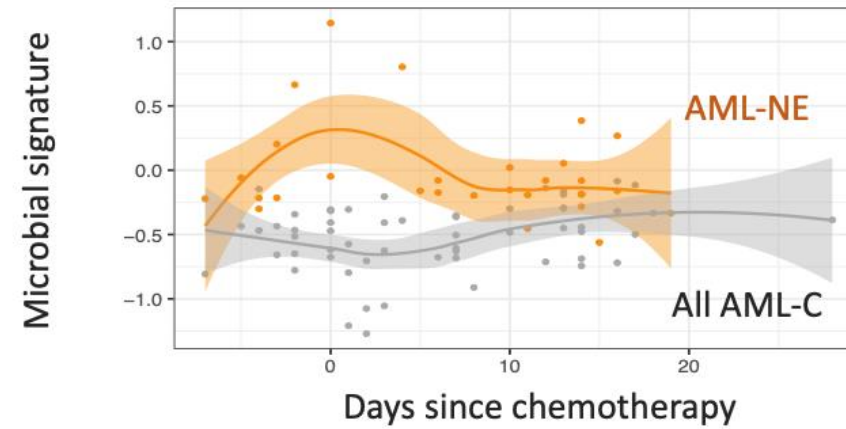
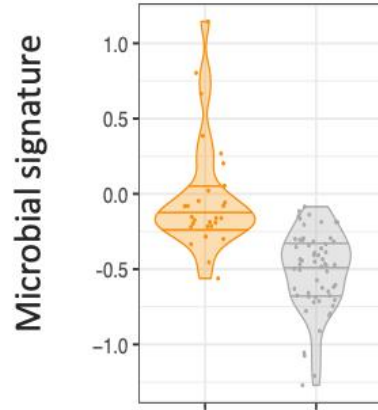
	Contrôles N = 39	Entérocolites N = 26	<i>P</i>
Admission en réanimation	46%	77%	0.01
Mucite	33%	77%	< 0.001
Récurrence herpétique	10%	50%	< 0.001
Bactériémies	11	15	0.04
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	7	0.01



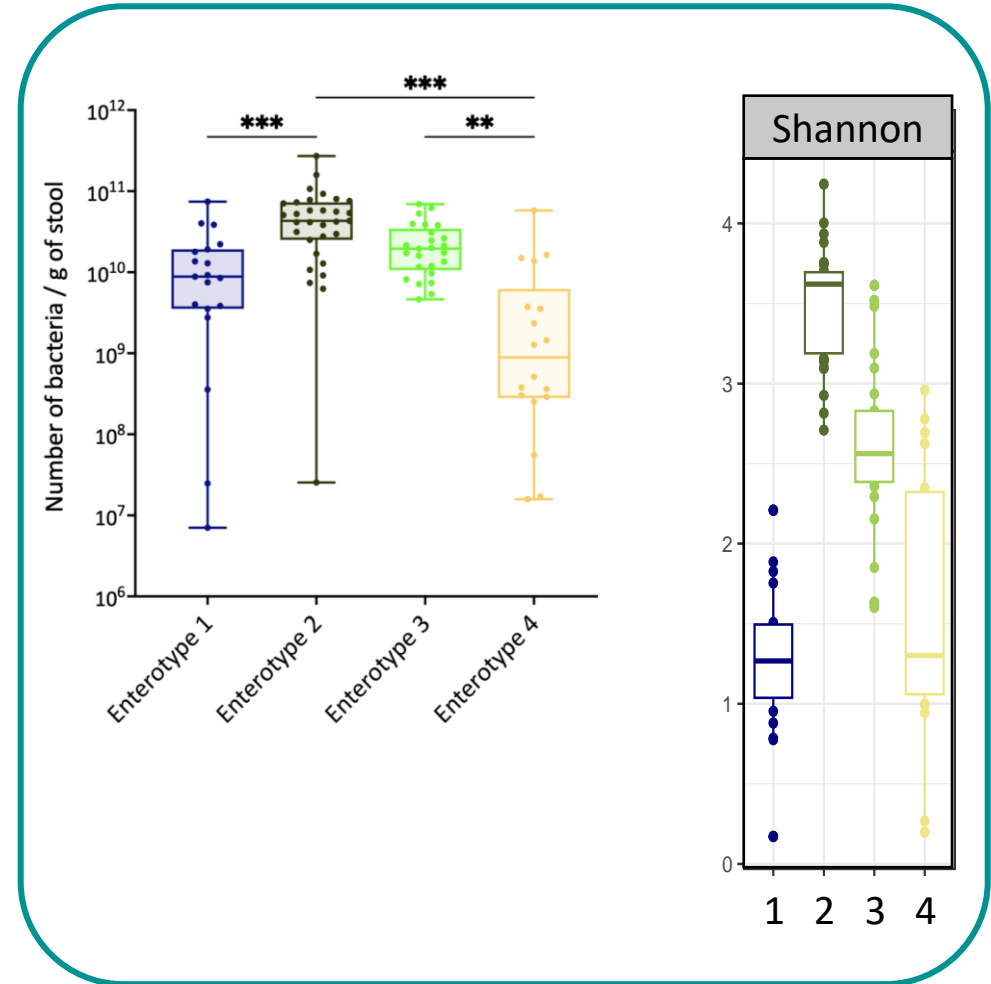
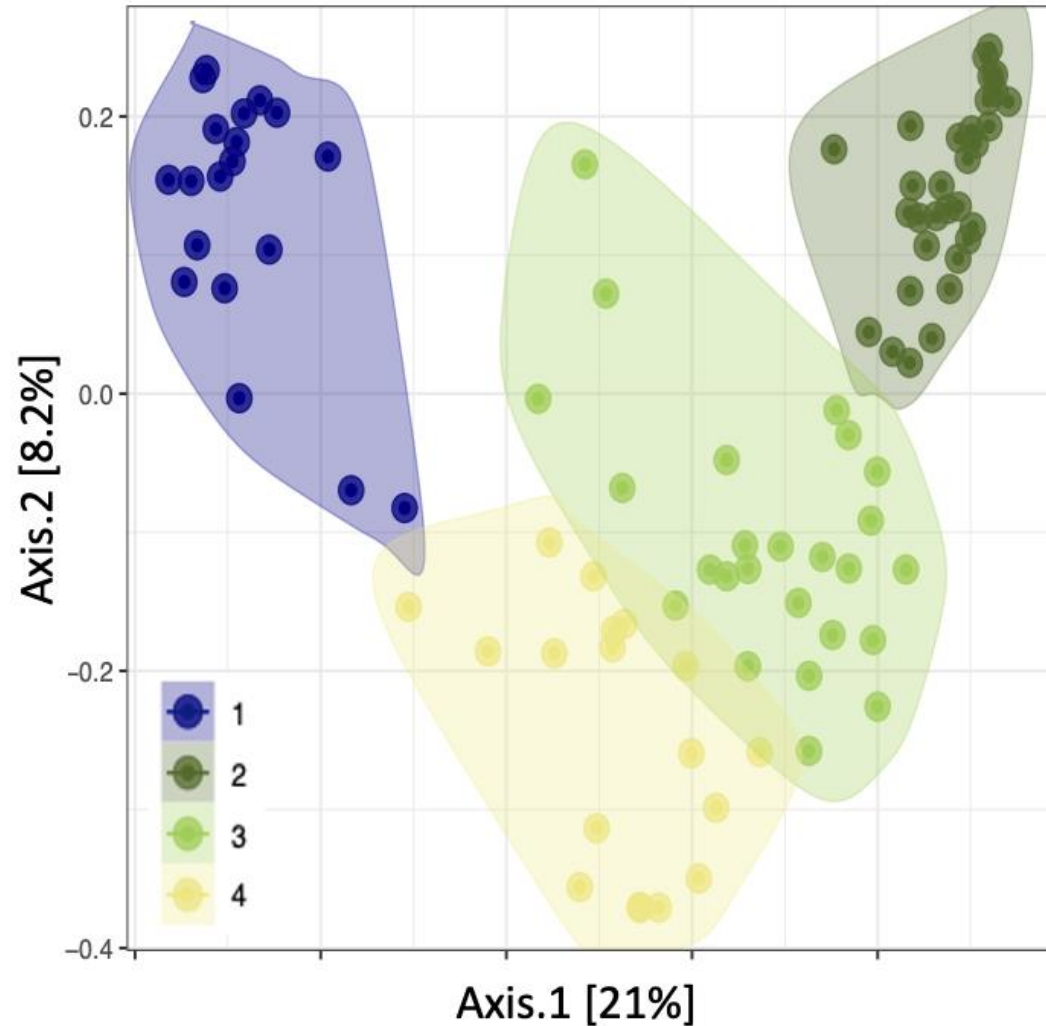
Analyse de diversité



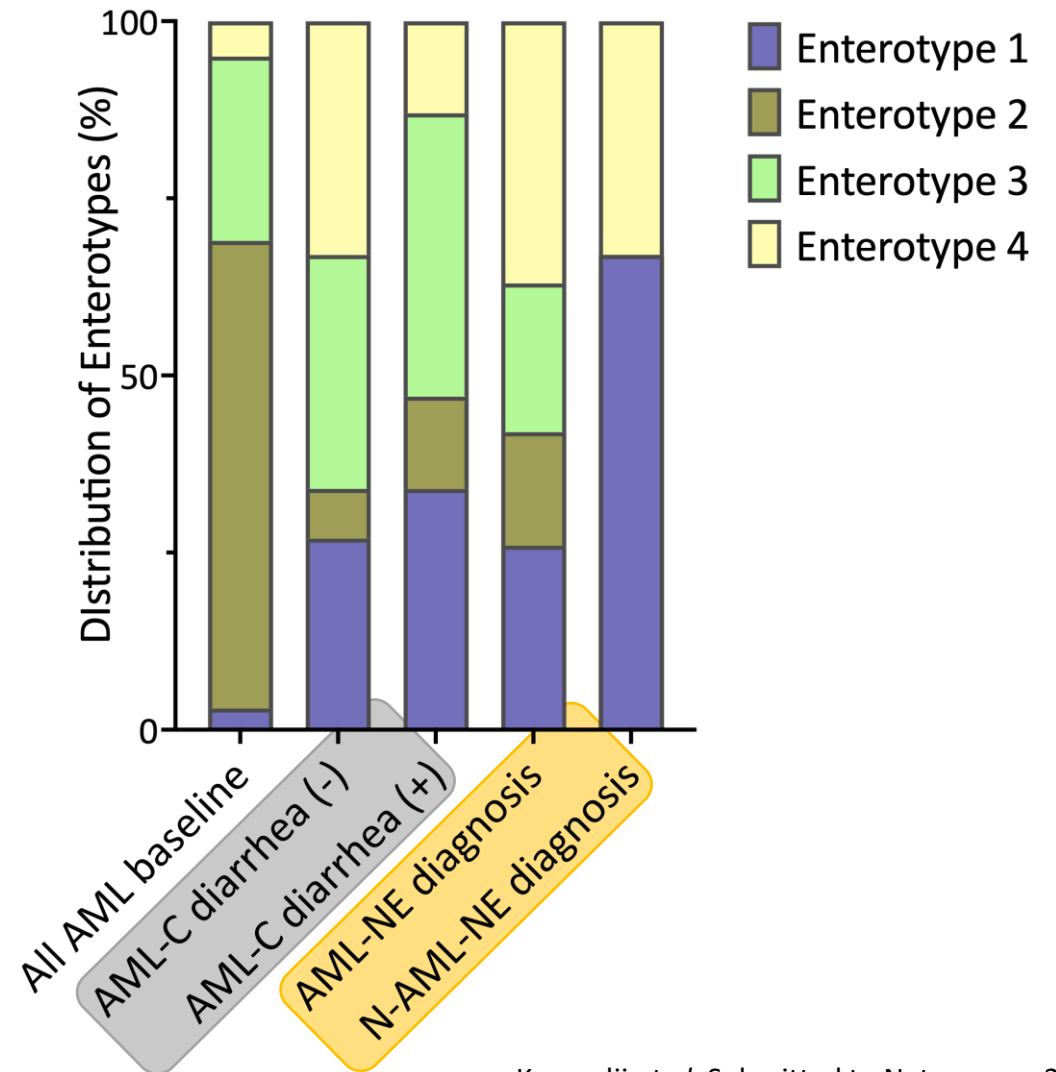
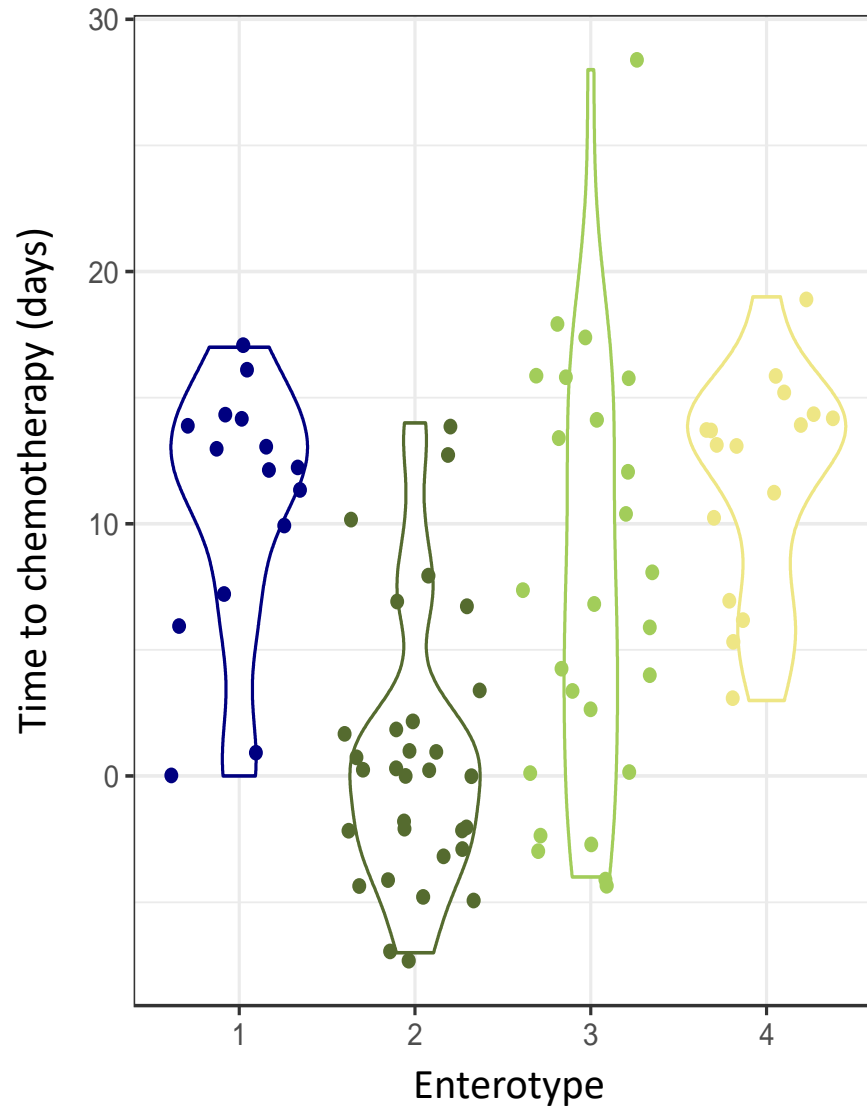
Signature microbienne



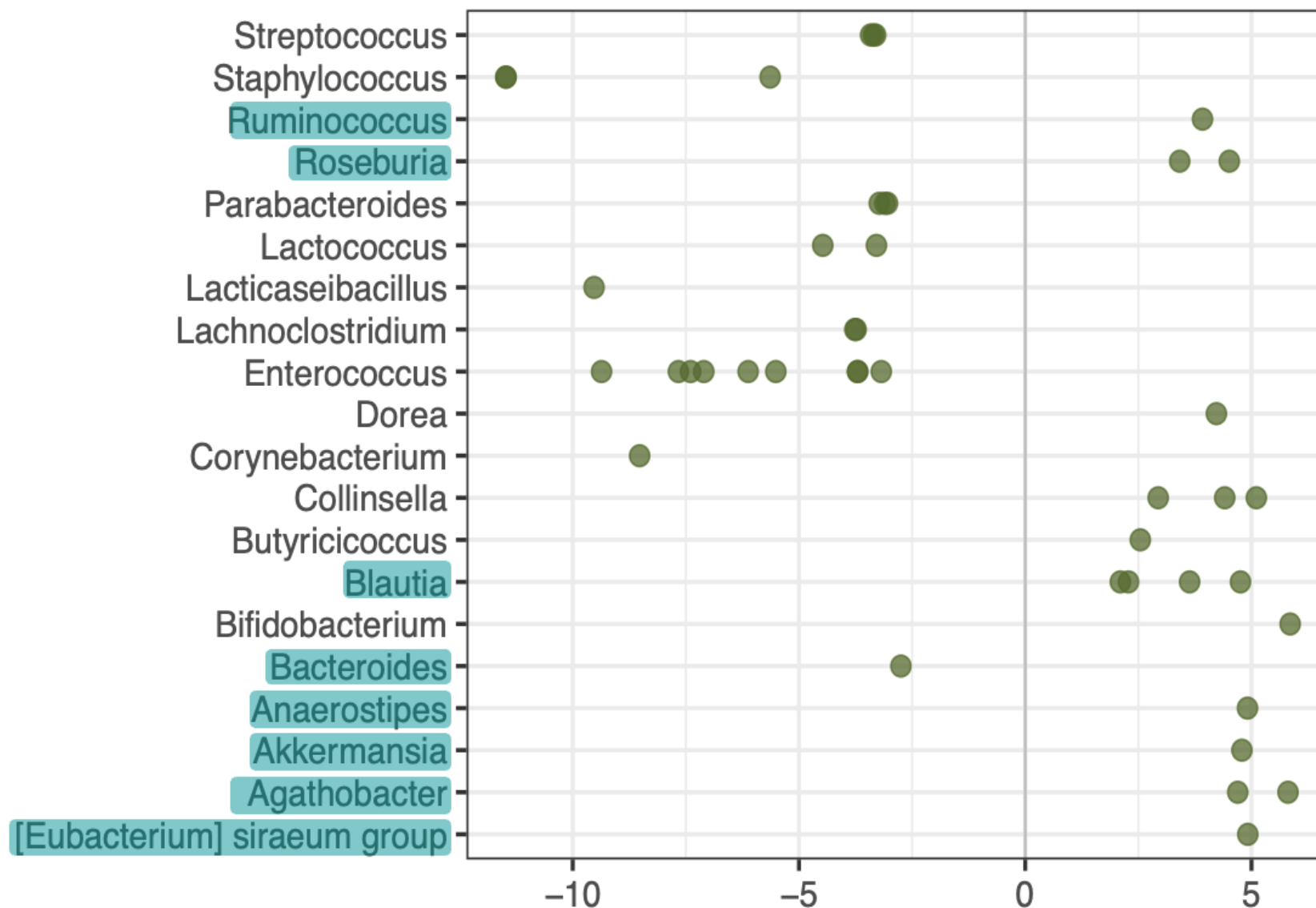
Identification de 4 entérotypes



Association des entérotypes avec la clinique

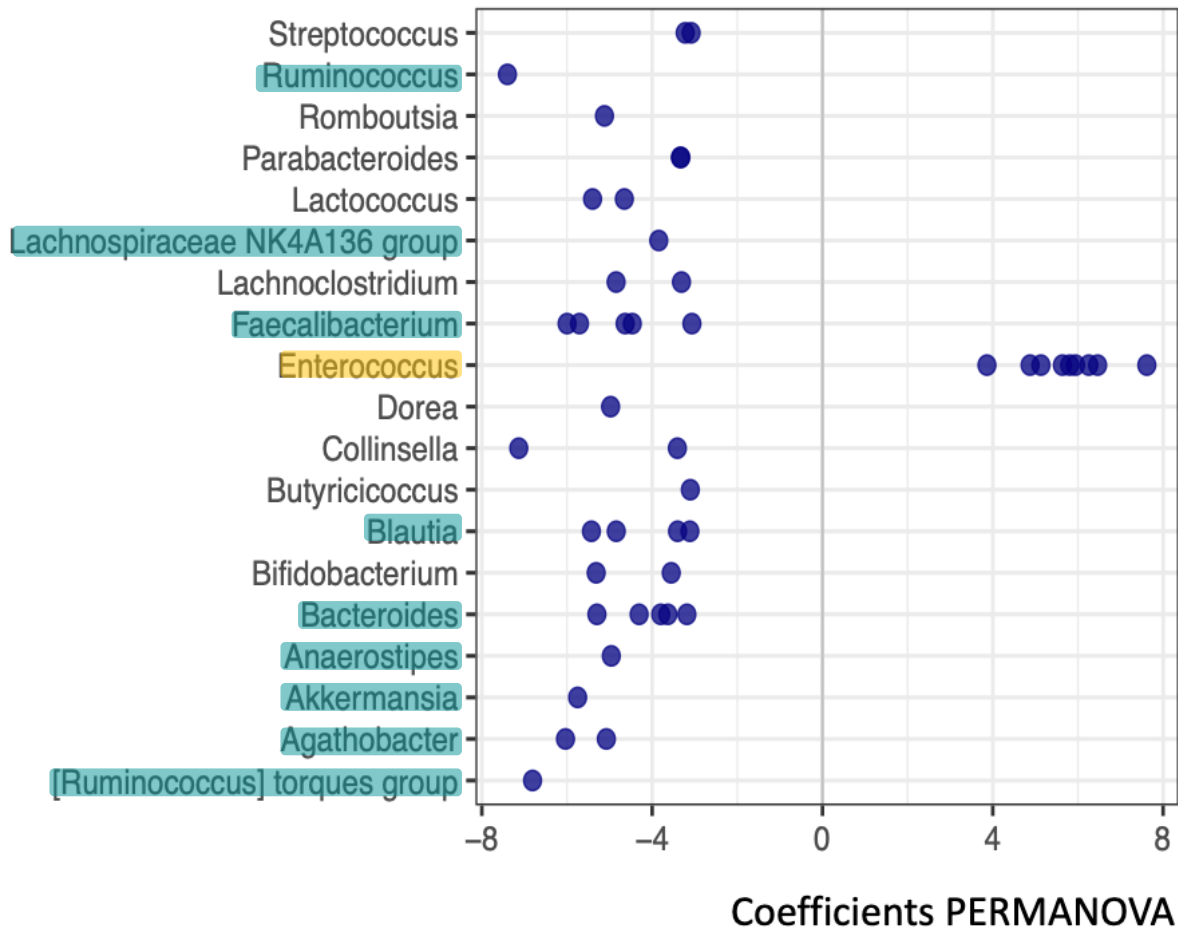


Composition de l'entérotype 2 « avant chimiothérapie »

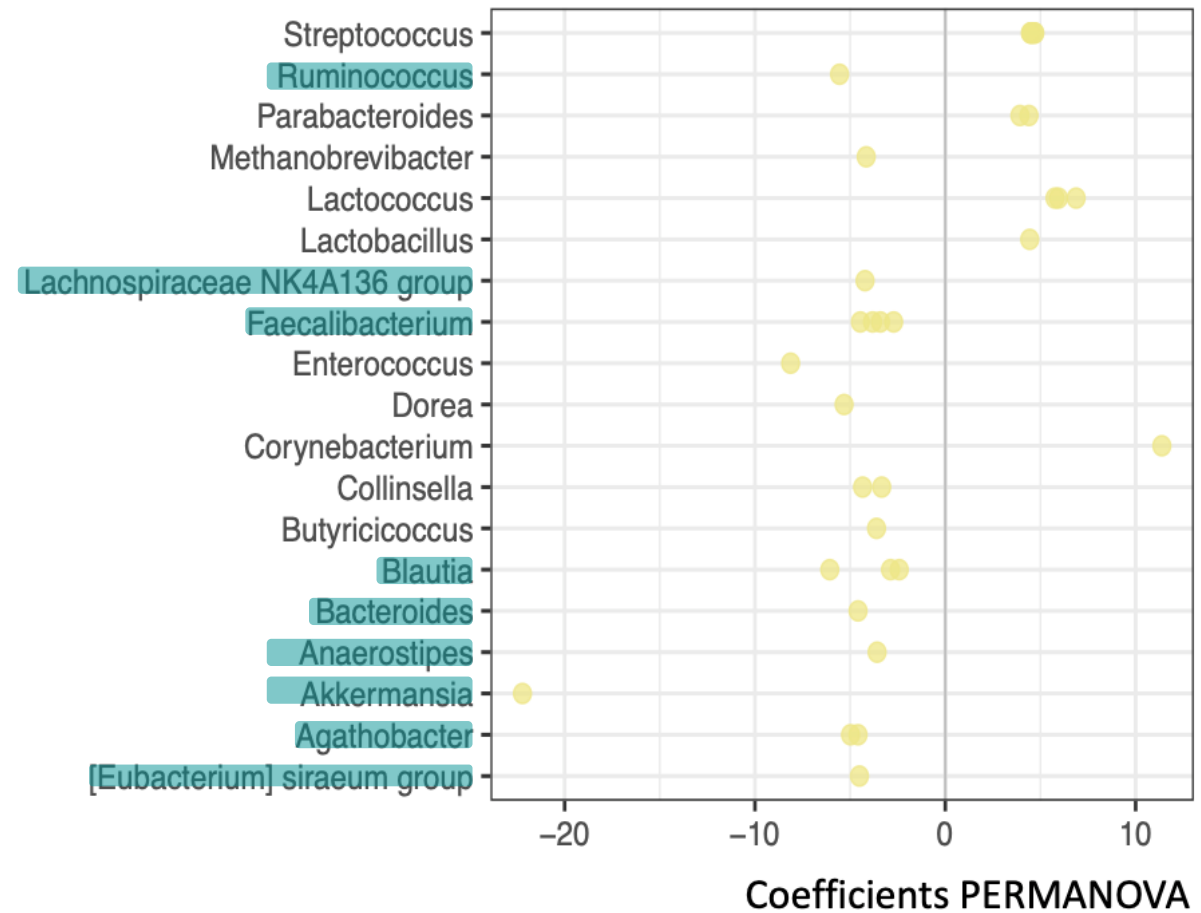


Composition des entérotypes « pathogènes »

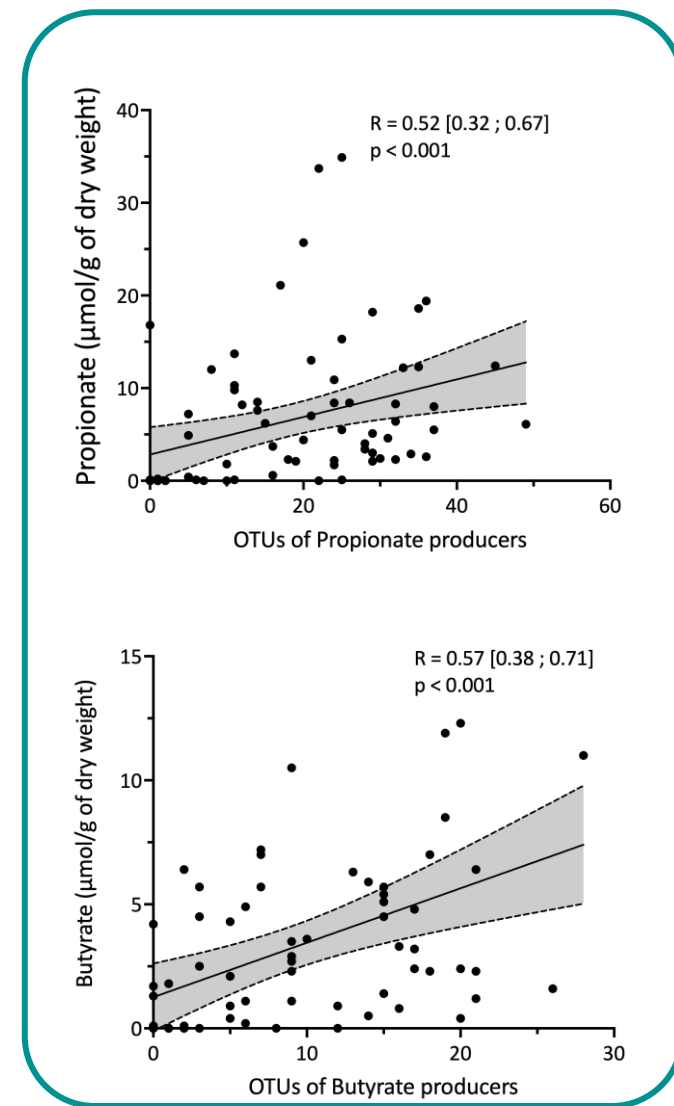
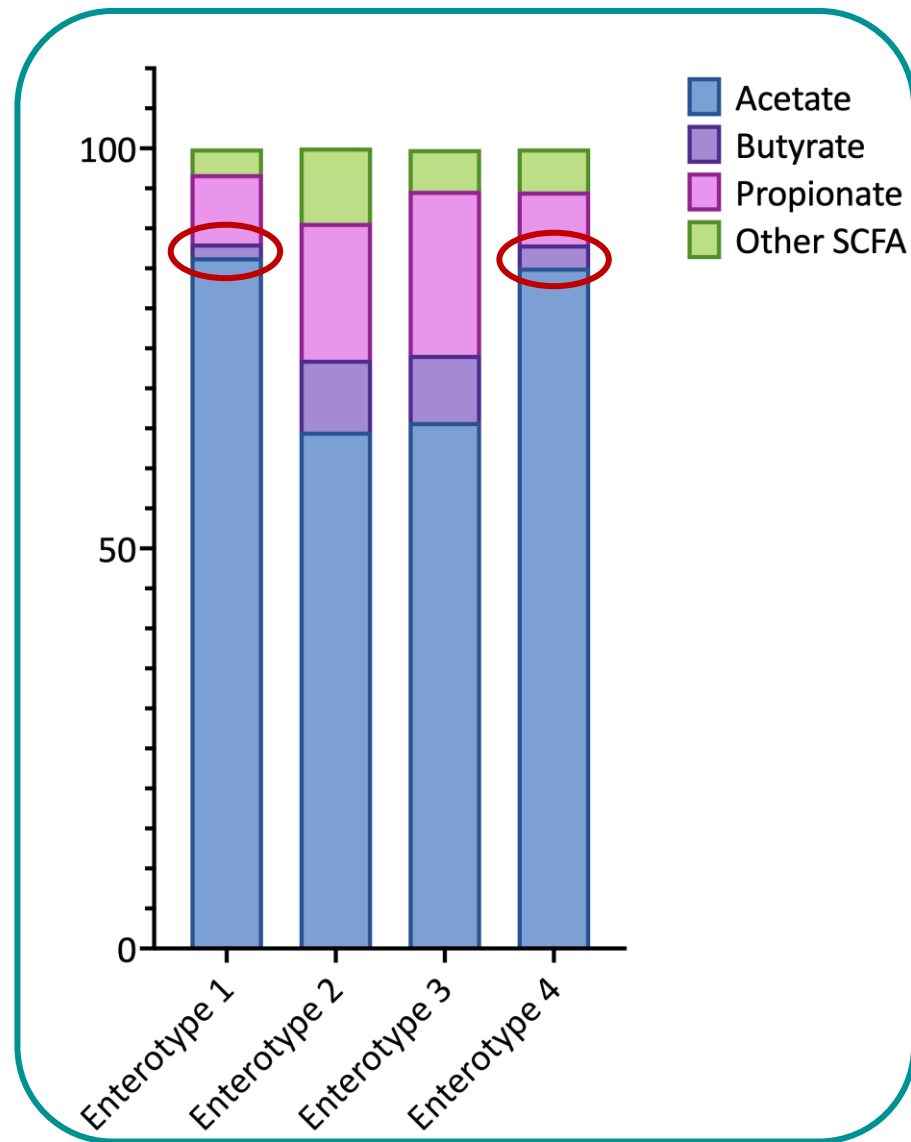
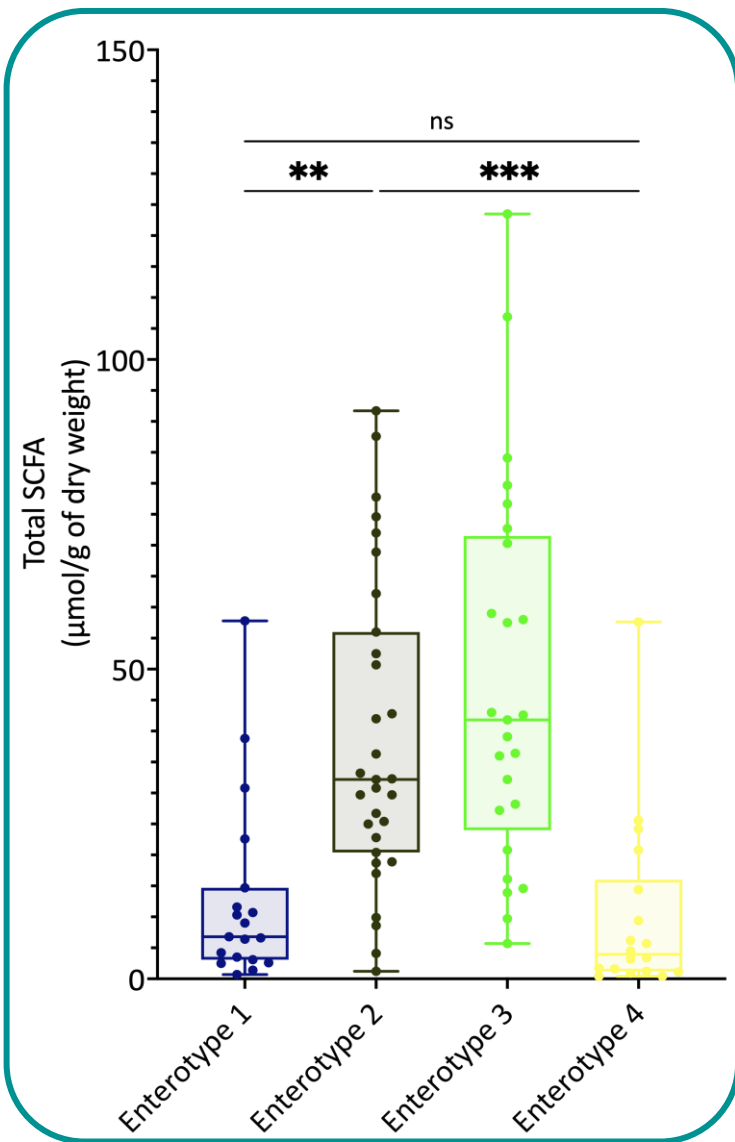
Enterotype 1



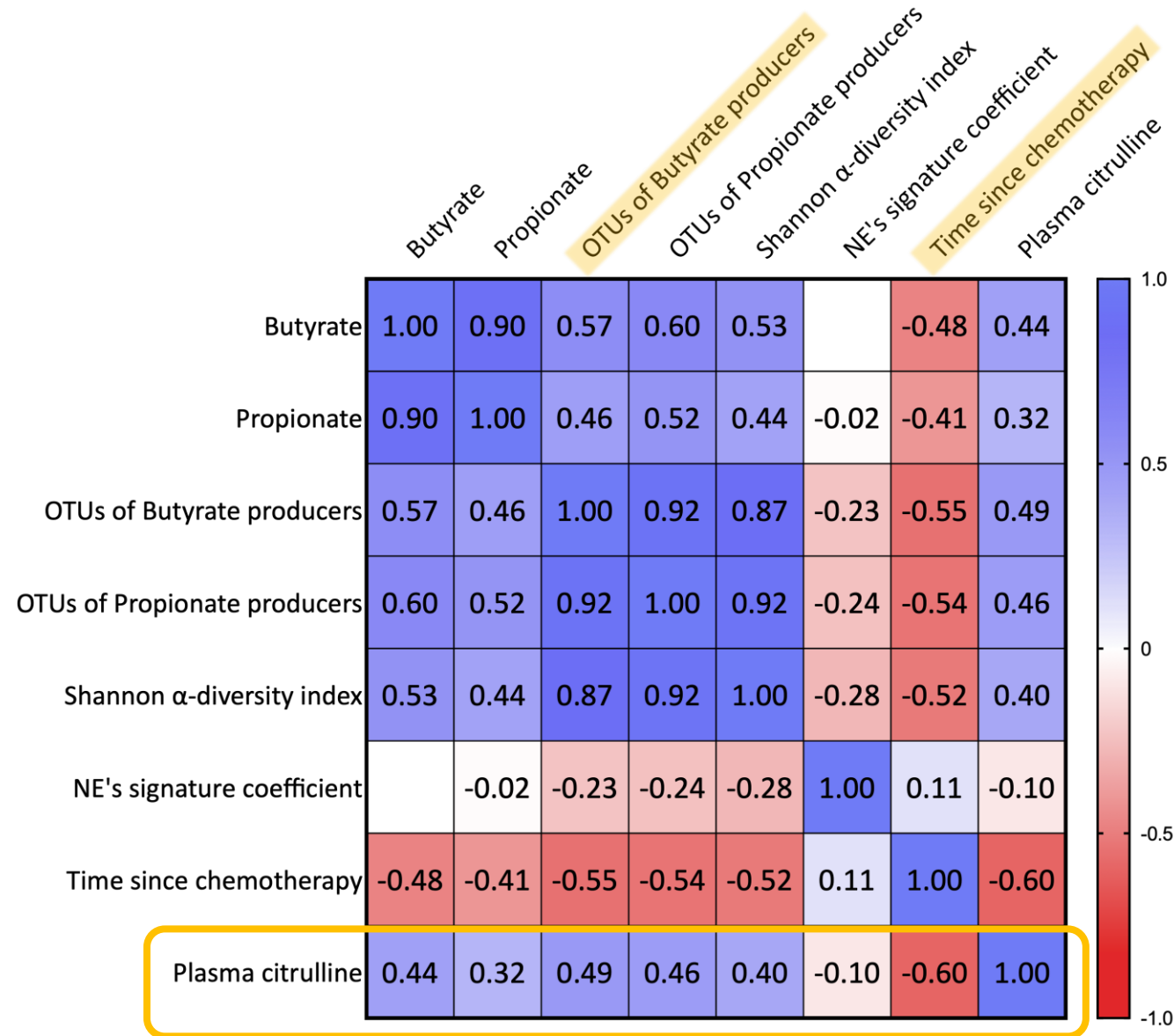
Enterotype 4



Production d'acides gras à chaînes courtes



Corrélations de Spearman avec la sévérité de l'atteinte



Conclusions (1)

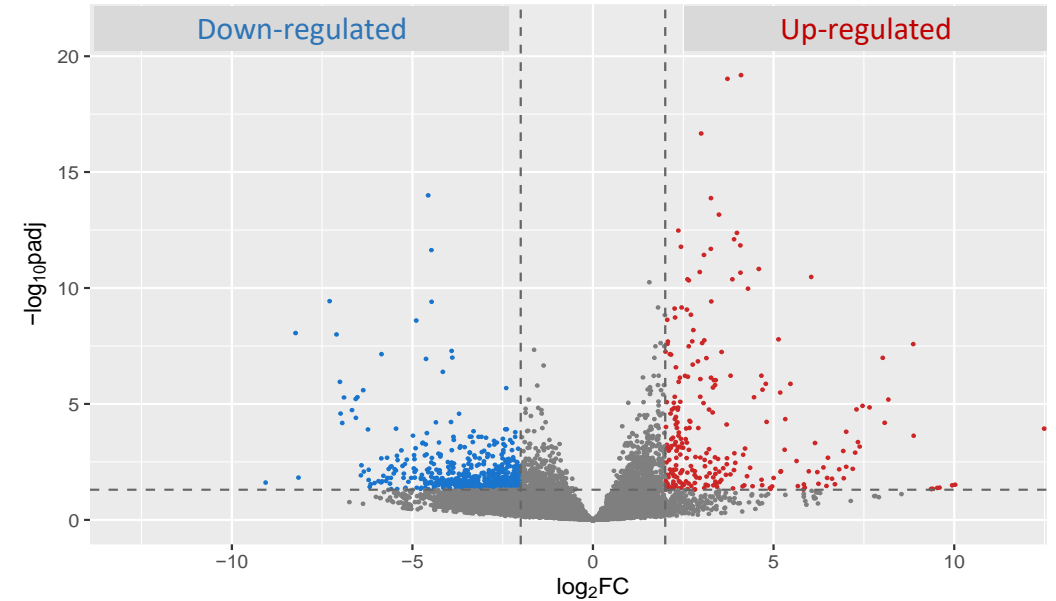
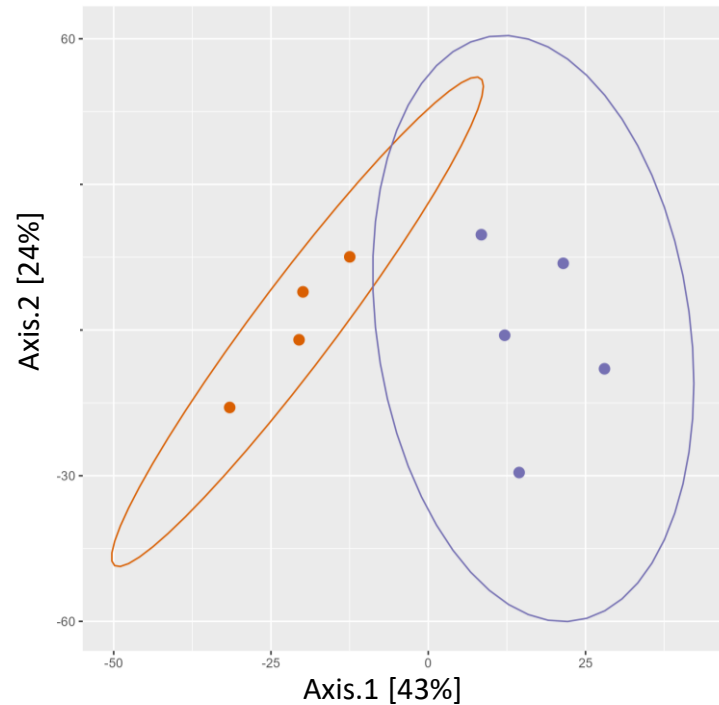
- EN en continuum avec les atteintes moins sévères (diarrhée simple)
- EN \Leftrightarrow Entérotypes 1 et 4
 - \downarrow bactéries productrices d'AGCCs
 - \downarrow [AGCCs]_s et surtout de Butyrate
- Sévérité de l'atteinte \Leftrightarrow Bactéries productrices de butyrate \Leftrightarrow [Butyrate]_s

Etude transcriptomique humaine sur pièce anatomique

6 Patients colectomisés
pour EN sévère

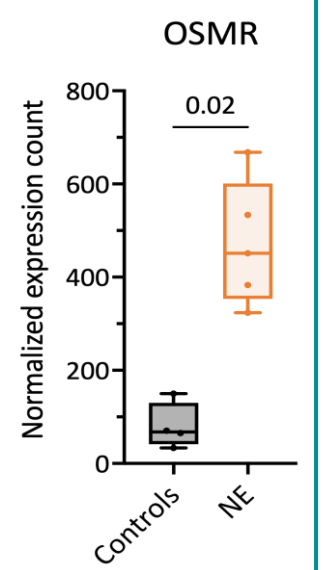
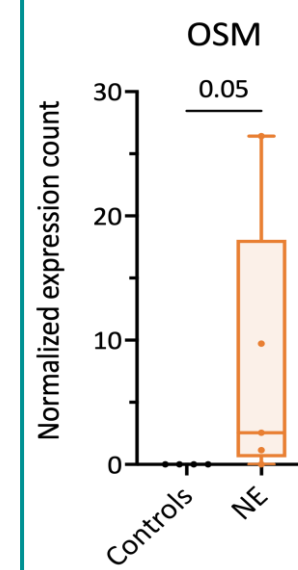
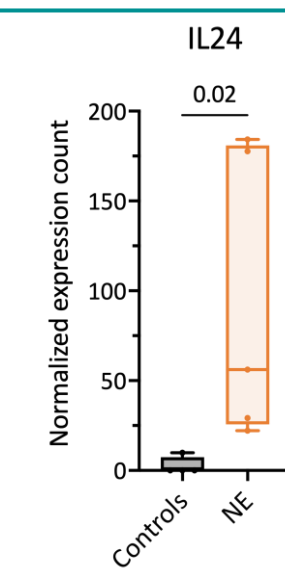
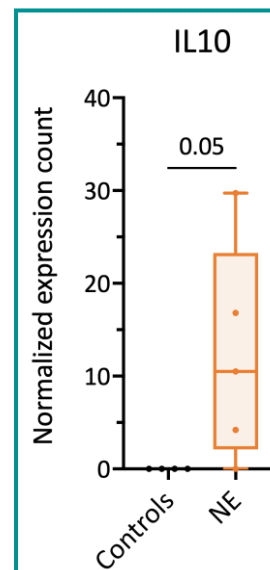
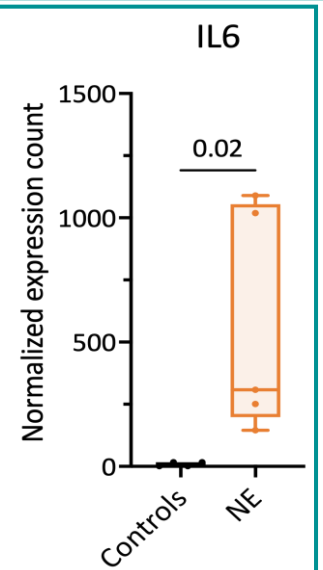
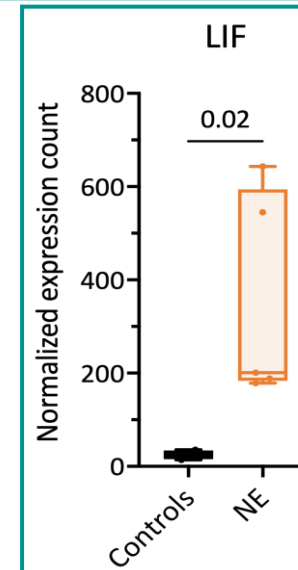
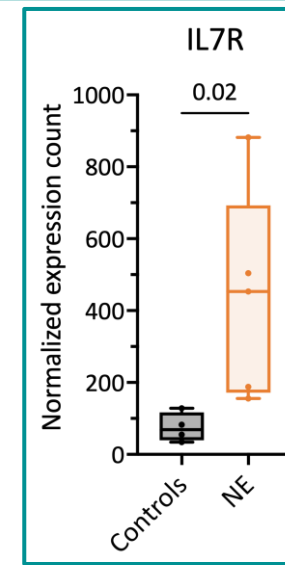
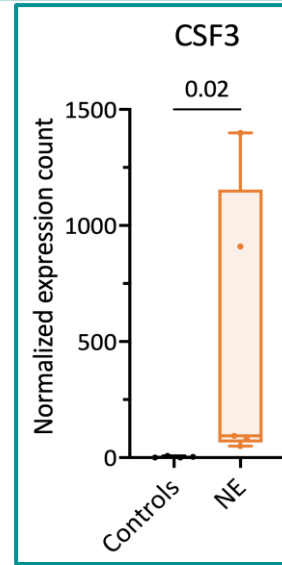
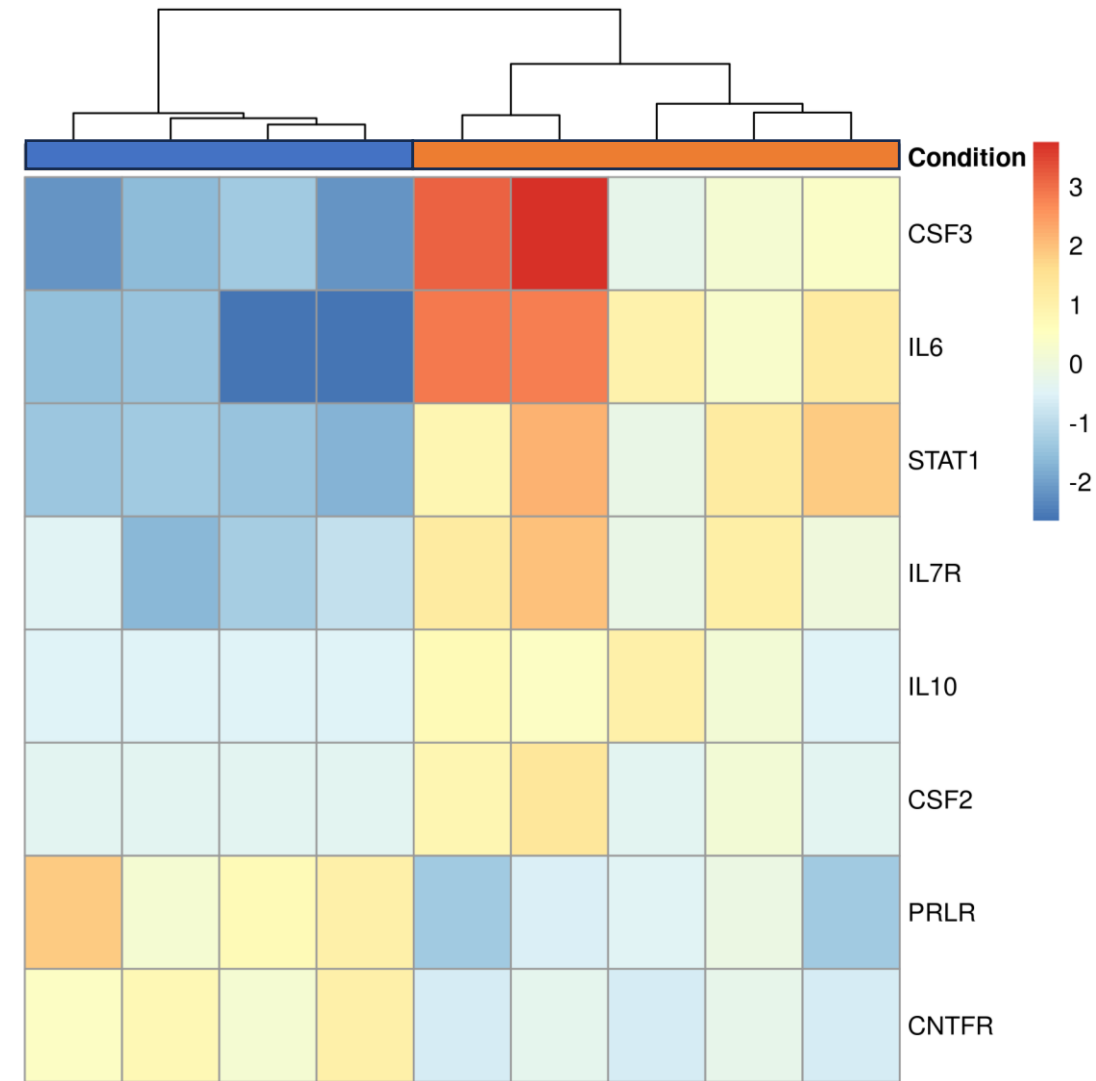
VS

5 Témoins colectomisés
pour cancer colique

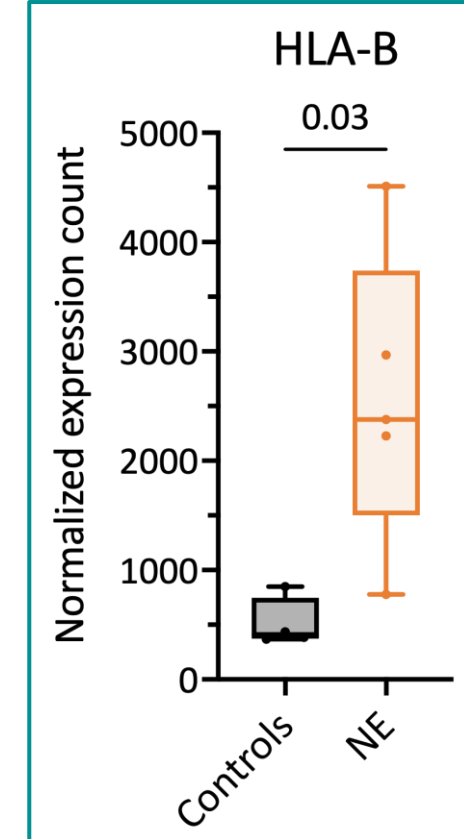
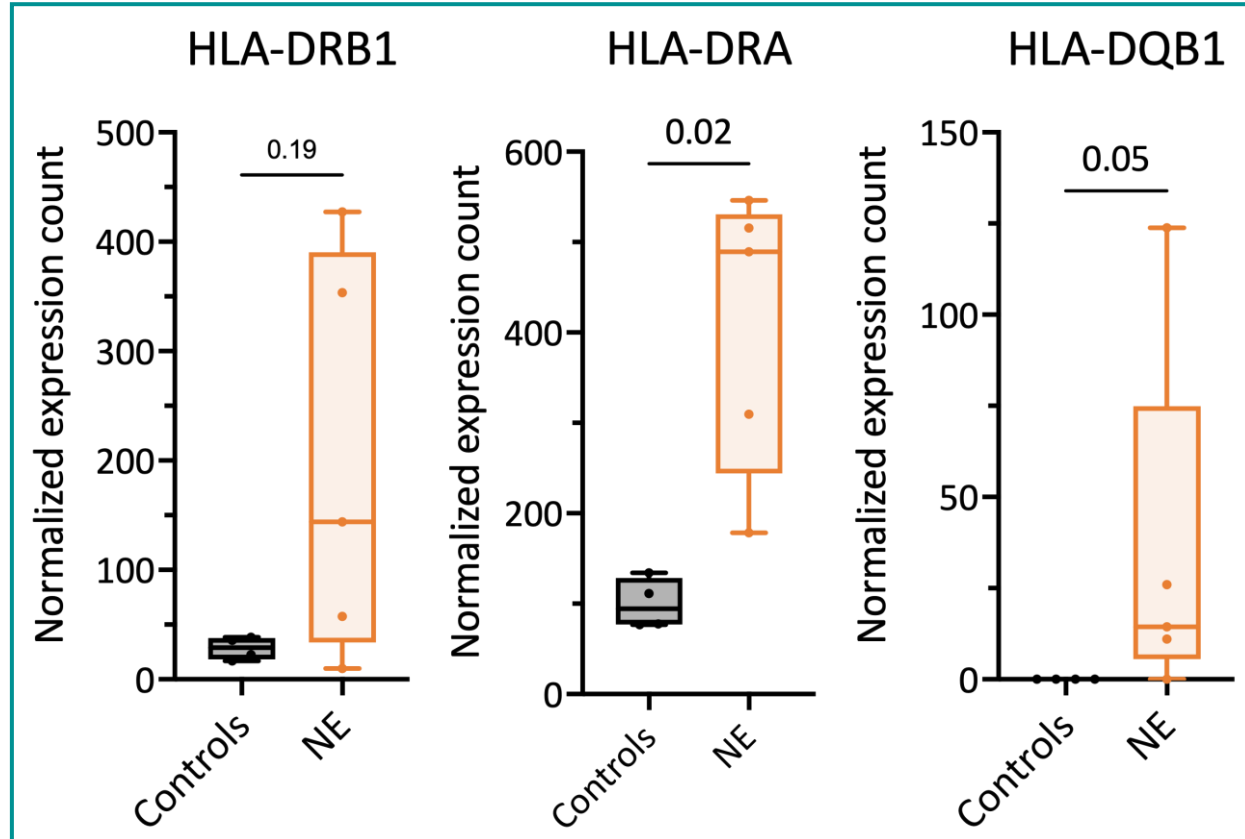


- Down-regulated (n=584)
- Unchanged ($padj > 0.005$ / $LFC < |2|$) (n=19775)
- Up-regulated (n=256)

JAK-STAT signaling pathway



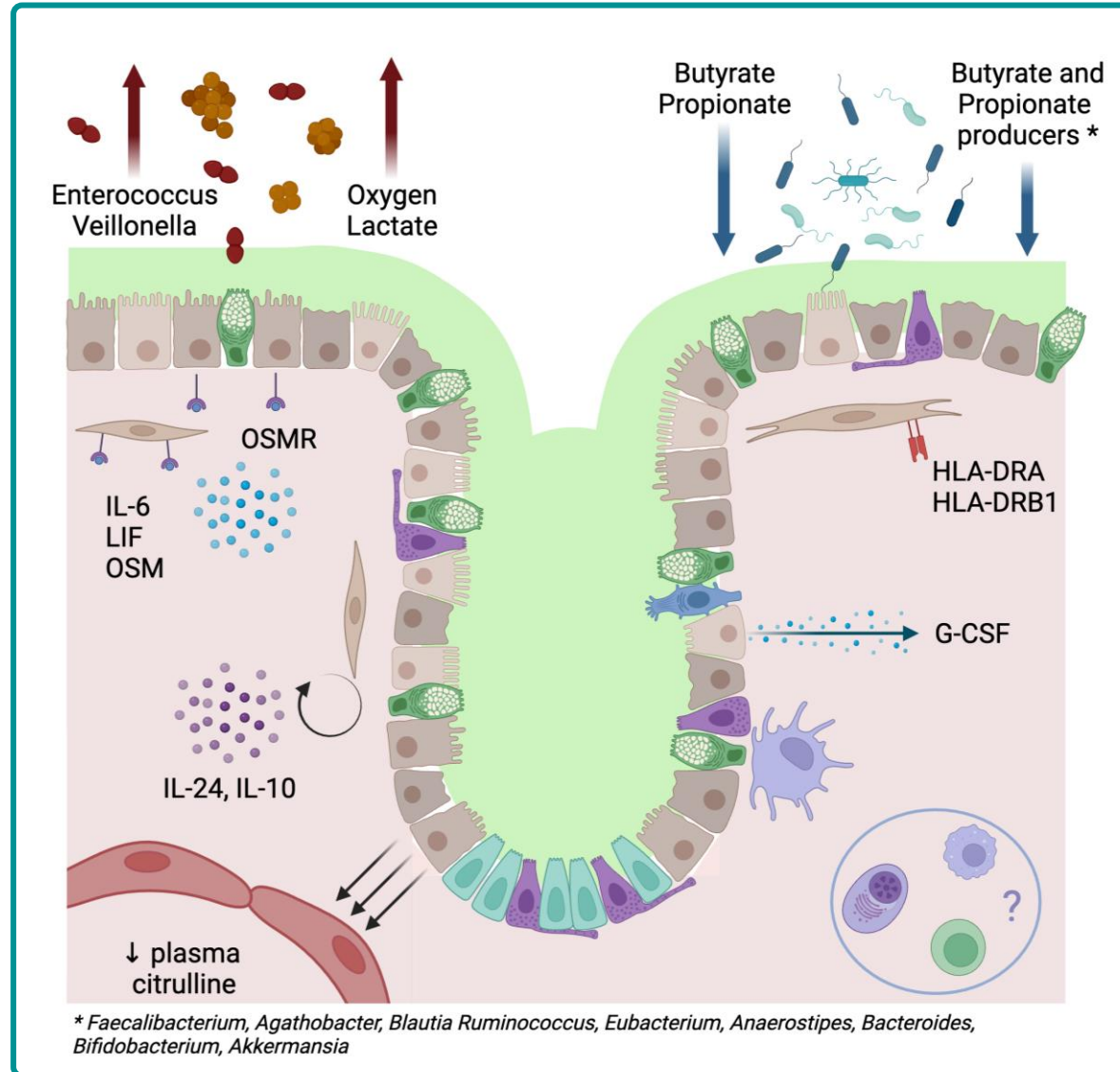
Expression des gènes du CMH



Conclusions (2)

Il existe une réaction inflammatoire locale en cas d'EN avec implication de cytokines pro inflammatoires et de cellules présentatrices d'antigène

Conclusion



Perspectives

- **Evaluer le profil inflammatoire systémique**
- **Tester OSM comme marqueur sanguin et fécal**
- Identifier les acteurs de cette réponse inflammatoire
- Analyser les modifications du mycobiote et du virobiote



Service de médecine intensive réanimation

Pr Azoulay, Pr Darmon, Pr Zafrani
Dr Lemiale, Dr Mariotte, Dr Valade
Dr Lafarge, Dr Mabrouki
Igor Théodose, Julien Le Roy

Services d'hématologie

Pr Raphaël Itzikson, Dr Etienne Lengline

Service de virologie

Pr Jérôme Le Goff, Dr Maud Salmona
Audrey Gabassi, Séverine Mercier Delarue

Unité de recherche Clinique

Dr Lucie Biard

Service d'anatomopathologie

Dr Brigitte Roche



FHU PaCeMM



Muriel Thomas, Anaïs Lemoine
Camille Mayeur, Aurélia Bruneau
Frédérique Pepke



Pr Nathalie Kapel
Laboratoire de coprologie fonctionnelle



Laboratoire de biochimie
Dr Nathalie Neveux, Dr Guillaume Ulmann



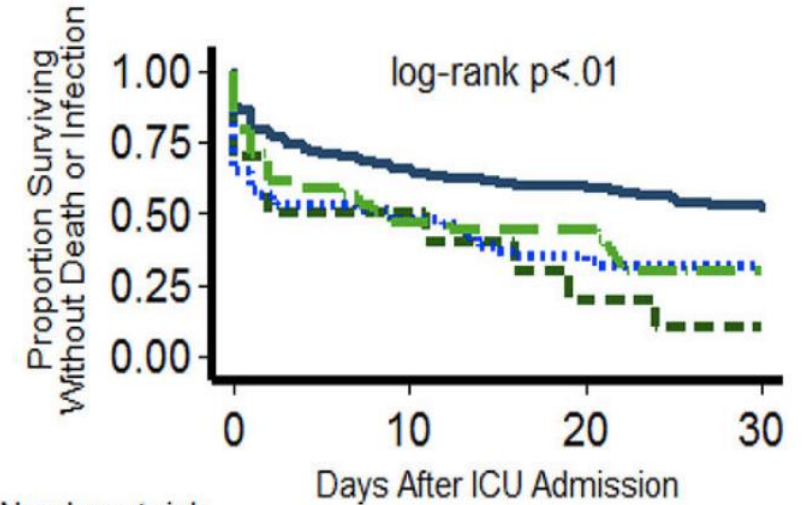
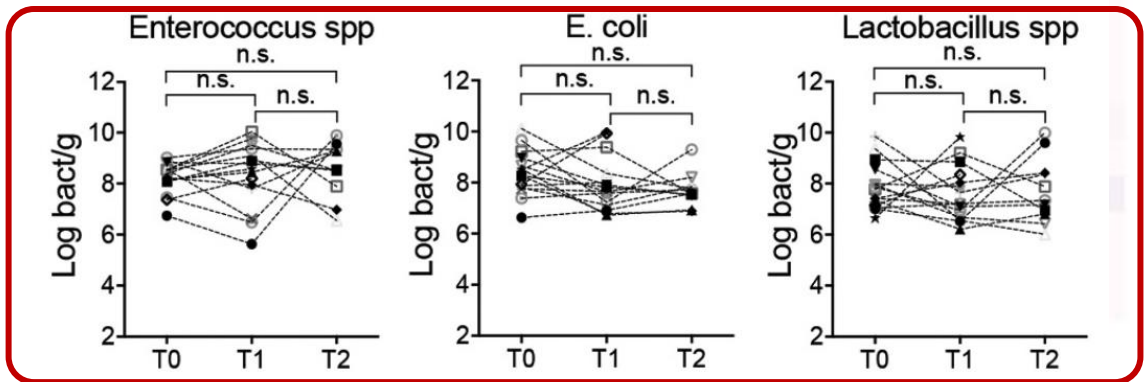
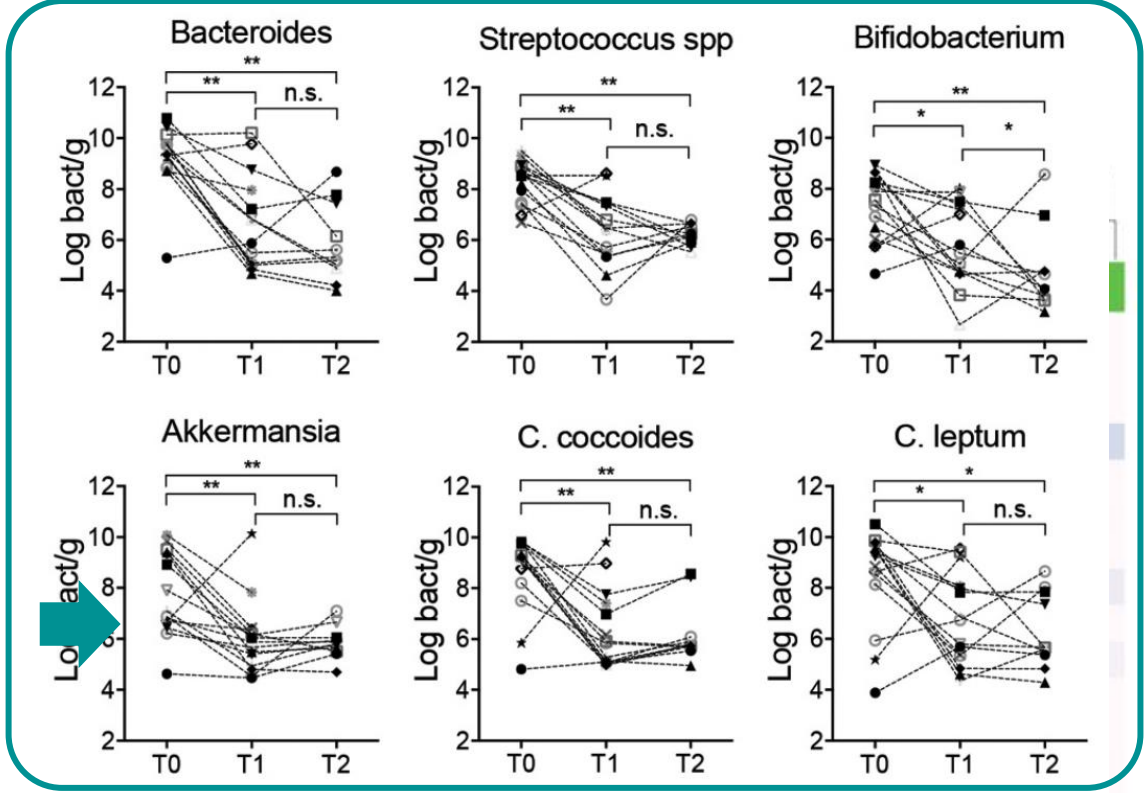
INSTITUT MONDOR
DE RECHERCHE
BIOMÉDICALE



Plateforme de métagénomique
Pr Christophe Rodriguez, Laure Boizeau

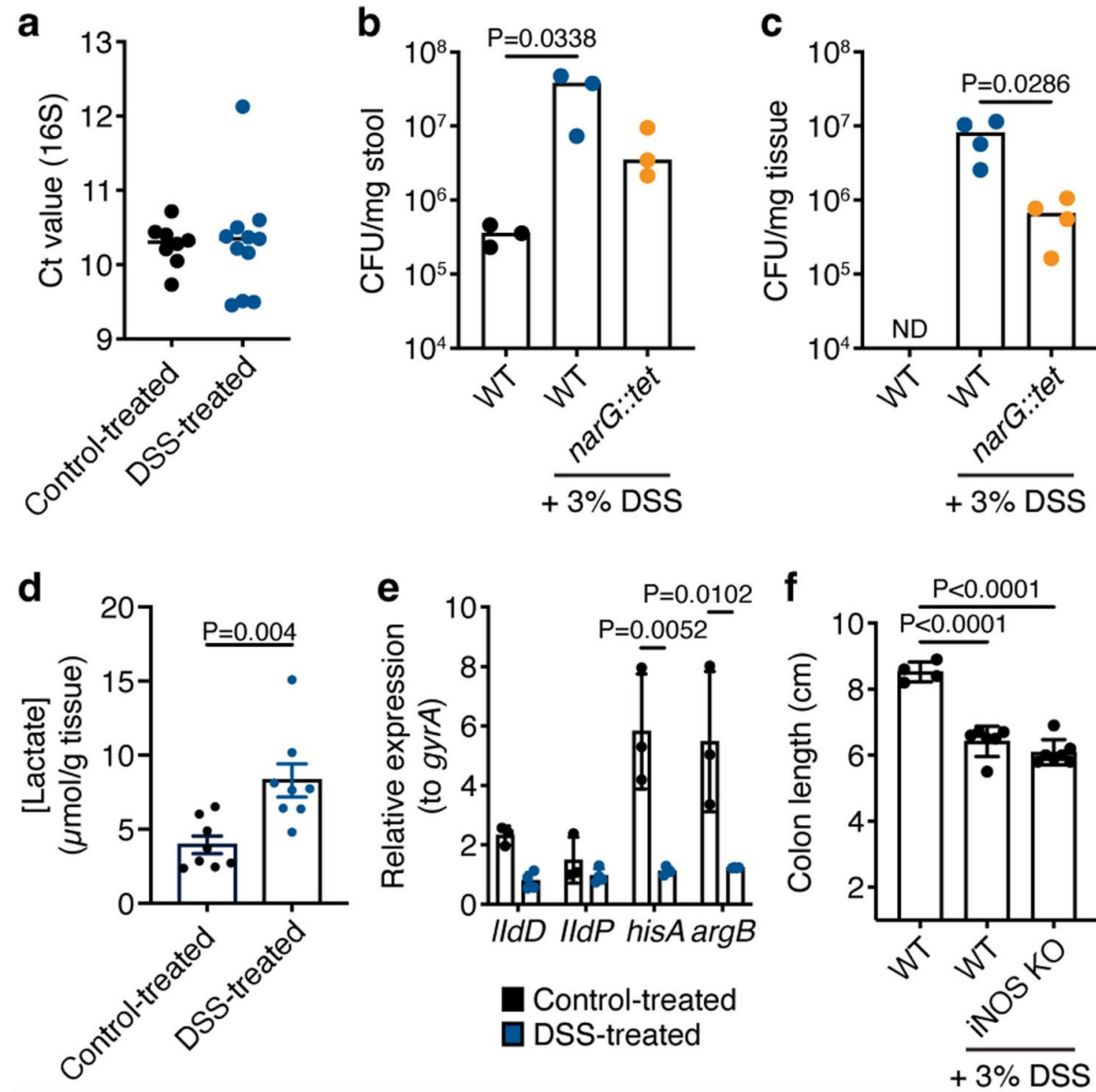
Service d'anatomopathologie
Pr Julien Calderaro

Enterococci

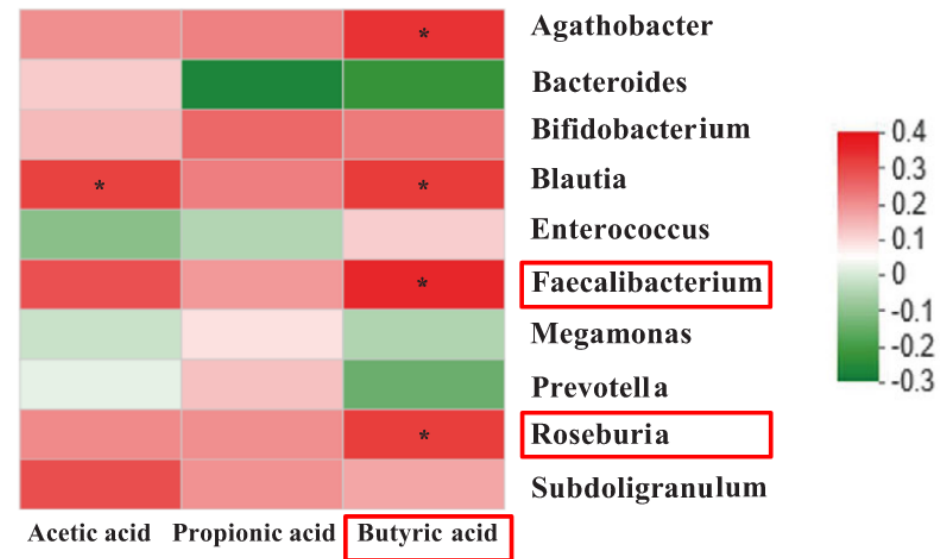
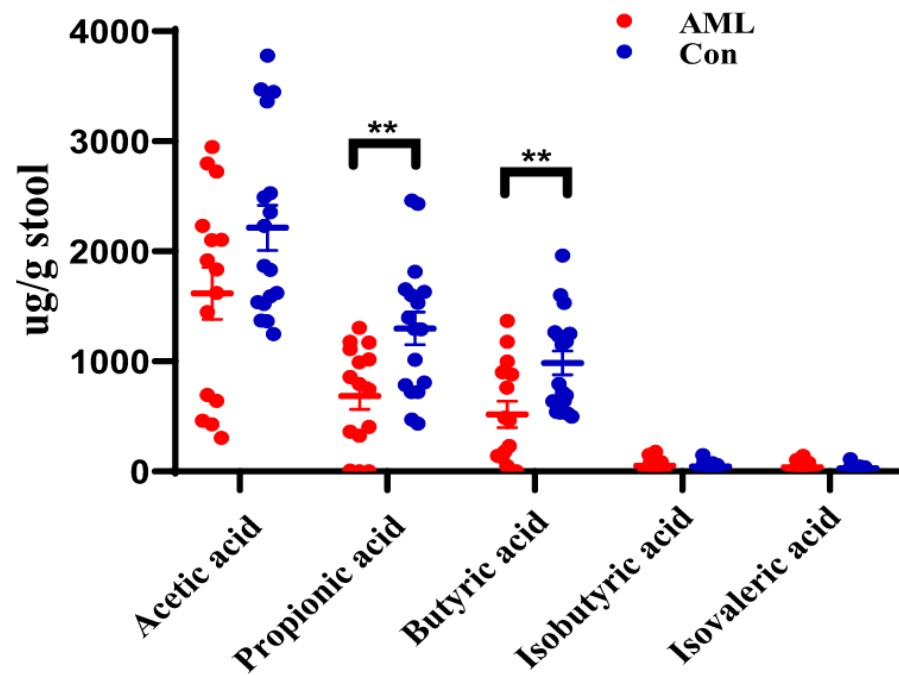


	Number at risk			
—	Neither Domination nor VRE200	131	119	105
- - -	Domination Only	10	5	2
· · · · ·	VRE Only	57	27	20
- · - · -	Domination and VRE	34	16	15

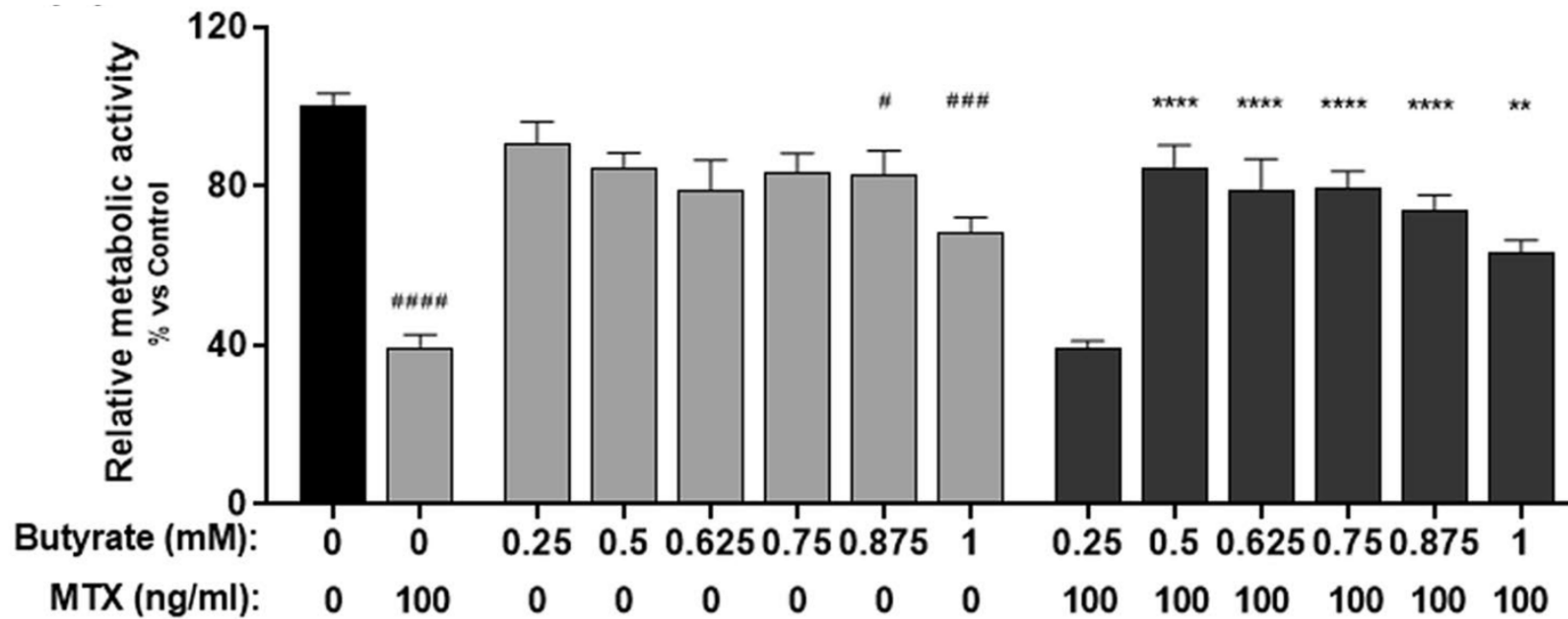
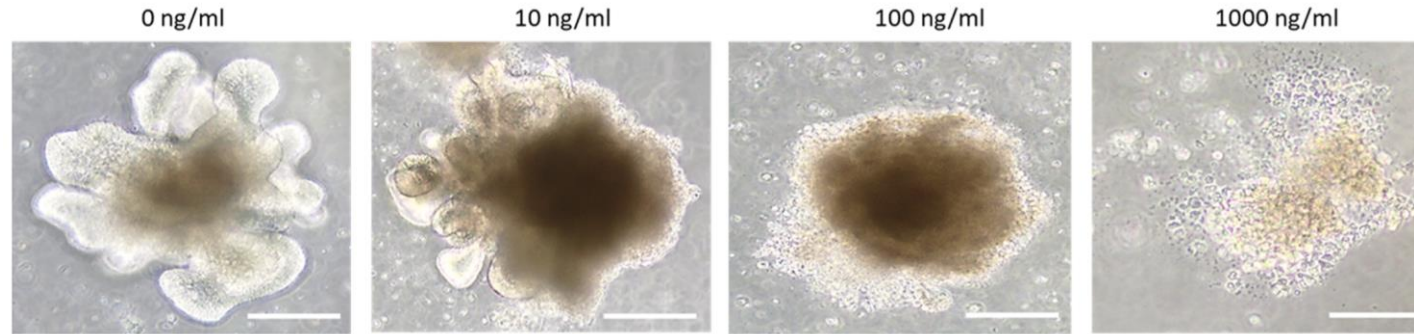
Veillonellaceae



Réduction de la production de butyrate chez les patients LAM

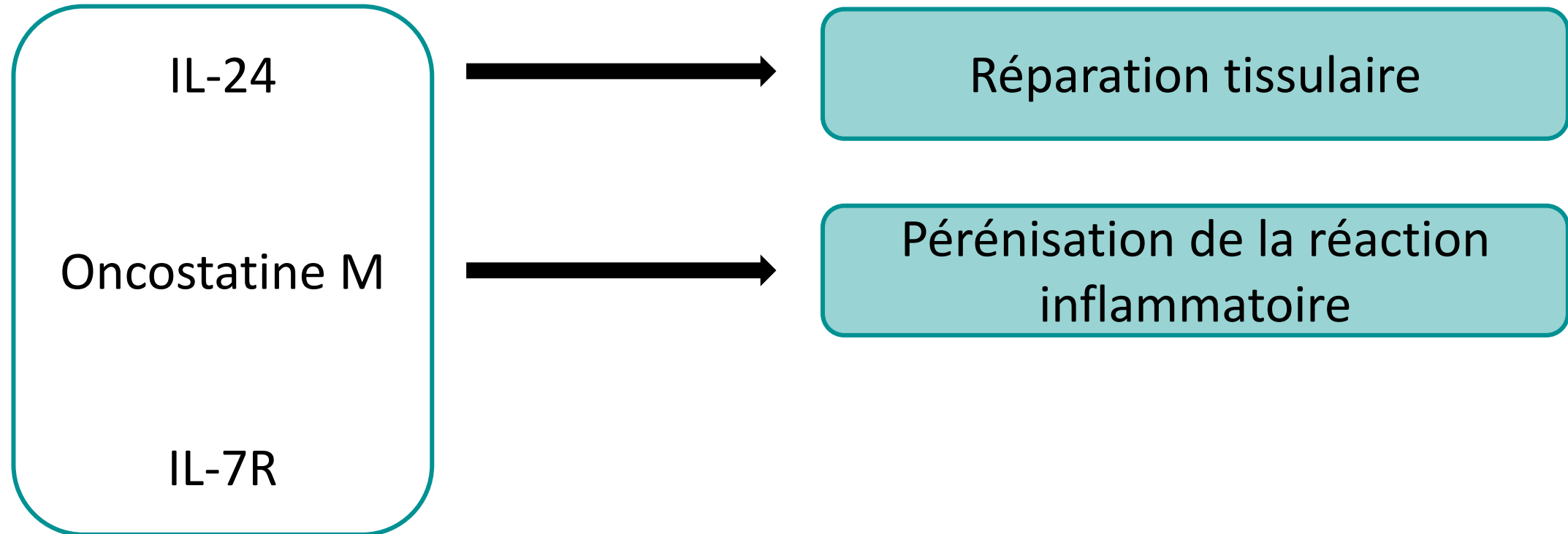


Réduction dans un modèle de colite au méthotrexate



Réaction inflammatoire locale

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
cortico-résistantes ou résistantes au anti-TNF



Oncostatin M - *Roseburia intestinalis*

