

## THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 18 avril 2023  
Par Mlle BAY Corentine

---

### LE CANCER COLORECTAL : ETAT DES LIEUX DES CAUSES ET PRISE EN CHARGE

---

**Membres du jury :**

**Président :** Christophe CARNOY, professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille et investigateur principal au Centre d'infection et d'immunité à Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Benoît Foligné, professeur de bactériologie-virologie à la faculté de pharmacie de Lille et investigateur principal à l'Institut de recherche translationnelle dans l'inflammation de Lille

**Assesseur(s) :**

Annie Standaert, docteur en pharmacie et maître de conférences en parasitologie-biologie animale à la faculté de pharmacie de Lille

Laura Blaret, docteur en pharmacie, pharmacie Lievens à Wasquehal



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

**Université de Lille**

Président  
 Premier Vice-président  
 Vice-présidente Formation  
 Vice-président Recherche  
 Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
 Vice-président Ressources humaines  
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
 Etienne PEYRAT  
 Christel BEAUCOURT  
 Olivier COLOT  
 Kathleen O'CONNOR  
 Jérôme FONCEL  
 Marie-Dominique SAVINA

**UFR3S**

Doyen  
 Premier Vice-Doyen  
 Vice-Doyen Recherche  
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
 Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
 Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
 Vice-Doyenne Vie de Campus  
 Vice-Doyen International et Communication  
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
 Guillaume PENEL  
 Éric BOULANGER  
 Damien CUNY  
 Sébastien D'HARANCY  
 Hervé HUBERT  
 Caroline LANIER  
 Thomas MORGENROTH  
 Claire PINÇON  
 Vincent SOBANSKI  
 Dorian QUINZAIN

**Faculté de Pharmacie**

Doyen  
 Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
 Assesseur aux Ressources et Personnels  
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
 Assesseur à la Vie de la Faculté  
 Responsable des Services  
 Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
 Benjamin BERTIN  
 Stéphanie DELBAERE  
 Anne GARAT  
 Emmanuelle LIPKA  
 Cyrille PORTA  
 Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86



M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## **AUX MEMBRES DU JURY :**

**Au Pr. Foligné** : Un grand merci pour m'avoir fait l'honneur de m'accompagner durant la rédaction de cette thèse. Je vous remercie chaleureusement pour votre disponibilité, vos relectures, vos conseils, votre enthousiasme et vos encouragements

**Au Pr. Carnoy** : Merci de me faire l'honneur de présider mon jury, merci pour votre temps et l'intérêt que vous portez à mon travail.

**Au Pr. Standaert** : Merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury, merci pour votre disponibilité et l'attention portée à mes écrits.

**Au Dr. Laura Blaret** : Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury. Ma binôme de fac, de voyages et d'aventures, tu es une amie en or ! Merci pour tous ces bons moments partagés, et de m'avoir toujours soutenue dans les mauvais. Merci pour tes visites à Calais qui me font toujours très plaisir ! J'ai des souvenirs plein la tête et j'espère en créer encore beaucoup !

## **A MA FAMILLE :**

**A mes parents, Carole et Pierre** : Merci infiniment pour tout, merci d'avoir fait de mon bonheur une priorité. Merci de m'avoir donné les moyens d'en arriver jusque-là, de m'avoir toujours écoutée, guidée, soutenue. Je suis éternellement reconnaissante d'avoir des parents tels que vous, et j'espère vous rendre fiers avec l'obtention de ce diplôme.

**A mon petit frère, Colin** : Merci pour ton soutien, tous les moments de bonheur partagés, et surtout d'avoir exaucé mon souhait de petite fille d'avoir un frère ! Je te passe le relai, à ton tour les études lilloises, je suis fière de toi et serai toujours là pour t'épauler quand tu en auras besoin.

**A mon amour, Maxime** : Merci de faire partie de ma vie depuis plus d'un an maintenant, merci pour ta positivité, ta bonne humeur constante, ton soutien sans failles. Merci de faire de mon quotidien un bonheur, de me faire vivre des moments extraordinaires. Je t'aime à l'infini... TI ! Tititititi <3

**A mon lapin, Nounours** : Petite boule de poils, merci de me tenir compagnie, de me câliner et d'égayer mes journées avec tes petites têtes marrantes.

## **A MES AMIS :**

**A Jérémy** : Mon binôme de PACES, collègue de Mcdo et voisin de Châtelet, merci pour toutes ces années passées ensemble. Merci pour ton aide généreuse, ton soutien, ton amitié importante à mes yeux. Tu es un exemple de courage et persévérance et je te souhaite bonheur et épanouissement. A bientôt sur ta prochaine île !

**A Lauriane** : Merci pour ton soutien, ton rire communicatif et tous ces bons moments en ta compagnie qui m'ont permis de relâcher la pression. Je te souhaite plein de réussite et de bonheur dans la poursuite de tes études. Merci de continuer de me rendre visite à Calais, tu seras toujours la bienvenue !

**A Tiphaine** : Ma partenaire de danse pour la vie, merci de m'avoir soutenue et aidé à me changer les idées dans les moments durs, merci pour ta joie de vivre et ton optimisme. J'espère être ton amie encore longtemps ma petite BLINK.

**A Céline** : Merci d'avoir été une amie proche pendant de belles années, je retiendrai les bons moments !

**A Kevin, César, P-A** : Merci pour toutes ces folles soirées !

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b> .....	<b>15</b>
<b>LISTE DES FIGURES &amp; TABLES</b> .....	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>I. LE CANCER COLORECTAL</b> .....	<b>23</b>
<b>I.1. Définition</b> .....	<b>23</b>
I.1.1. Aspects anatomiques et physiologiques .....	23
I.1.2. Cancérogénèse .....	24
<b>I.2. Epidémiologie</b> .....	<b>25</b>
<b>I.3. Classification des stades</b> .....	<b>27</b>
<b>I.4. Dépistage</b> .....	<b>29</b>
I.4.1. Tests non invasifs.....	29
I.4.1.1. Test au gaïac (gFOBT).....	29
I.4.1.2. Test immunologique .....	30
I.4.1.3. Tests fécaux .....	32
I.4.1.4. Tests sanguins.....	33
I.4.2. Tests invasifs.....	36
I.4.2.1. La coloscopie.....	36
I.4.2.2. La colo-CT.....	38
I.4.2.3. La recto sigmoïdoscopie .....	39
I.4.2.4. La vidéo capsule du colon .....	40
<b>I.5. Diagnostic</b> .....	<b>41</b>
I.5.1. Le bilan initial.....	41
I.5.2. Le bilan d'extension .....	41
<b>II. ETIOLOGIE</b> .....	<b>43</b>
<b>II.1. Facteurs non modifiables</b> .....	<b>43</b>
II.1.1. Facteurs génétiques .....	43
II.1.1.1. Le syndrome de Lynch .....	43
II.1.1.2. La Polypose Adénomateuse Familiale .....	45
II.1.1.3. Autres syndromes héréditaires.....	48
II.1.2. Facteurs individuels .....	49
II.1.2.1. Le vieillissement.....	49
II.1.2.2. Complication de MICI.....	52
II.1.2.2.a. Rectocolite hémorragique.....	52
II.1.2.2.b. Maladie de Crohn.....	54
II.1.2.2.c. Synthèse .....	55
<b>II.2. Facteurs modifiables</b> .....	<b>56</b>
II.2.1. Nutrition .....	56
II.2.1.1. Aliments protecteurs .....	57
II.2.1.2. Aliments à risque .....	58
II.2.2. Tabac .....	60
II.2.3. Activité physique .....	60
II.2.4. Obésité .....	62
II.2.5. Microbiote intestinal .....	65

<b>III. PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>69</b>
<b>III.1. Stratégies thérapeutiques</b> .....	<b>69</b>
III.1.1. Chez les patients atteints d'un cancer du côlon ou du tiers supérieur du rectum .....	69
III.1.2. Chez les patients atteints d'un cancer des deux tiers inférieurs du rectum .....	69
<b>III.2. Chirurgie</b> .....	<b>70</b>
III.2.1. Principe .....	70
III.2.2. Complications .....	74
<b>III.3. Chimiothérapie</b> .....	<b>78</b>
III.3.1. 5-Fluoro-uracile et XELODA (capécitabine) .....	79
III.3.2. EXOLATINE oxaliplatine .....	79
III.3.3. CAMPTO irinotécan .....	80
III.3.4. TOMUDEX raltitrexed .....	81
III.3.5. Prévention et prise en charge des effets indésirables.....	81
III.3.6. Prise en compte du microbiote .....	86
<b>III.4. Thérapies ciblées</b> .....	<b>88</b>
III.4.1. AVASTIN bevacizumab.....	88
III.4.2. ERBITUX cetuxizumab.....	88
III.4.3. VECTIBIX panitumumab.....	89
III.4.4. ZALTRAPT aflibercept .....	90
III.4.5. STIVARGA régorafenib .....	92
III.4.6. KEYTRUDA pembrolizumab .....	94
III.4.7. Effets indésirables .....	96
<b>III.5. Radiothérapie</b> .....	<b>98</b>
III.5.1. Principe .....	98
.....	99
III.5.2. Effets indésirables .....	102
 <b>IV. LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES</b> .....	 <b>105</b>
 <b>CONCLUSION</b> .....	 <b>107</b>
 <b>ANNEXES</b> .....	 <b>109</b>
Annexe 1 : Formulaire d'adhésion aux EP .....	109
Annexe 2 : Support pour l'entretien initial des patients sous capécitabine .....	111
Annexe 3 : Support pour l'entretien initial des patients sous régorafenib.....	116
Annexe 4 : Support pour l'entretien sur l'impact du traitement sur la qualité de vie du patient .....	119
Annexe 5 : Support pour l'entretien « observance » .....	123
Annexe 6 : Support pour la synthèse de EP .....	125
 <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	 <b>127</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

17HSD2 : 17 bêta Hydroxystéroïde Deshydrogénase de type 2  
ADH : AntiDiuretic Hormone  
ADNct : ADN circulant  
AHSG : Alpha-2-HS-Glycoprotéine  
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AMPK : Kinase active par l'AMP  
AP : Activité physique  
APC : Adenomatous Polyposis Coli  
APOA1 et 2 : Apolipoprotéines de type 1 et 2  
ARNm : ARN messenger  
Bactérie *B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*  
Bactérie *B. longum* : *Bifidobacterium longum*  
Bactérie Bc : *Bacteroides clarus*  
Bactérie *C. difficile* : *Clostridioides difficile*  
Bactérie Ch : *Clostridium hathewayi*  
Bactérie *E. coli* : *Escherichia coli*  
Bactérie *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*  
Bactérie *E. faecium* : *Enterococcus faecium*  
Bactérie Fn : *Fusobacterium nucleatum*  
Bactérie *H. pylori* : *Helicobacter pylori*  
Bactérie *L. acidophilus* : *Lactobacillus acidophilus*  
Bactérie *L. brevis* : *Lactobacillus brevis*  
Bactérie *L. casei* : *Lactobacillus casei*  
Bactérie *L. lactis* : *Lactococcus lactis*  
Bactérie *L. rhamnosus* : *Lactobacillus rhamnosus*  
Bactérie Ri : *Roseburia intestinalis*  
Bactérie *S. bovis* : *Streptococcus. bovis*  
Bactérie *S. salivarius* : *Streptococcus salivarius*  
Bactérie *S. thermophilus* : *Streptococcus thermophilus*  
BMP3 : Bone Morphogenetic Protein 3  
CAC : Cancer Associé à une Colite  
CAN : Néoplasie Associée à la Colite  
CCE : Endoscopie par vidéo Capsule du Côlon  
CCR : Cancer ColoRectal  
CDT : Toxine Cytolétale de Distanance  
CE : ChromoEndoscopie  
Cellules NK : Natural Killer  
CI : Contre Indication  
CIN : Instabilité Chromosomique  
circRNA : ARNcirculaire  
ClbB : colibactine  
CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments  
CME : Exérèse de la Colique Mesorectale  
CNF : Facteur Nécrosant Cytotoxique  
COL15A1 : chaîne Alpha 1 du Collagène de type 15  
Colo-CT : CT-colonographie  
CRCDC : Centres Régionaux de Coordination des Dépistages des Cancers  
CRT : Chimio-Radiothérapie  
CSP : Cholangite Sclérosante Primaire

CU : Colite Ulcéreuse  
 CVL : Ligature Vasculaire Centrale  
 DBH : Dopamine Beta Hydroxylase  
 DCN : Noyau Decorin  
 DC-SIGN : Dendritic cell – Specific Intercellular adhesion molecule 3 Grabbing Non integrin  
 DPD : Dihydropyrimidine deshydrogénase  
 DSC : Cancer du Système Digestif  
 EGFR : Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique  
 EI : Effets Indésirables  
 ERAS : Enhanced Recovery After Surgery  
 ETBF : *B. fragilis* enterotoxinogène  
 ETM : Excision Mésorectale Totale  
 FAK : Kinase d'Adhésion Focale  
 FdUMP : 5-Fluorodéoxyuridine 5'-Monophosphate  
 FGF8 : Facteur de Croissance des Fibroblastes 8  
 FGFR4 : Récepteur 4 du Facteur de Croissance des Fibroblastes  
 FIT : Fecal Immunochemistry Test  
 FOXK 1 et 2 : protéine Forkhead box K 1 et 2  
 FPGS : Foyl-PolyGlutamatase-Synthétase  
 GOLPH3 : Phosphoprotéine de Golgi 3  
 GRACE : Groupe francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie  
 GSEA : Analyse d'Enrichissement des Ensembles de Gène  
 HAS : Haut Autorité de Santé  
 HD-WLE : Endoscopie à Lumière blanche à Haute Définition  
 HGD : Dysplasie de Haut (High) Grade  
 HMGCS2 : 3-hydroxy-3-Méthylglutaryl-Coa Synthase 2  
 HPEBP4 : Protéine de Liaison à la Phosphatidykéthanolamine humaine 4  
 ICG : Green (vert) d'Indocyanine  
 Ig : Immunoglobine  
 IGF : Facteur de Croissance analogue à l'Insuline  
 IGFBP : Protéine de Liaison à l'IGF  
 IGF-R1 : Récepteur à l'IGF-1  
 IL : Interleukine  
 IMC : Indice de Masse Corporelle  
 InCa : Institut national du Cancer  
 IR : Récepteur à l'Insuline  
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
 ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine  
 ITGB1 : Intégrine Beta 1  
 IV : IntraVeineuse  
 JAK2 : Janus Kinase 2  
 JNK : Kinase c-Jun NH2  
 LARC : Cancer du Rectum Localement Avancé  
 Lc : Lymphocyte  
 LGD : Dysplasie de bas (Low) Grade  
 LST : Laterally Spreading Tumors (lésions à extension latérale)  
 MAP : Polypose associée à la MUTYH  
 MB : Bleu de Méthylène  
 MC : Maladie de Crohn  
 MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin  
 MiRNA : Micro ARN  
 MMR-D: MisMatch Repair-Dysfonctionment



MSI : MicroSatellites Instability  
MSI-H: MicoSatellites Instability High  
NCBI : Centre National de Biotechnologie  
NDRG4 :  
NF-kB : Facteur Nucléaire Kappa Bêta  
NIR : Imagerie par fluorescence Infrarouge  
NOTCH3 : protéine 3 Homologue Neurogène du Locus Notch  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale  
PAF15 : Facteur Associé à l'antigène cellulaire Prolifératif 15  
PCR : Réaction de Polymérase en Chaîne  
PD-1 : Programmed cell Death-1  
PEC : Prise en charge  
PI3K : Phosphoinositide3-Kinase  
PIGF : Facteur de Croissance Placentaire  
PITPNC1 : Protéine de Transfert Cytoplasmique Phosphatidylinositol 1  
PJ : Polypose Juvénile  
PJS : Syndrome de Peutz-Jeghers  
Pks+ : polyketid synthase  
PLK1 : Kinase de type Polo 1  
PPAP : Polypose Adénomateuse Familiale associée à la relecture par Polymérase  
PPS : Programme Personnalisé de Soins  
PTEN : Syndrome Tumoral du hamartome  
RAC : Réhabilitation Améliorée après la Chirurgie  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
ROS : Espèces réactives de l'oxygène  
SCNA : Altérations Somatiques du Nombre de Copies  
SD-WLE : Endoscopie à Lumière blanche (White) à Définition Standard  
SFRP2 : Secreted Frizzled Related Protein 2  
SMP : Syndrome Main-Pied  
SPARC : Protéine Acide Sécrétée Riche en Cystéine  
STAB1 : Special AT-rich sequence Binding protein  
Système MMR : MisMatchRepair (système de réparation des mésappariements de l'ADN)  
TCGA : Données de l'Atlas du Génome du Cancer  
TME : Excision Mésorectale  
Toxine bft : Toxine B. fragilis  
TP53 : gène 53 de la Protéine Tumorale  
TROP-2 : Protéine de transduction u signal calcique associé à la tumeur  
VEGF : Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire  
VNN1 : molécule Vasculaire Non inflammatoire 1  
WNT : Wingless Integrated  
XRCC2 : protéine 2 de Complément Croisé de Réparation aux Rayons X  
gFOBT: Guideline Fecal Occult Blood Test  
Récepteur TLR : Toll-like Receptor



## LISTE DES FIGURES & TABLES

*Figure 1* : Les différentes parties du côlon

*Figure 2* : Les différentes couches de la paroi du côlon

*Figure 3* : Schéma du développement d'un cancer du côlon

*Figure 4* : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

*Figure 5* : Incidence lissée du CCR en France métropolitaine entre 2007 et 2016 et incidence observée du CCR en Guadeloupe (2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane (2010-2014) en fonction du sexe

*Figure 6* : Mortalité lissée du CCR en France métropolitaine et mortalité observée du CCR en Guadeloupe, Martinique et Guyane entre 2007 et 2014

*Figure 7* : Mode d'emploi du kit de dépistage immunologique du cancer colorectal

*Figure 8* : Quantification des marqueurs bactériens chez les sujets atteints du CCR par rapport aux sujets sains dans la cohorte 1 pour la détection du CCR

*Figure 9* : Quantification de l'association des 4 marqueurs par rapport au marqueur Fn dans les 2 populations des 2 cohortes

*Figure 10* : Schéma d'une coloscopie

*Figure 11* : Classification de Paris de l'aspect macroscopique des lésions de la muqueuse intestinale

*Figure 12* : Classification de l'aspect macroscopique des LST

*Figure 13* : Image d'une vidéocapsule

*Figure 14* : Schéma d'une vidéocapsule

*Figure 15* : Image de l'appareil de vidéocapsule porté par le patient la journée

*Figure 16* : Graphique des différents syndromes du CCR héréditaire en fonction des gènes causaux et de la prévalence

*Figure 17* : Polypes d'un patient atteint de PAF observés à la sigmoïdoscopie

*Figure 18* : Graphique de l'analyse de l'ontologie génique des gènes

*Figure 19* : Graphique des interactions protéine-protéine

*Figure 20* : Graphiques des analyses de corrélation de Pearson entre le score de risque et les abondances d'infiltration de 6 types de cellules immunitaires dans le groupe d'entraînement

*Figure 21* : Différences dans la pathogénèse moléculaire du CCR sporadique et du CAC

*Figure 22* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en grains entiers et le risque de CCR

*Figure 23* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en légumes et le risque de CCR

*Figure 24* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en fruits et le risque de CCR

*Figure 25* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en produits laitiers et le risque de CCR

*Figure 26* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en poisson et le risque de CCR

*Figure 27* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en viande rouge et le risque de CCR

*Figure 28* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en viande transformée et le risque de CCR

*Figure 29* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en alcool et le risque de CCR

*Figures 30 et 31* : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en boissons sucrées et le risque de CCR

*Figure 32* : Pourcentage de la diminution du risque de DSC pour les personnes pratiquant une AP en fonction du siège du cancer

*Figure 33* : Graphique du pourcentage de personnes en surpoids et en obésité en fonction du sexe au niveau mondial au fil des années, et prévisions pour 2035

*Figure 34* : Schéma de la domestication des adipocytes par les cellules tumorales

*Figure 35* : Schéma du rôle des hormones libérées par les adipocytes dans la pathogenèse du CCR

*Figure 36* : Schéma du rôle des médiateurs de l'inflammation dans la pathogenèse du CCR

*Figure 37* : Les mécanismes cancérogènes de six bactéries majeures du microbiote intestinal

*Figure 38* : Schéma d'une résection endoscopique de la muqueuse

*Figure 39* : Schéma d'une résection endoscopique de la sous-muqueuse

*Figure 40* : Schéma d'une résection endoscopique pleine épaisseur

*Figure 41* : Schéma du fascia embryologique de Toldt et Fredet

*Figure 42* : Schéma de l'évolution des techniques chirurgicales des années 1990 à aujourd'hui

*Figure 43* : Schéma du principe de chirurgie guidée par fluorescence

*Figure 44* : Schéma des applications cliniques de la chirurgie guidée par fluorescence dans le CCR en fonction des agents fluorescents

*Figure 45* : Relation entre adhérence au programme RAC et durée médiane de séjour chez les patients de la base de données GRACE

*Figure 46* : Relation entre adhérence au programme RAC et incidence des complications postopératoires chez les patients de la base de données GRACE

*Figure 47* : Liens entre le microbiote intestinal et la thérapie anticancéreuse

Table 1 : Classification TNM du CCR selon la HAS

Table 2 : Classification des stades du CCR selon la HAS

Table 3 : Biomarqueurs fécaux utiles pour la détection du CCR

Table 4 : Biomarqueurs sériques utiles dans la détection du CCR

Table 5 : Description des scores de Boston par segment colique

Table 6 : Facteurs de risque et de protection du CCR chez les patients atteints de MICI

Table 7 : Métabolites sériques associés au tabagisme autodéclaré et relation avec le CCR

Table 8 : Principaux éléments de la prise en charge multimodale périopératoire de la chirurgie colorectale

Table 9 : Adaptation posologiques du VECTIBIX en fonction de l'apparition d'effets indésirables cutanés

Table 10 : Adaptations posologiques du ZALTRAP en fonction de l'apparition d'évènements indésirables

Table 11 : Modifications posologiques du STIVARGA en fonction de l'apparition d'un SMP

Table 12 : Adaptations posologiques du STIVARGA en fonction de l'apparition d'une toxicité hépatique

Table 13 : Modifications du traitement par KEYTRUDA en fonction de l'apparition d'effets indésirables

# INTRODUCTION

Deuxième cancer en termes de mortalité, troisième cancer en termes d'incidence dans le monde, le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique. De plus en plus le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ce cancer s'élargit, que ce soit au niveau de la prévention, du dépistage, de l'accompagnement et de la prise en charge.

Depuis l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2022, la remise du kit de dépistage du cancer colorectal aux personnes éligibles, jusque-là uniquement disponible auprès du médecin traitant ou par commande en ligne sur le site de l'Assurance maladie « [monkit.depistage-colorectal.fr](http://monkit.depistage-colorectal.fr) », est possible par le pharmacien d'officine sous réserve de validation d'une formation, et est officiellement intégrée au cahier des charges du dépistage organisé de ce cancer. <sup>1</sup>

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, demeure un acteur majeur dans les stratégies de prévention. Dans le contexte du mode de vie moderne en constante évolution avec une exposition croissante à de nouveaux facteurs de risque, leur connaissance par le pharmacien doublé d'une capacité d'écoute, analyse et conseils des patients peut permettre de limiter l'incidence de ce cancer.

La progression ces dernières décennies du développement des thérapies anti-cancéreuses avec l'apparition de traitements par voie orale disponibles en officine renforce le devoir de formation du pharmacien afin de pouvoir correctement accompagner les patients, les aider à la gestion de leurs traitements, suivre le bon usage et l'observance, prévenir et aider à la gestion des effets indésirables. Le suivi de ces patients sous traitements anticancéreux par le pharmacien d'officine est d'ailleurs renforcé par la mise en place des entretiens pharmaceutiques, nouvelle mission essentielle qui place le pharmacien au cœur du parcours de soins depuis l'avenant 21 à la Convention Nationale pharmaceutique paru au Journal Officiel du 30 septembre 2020. <sup>2</sup>

Le but de ce travail est de faire un état des lieux des différents facteurs démontrés aujourd'hui comme pouvant causer l'apparition d'un cancer colorectal et quels sont les moyens actuels de prise en charge.

Dans une première partie, nous étudierons la pathologie qu'est ce cancer, la cancérogénèse, l'épidémiologie, les différentes méthodes de diagnostic.

Dans la seconde partie, nous ferons un point sur l'étiologie de cette maladie, en distinguant les facteurs non modifiables liés à la génétique et aux facteurs individuels de ceux qui sont modifiables, liés au mode de vie, et sur lesquels le pharmacien d'officine peut intervenir.

La troisième partie sera consacrée à la prise en charge du cancer colorectal, avec description des différentes thérapies disponibles et la gestion des effets indésirables occasionnés.

Nous clôturerons ce travail par une explication sur ce que sont les entretiens pharmaceutiques à l'officine.

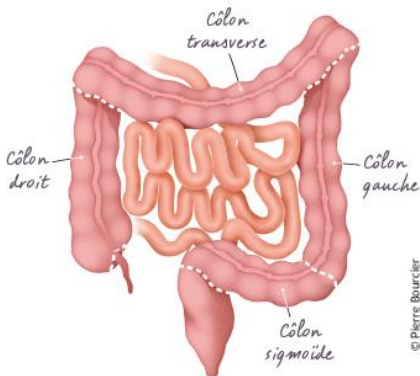


# I. LE CANCER COLORECTAL

## I.1. Définition

### I.1.1. Aspects anatomiques et physiologiques

Le cancer colorectal désigne une **tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum**, qui constitue la dernière partie du tube digestif, ce qu'on appelle communément le « gros intestin ».



Le côlon fait suite à l'intestin grêle et il est constitué de plusieurs parties lui donnant une forme de U inversé. Il comporte le caecum d'où part l'appendice, le côlon ascendant du côté droit, le côlon transverse, le côlon descendant du côté gauche et le côlon sigmoïde qui se poursuit par le rectum (Figure 1). Le tout mesure environ 1,5 mètre de long.<sup>3</sup>

Figure 1 : Les différentes parties du côlon<sup>3</sup>

Le colon est constitué de plusieurs couches : de l'intérieur vers l'extérieur, il se compose de la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse (qui se définit par deux couches de fibres musculaires) et la séreuse qui fait partie du péritoine c'est-à-dire la membrane qui recouvre les organes de l'abdomen (Figure 2).<sup>3</sup>

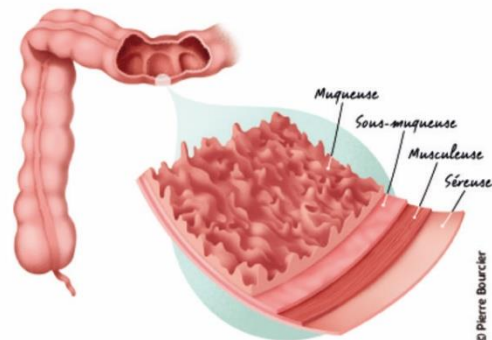


Figure 2 : Les différentes couches de la paroi du côlon<sup>3</sup>

Sa fonction première est la fabrication des matières fécales.

La digestion commence au niveau de la bouche par la mastication et la salive. L'œsophage du fait de ses mouvements de contraction amène le bol alimentaire à l'estomac dans lequel les aliments sont digérés et transformés en un liquide clair, le chyme. Le chyme stagne dans l'estomac de trois à sept heures puis il traverse l'intestin grêle où les nutriments sont absorbés. Le liquide passe ensuite dans le côlon qui absorbe peu à peu l'eau pour former des selles de plus en plus solides qui seront stockées dans le côlon sigmoïde puis poussées dans le rectum. C'est là qu'un signal sera déclenché pour leur évacuation par l'anus.<sup>3</sup>

Le colon possède également d'autres fonctions portées notamment par le système immunitaire, le système nerveux entérique et le microbiote intestinal, fonctions qui seront abordées plus loin.

## I.1.2 Cancérogénèse

Le cancer est une pathologie provoquée par le dérèglement du programme d'une cellule initialement normale et fonctionnelle dont la conséquence est une production de cellules anormales qui **prolifèrent de façon anarchique** et forment une masse appelée **tumeur**.

La cellule est l'unité de base des organismes vivants, c'est la plus petite unité qui fonctionne de manière autonome. Chaque cellule possède un noyau qui renferme le patrimoine génétique de chaque individu sous forme de 23 chromosomes eux-mêmes composés de molécules d'ADN sous forme de double hélice où se trouvent les gènes. Les gènes possèdent une information précise qui va contribuer au fonctionnement de chaque cellule.

L'organisme humain qui contient plus ou moins 100 000 milliards de cellules fonctionne grâce à un équilibre constant entre la production de nouvelles cellules par le mécanisme du cycle cellulaire et la destruction des cellules anciennes ou abîmées via l'apoptose.

Le **cycle cellulaire** comporte 5 phases :

- **G<sub>0</sub>** : la phase de latence dans laquelle la cellule reçoit un signal de reproduction
- **G<sub>1</sub>** : la première phase de croissance dans laquelle la cellule se prépare en synthétisant plus de protéines et d'ARN
- **S** : la phase de synthèse dans laquelle l'ADN de la cellule est répliqué
- **G<sub>2</sub>** : la seconde phase de croissance dans laquelle la cellule continue de produire des protéines et de l'ARN
- **M** : la phase de division appelée mitose

Entre chaque phase du cycle, des points de contrôle sont programmés afin d'identifier d'éventuelles anomalies et les corriger. Si ces erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent au fil des divisions et conduisent peu à peu à un cancer. Il s'agit le plus souvent de mutations au niveau de l'ADN.<sup>4</sup>

Le cancer se développe en trois étapes majeures :

- **L'initiation**, c'est la lésion de l'ADN qui conduit à la formation d'une cellule modifiée possédant une anomalie
- **La promotion**, étape durant laquelle la cellule transformée se développe et prolifère en un groupe de cellules identiques qui forment un amas appelé tumeur
- **La progression**, qui se fait au cours d'un long processus qui peut durer des années, au cours duquel la cellule acquiert les caractéristiques de la cellule cancéreuse, c'est-à-dire la perte du caractère différencié de la cellule, la capacité à se diviser indéfiniment de manière anarchique et l'indépendance vis-à-vis des signaux qui régulent en temps normal les processus de croissance et de mort cellulaire.
  - Les cellules cancéreuses parviennent à induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent leur irrigation et alimentation en oxygène et nutriments et donc leur accroissement.
  - Par le biais du système sanguin et lymphatique, les cellules cancéreuses sont capables de migrer dans l'organisme pour former des métastases.

Ainsi, le cancer colorectal fait généralement suite à un polype, une tumeur bénigne constituée d'un amas de cellules proliférant sur la muqueuse du côlon ou du rectum, qui s'est développée en tumeur maligne (Figure 3).<sup>5</sup>



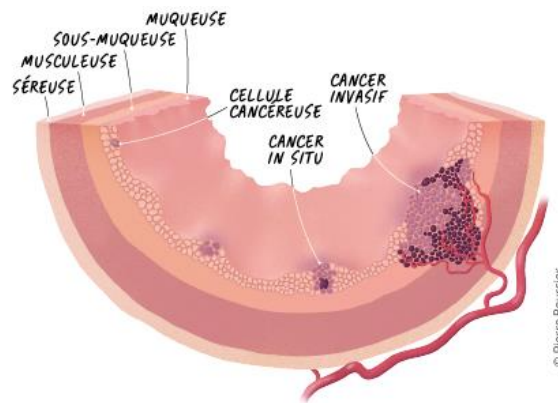


Figure 3 : Schéma du développement d'un cancer du côlon <sup>6</sup>

Il existe de nombreux types de polypes du côlon et du rectum selon les cellules de la muqueuse à partir desquelles ils se développent. Cela leur confère un risque plus ou moins élevé de transformation en cancer.

Les polypes à fort risque de cancer sont :

- Les **polypes adénomateux**, caractérisés par une prolifération des cellules des glandes situées dans la muqueuse du côlon et du rectum. Ils peuvent avoir différentes formes (polype sessile, pédiculé, plan...). Ce sont les plus fréquents, 2/3 des polypes sont des adénomes.

On les classe selon leur degré de dysplasie, c'est-à-dire selon le nombre d'anomalies des cellules annonciatrices d'une transformation cancéreuse. S'ils évoluent, 3 sur 1000 deviennent des cancers colorectaux. Après ablation, ils ont tendance à récidiver, il faut impérativement les surveiller.

- Les **polypes festonnés ou dentelés**, des polypes adénomateux ayant un aspect festonné visible au microscope. Ces polypes sont responsables d'un nombre important des cancers du côlon d'intervalle (survenant entre deux coloscopies de contrôle) ce qui nécessite une surveillance rapprochée.

Les polypes à faible risque de cancer sont :

- Les **polypes hyperplasiques**, caractérisés par une augmentation de volume et des modifications des glandes situées dans la muqueuse du côlon. Certains d'entre eux, en raison de leur taille ou de leur localisation, nécessitent une surveillance par coloscopie après leur ablation
- Les **polypes hamartomateux**, qui sont très peu fréquents et caractérisés par une croissance excessive de cellules normalement présentes mais désorganisant la structure de la muqueuse. <sup>7</sup>

## I.2. Epidémiologie

Le cancer colorectal est un cancer répandu dans le monde avec une estimation d'un million de nouveaux cas en 2018 par l'Agence Nationale de Santé publique. On relève les taux d'incidence les plus élevés en Australie, en Europe et en Amérique du Nord, et les plus faibles en Amérique Centrale, dans le Sud de l'Asie et en Afrique.

En ce qui concerne le taux de mortalité, Santé Publique France a estimé 881 000 décès en 2018. Les taux de mortalité les plus forts ont été relevés en Mélanésie, en Asie Orientale et en Europe Centrale et Orientale, les plus faibles proviennent du Sud de l'Asie, de l'Afrique Centrale et de l'Ouest.

En France, le cancer colorectal fait partie des plus fréquents, avec 43 336 nouveaux cas et 17 117 décès en 2018 (Figure 4). Chez l'**homme**, c'est le **troisième cancer le plus fréquent** derrière ceux de la prostate et du poumon, avec 23 216 nouveaux cas en 2018. Il représente 11,2% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins. Il s'agit chez la **femme** du **deuxième cancer le plus fréquent** après celui du sein, avec 20 120 nouveaux cas en 2018. Il concerne 11,3% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins.

Ce cancer représente la **deuxième cause de décès par cancer en France**, avec un taux de mortalité en 2018 de 17 117 personnes.<sup>8</sup>

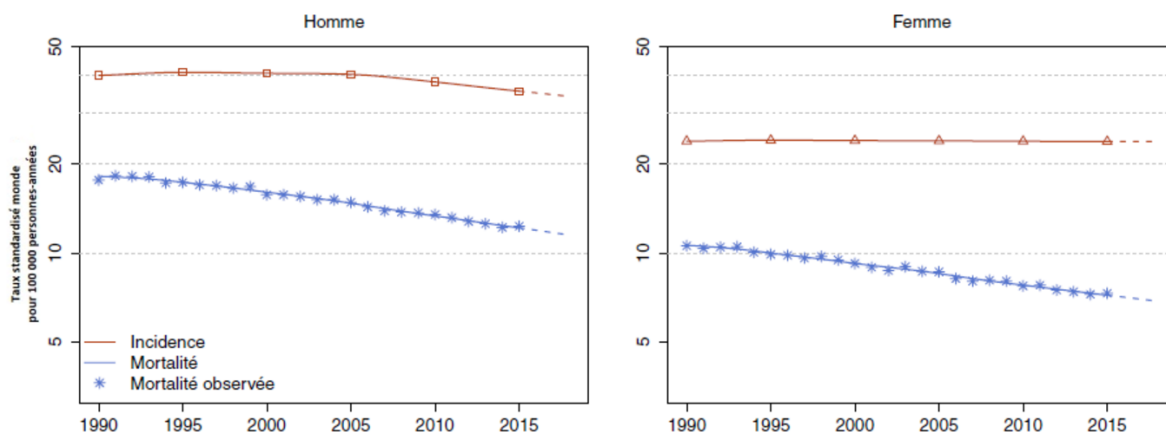


Figure 4 : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018<sup>8</sup>

Depuis 1990, l'incidence du cancer colorectal diminue légèrement chez l'Homme alors qu'il reste stable chez la Femme. La mortalité quant à elle diminue régulièrement chez les deux sexes, ce qui peut être expliqué par l'accès au dépistage de ce cancer qui permet un diagnostic précoce à un stade limité.

Au niveau régional et départemental (Figure 5), on observe peu de disparités au niveau de l'incidence du cancer colorectal, en particulier chez les femmes. On note toutefois une surincidence de ce cancer chez les hommes dans les régions Haut-de-France et Grand Est. L'incidence est par-contre très faible dans les départements d'Outre-Mer, chez les hommes comme chez les femmes.<sup>8</sup>

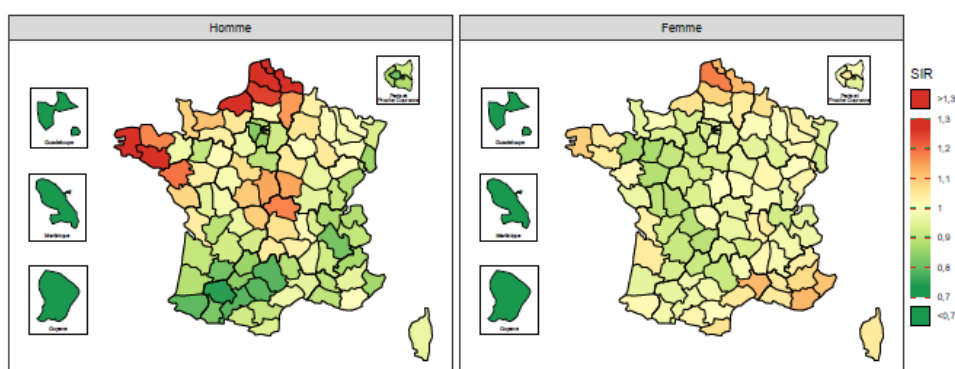


Figure 5 : Incidence lissée du CCR en France métropolitaine entre 2007 et 2016 et incidence observée du CCR en Guadeloupe (2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane (2010-2014) en fonction du sexe<sup>8</sup>

En ce qui concerne la mortalité (Figure 6), les contrastes sont plus prononcés. La mortalité est plus élevée que la moyenne nationale dans la région Hauts-de-France, également dans les régions Grand Est et Centre chez les hommes. Du côté des femmes, on observe une mortalité supérieure à la moyenne nationale, essentiellement dans les Hauts-de-France, et au contraire une mortalité inférieure dans des départements du sud de la France, notamment Les Alpes de Haute-Provence et les Alpes-Maritimes. Au niveau des départements d’Outre-Mer on observe une mortalité un peu plus conséquente en Guadeloupe par rapport aux autres îles chez les hommes comme les femmes. <sup>8</sup>

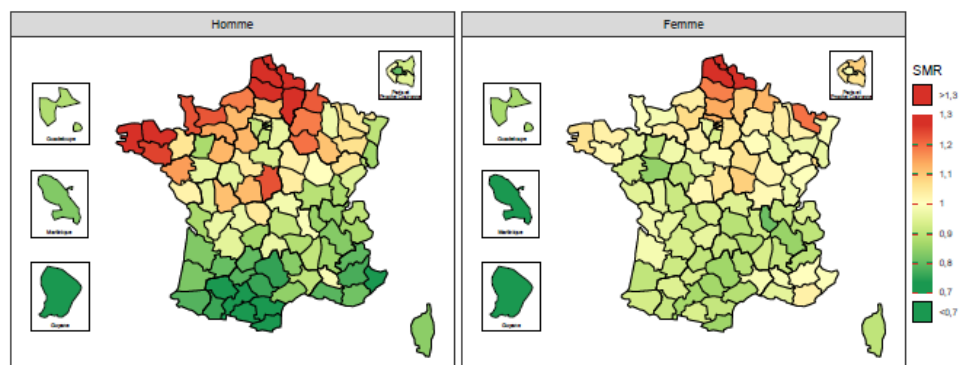


Figure 6 : Mortalité lissée du CCR en France métropolitaine et mortalité observée du CCR en Guadeloupe, Martinique et Guyane entre 2007 et 2014 <sup>8</sup>

La survie cinq ans après le diagnostic s’est améliorée au fil du temps passant d’un taux de 53% chez les personnes diagnostiquées en 1990 à un taux de 65% chez les personnes diagnostiquées en 2015. Elle est légèrement plus élevée chez la femme, et diminue avec l’âge puisqu’on relève un taux de survie de 72% pour les personnes diagnostiquées à 50 ans contre un taux de 57% pour les personnes diagnostiquées à 80 ans entre 2010 et 2015. <sup>8</sup>

### I.3. Classification des stades

Les stades d’un cancer sont classés selon la Classification Internationale TNM.

- Le T est l’initiale de **Tumeur** : celle-ci est définie en fonction de sa taille et de son extension aux tissus voisins, elle est classée de T0 à T4.
- Le N est l’initiale de **Node** soit ganglion en anglais : les ganglions sont classés en fonction de leur nombre, taille et extension locale, de N0 à N3.
- Le M est l’initiale de **Métastase** : elles sont classées en fonction de leur absence ou présence par M0 et M1.

Des lettres sont parfois ajoutées aux chiffres afin de donner plus de précisions sur l’étendue d’une tumeur. (Table 1)

En fonction de ces données, on peut déterminer le stade d’un cancer, c’est-à-dire son degré de dissémination. On distingue quatre stades qui s’appuient sur le TNM :

- Stade 1 : tumeur unique de petite taille
- Stade 2 : volume local plus important
- Stade 3 : envahissement des ganglions lymphatiques et/ou tissus avoisinants
- Stade 4 : extension plus large et/ou dissémination sous forme de métastases dans l’organisme <sup>9</sup>

(Table 2)

*Classification TNM du CCR selon la HAS <sup>10</sup>*

<b>T Tumeur primitive</b>	
<b>Tx</b>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Pas de signes de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
<b>T1</b>	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
<b>T2</b>	Tumeur envahissant la musculature
<b>T3</b>	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques et périrectaux non péritonéalisés
<b>T4</b>	T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures
<b>N Adénopathies régionales</b>	
<b>Nx</b>	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<b>N1a</b>	Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
<b>N1b</b>	Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1c</b>	Nodule(s) tumoraux, c-à-d satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou périrectaux sans métastase ganglionnaire régionale
<b>N2a</b>	Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N2b</b>	Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
<b>M Métastases à distance</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastases à distance
<b>M1a</b>	Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s), autre que régional)
<b>M1b</b>	Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales

*Table 1 : Classification TNM du CCR selon la HAS 10*

*Classification des stades du CCR selon la HAS <sup>10</sup>*

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stade IIIB	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
Stade IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
	Tous T	Tous N	M1a
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1b

*Table 2 : Classification des stades du CCR selon la HAS 10*

## I.4. Dépistage

Le cancer colorectal est une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde. L'incidence et la mortalité de ce cancer ont globalement diminué au cours de la dernière décennie, notamment grâce à l'adoption de programmes de dépistage efficaces. Cependant, on observe encore une grande diversité entre les pays principalement en raison des différences dans les politiques de dépistage, des disparités économiques avec une inégalité de l'accès aux soins, et de la prévalence des facteurs de risque en fonction du mode de vie, surtout dans les pays occidentaux. Du fait du développement relativement lent du cancer colorectal, son dépistage précoce est un enjeu majeur de santé Publique afin de réduire significativement sa mortalité.

Différents tests sont disponibles, allant de l'analyse de selles à l'endoscopie avec des modalités variables de sensibilité et de spécificité et différents coûts. <sup>11 12</sup>

### **I.4.1 Tests non invasifs**

Il existe des tests **non invasifs**, utilisés en première intention, ce sont des examens médicaux ne nécessitant **pas d'effraction de la peau** autres que pour prélever du sang ou injecter un produit.

#### I.4.1.1. Test au gaiac (gFOBT)

Il s'agit d'une méthode bioréactive proposée comme test de dépistage du CCR il y a près d'un demi-siècle et qui est devenue le test le plus fréquemment utilisé dans le monde.

Ce test permet de détecter la **présence de sang dans les selles**. Il consiste en une application de peroxyde d'hydrogène sur du papier « gaïac », imprégné d'une solution à base d'acide alpha-gaïaconique, qui provoque l'oxydation de cet acide et apporte une coloration bleue. Cette réaction est normalement assez longue, mais la présence d'hème catalyse la réaction en quelques secondes.

Ce test nécessite un protocole précis de recueil :

Les selles doivent d'abord être collectées dans un récipient propre et sec. Un bâton applicateur est ensuite utilisé afin d'en appliquer une petite quantité à l'intérieur de la carte de test, généralement une boîte étiquetée « A ». A l'aide de ce bâtonnet il faut ensuite prélever un autre échantillon dans une zone distincte du précédent et le placer dans une boîte étiquetée « B ». La carte de test doit ensuite être conservée à température ambiante à l'abri de la chaleur et de la lumière jusqu'à son transport vers le laboratoire approprié.

Malgré son faible coût et sa facilité d'accès, ce test possède un certain risque de faux positifs, ce qui nécessite de nombreuses restrictions. En effet, une étude canadienne rétrospective effectuée en 2014 et publiée dans le journal officiel de gastroentérologie et hépatologie <sup>13</sup> a déterminé des médicaments et aliments qui peuvent créer des résultats faussement positifs. Les médicaments répertoriés sont notamment l'acide acétylsalicylique, l'héparine NF ou BPM, la warfarine, le clopidogrel, les AINS et les ISRS. L'étude a démontré que 10,9% des patients ayant un test positif et aucune restriction alimentaire avaient par la suite des évaluations endoscopiques normales. Les patients sont donc encouragés à éviter ces médicaments pendant les sept jours précédant le test. Il convient également trois jours avant le test d'éviter certains aliments pouvant fausser le test, tels que la viande rouge, les fruits et légumes crus. Des résultats faussement négatifs ont également été révélés chez les patients ayant consommé de l'acide ascorbique (vitamine C) à plus de 250mg/j.

Une collecte inappropriée chez les patients souffrant d'hématurie, dans un contexte hémorroïdaire ou chez les femmes durant leur cycle menstruel peut également être à l'origine de faux positifs.

De plus, le résultat étant donné par une lecture visuelle et subjective, cela diminue encore la fiabilité de ce test.

Ce test, malgré sa sensibilité/spécificité assez faible, aide à améliorer la détection des cancers à un stade précoce en guidant la sélection des patients pour les tests de suivi tels que la coloscopie. A noter également que certains polypes échappent à ce test car ils ne saignent pas. <sup>14 15</sup>

#### I.4.1.2. Test immunologique

Les FIT ont peu à peu remplacé le test au gaïac pour la détection du cancer colorectal. En effet, le programme g-FOBT a été instauré en France en 2003 puis déployé à l'échelle nationale en 2008, et par la suite a été remplacé par les FIT en 2015. Ils font partie intégrante du **programme de dépistage organisé du CCR en France par la HAS**, ciblant la population âgée de **50 à 74 ans sans facteur de risque** invitée à se faire dépister **tous les 2 ans**. Le kit de dépistage était disponible auprès du médecin traitant ou par commande sur le site internet de l'assurance maladie « [monkit.depistage-colorectal.fr](http://monkit.depistage-colorectal.fr) ». Mais depuis l'arrêté du premier avril 2022, la remise du kit est désormais possible par le **pharmacien d'officine** et conditionnée par la validation d'une formation organisée par les CRCDC. Avant la remise du kit, le pharmacien vérifie que le patient y est éligible à l'aide d'un auto-questionnaire disponible auprès de l'InCa. En cas d'éligibilité, le pharmacien peut remettre le kit de dépistage au patient en expliquant les modalités d'utilisation et d'envoi, les éléments

à remplir sur la fiche d'identification, la conduite à tenir en cas de positivité du test et en informant le médecin traitant. <sup>1</sup>

Ces tests utilisent des **anticorps monoclonaux ou polyclonaux spécifiques à l'hémoglobine humaine afin de détecter directement du sang hydrolysé selon différentes méthodes immunochimiques**, éliminant ainsi la contrainte de modifier le régime alimentaire ou la prise de médicaments en amont. De plus, le prélèvement est plus simple à réaliser, un seul échantillon de selles est nécessaire, ce qui augmente le taux d'adhésion et l'observance des patients. <sup>15</sup>

En pratique, le kit de dépistage se présente sous la forme d'une enveloppe bleue contenant trois volets :

- Un mode d'emploi
- Une fiche d'identification pour la restitution du résultat ainsi qu'un dispositif de recueil des selles
- Un tube de prélèvement, un sachet de protection et une enveloppe de retour

Le patient colle sur la lunette des toilettes un papier de recueil des selles, ensuite il ouvre le tube, gratte la surface des selles à différents endroits avec la tige verte en prenant garde à ce que la partie striée de la tige jusqu'au trait rouge en soit recouverte. Il peut alors refermer le tube et le secouer énergiquement, remplir, dater et coller l'étiquette dessus avant de le glisser dans le sachet de protection. Enfin, il n'a plus qu'à glisser le sachet de protection contenant le tube et la fiche d'identification complétée dans l'enveloppe de retour et la poster au laboratoire indiqué au plus tard 24 heures après la réalisation. Il faut surtout éviter de réaliser ce test la veille d'un jour férié ou un samedi. <sup>16</sup> (Figure 7)



Figure 7 : Mode d'emploi du kit de dépistage immunologique du cancer colorectal <sup>16</sup>

Le résultat de ces tests relève cette fois d'une lecture automatisée et objective, certains pouvant fournir un résultat à la fois qualitatif et aussi quantitatif, permettant de déterminer un seuil de positivité et l'adapter aux objectifs.

Les FIT possèdent une spécificité plus ou moins bonne mais surtout une sensibilité supérieure au test au gaïac, selon de nombreuses études.

Le dépistage des polypes qui ne saignent pas demeurent une limite de ce test. Bien que plus coûteux que le test au gaïac, les tests fécaux immunologiques s'avèrent néanmoins plus rentables car entraînent moins de faux positifs et de coloscopies inutiles. En cas de positivité, une coloscopie est réalisée afin de confirmer ou d'infirmier un diagnostic de CCR. <sup>15</sup>

### I.4.1.3. Tests fécaux

Des tests fécaux peuvent être intéressants pour détecter le CCR, il s'agit de la détection d'ADN, ARN et protéines dans les matières fécales.

En ce qui concerne les protéines, on est capable de détecter de l'**hémoglobine** dans les selles, provoquée par la présence de lésions cancéreuses qui saignent à l'aide des tests gFOBT et de plus en plus le FIT, comme vu précédemment.

Dans le CCR, on retrouve une **méthylation anormale de certains gènes**, que l'on peut détecter dans les selles à l'aide de certains tests. Cette détection de méthylation anormale des gènes dans les matières fécales est devenue une méthode efficace pour détecter les tumeurs colorectales. Il existe des tests de détection d'un seul gène (SFRP2, NDRG4, BMP3...) ou des tests de combinaison de plusieurs gènes (SFRP2/WNT).

D'après des recherches en cours, les **micro-ARN** pourraient constituer de nouveaux biomarqueurs du CCR dans les selles. C'est une catégorie de petits ARN simple brin, non codants, d'une longueur moyenne de 22 ribonucléotides, dont l'appariement à un ARNm peut conduire à l'inhibition de sa traduction ou sa dégradation. Ces régulateurs post-transcriptionnels interviennent dans de nombreux processus biologiques mais aussi pathologiques. En effet on observe des différences d'expression des micro-ARN dans les matières fécales des patients atteints de CCR par rapport à des individus en bonne santé. Des recherches prometteuses sont donc effectuées pour créer des tests permettant de quantifier l'ARN des cellules tumorales ainsi que l'expression différentielle de certains micro-ARN, notamment le miR-92a, le miR-20a, le miR-21, le miR-135 et le miR-144. <sup>17</sup>

Marker	Function	Mechanism	Observations and correlation with clinical outcome	
MicroRNA	MiR-135b	Upregulation	miR-135b targets the 3' untranslated region of the adenomatous polyposis coli (APC) gene, a well-known tumor suppressor, and suppresses its expression. <sup>25</sup>	miR-135b level may be used to differentiate between different stages of CRC. Stool miR-135b level dropped significantly upon removal of CRC or advanced adenoma.
	MiR-20a	Downregulation (adenoma) Upregulation (CRC)	miR-20a induce epithelial-mesenchymal transition (EMT), upregulation of matrix metalloproteinases, <sup>26</sup> diminish cellular response to the TGF-β signaling pathway by preventing its delay of G1/S transition and promoting progression into the cell cycle. <sup>27</sup>	miR-20a expression levels were lower in adenoma than in healthy controls. faecal miR-20a expression was significantly lower after curative CRC surgery.
Protein	Hemoglobin	Upregulation	Hemoglobin in faeces reacts with peroxidase in food	gFOBT and FIT can assist in the diagnosis of CRC, and a strong positive sign indicates that CRC may be large and needs further examination.
DNA	NDRG4	Downregulation	NDRG4 promotes tumor cell invasion and inhibits apoptosis by reducing the activity of PI3K-Akt.	Both the sensitivity and specificity of NDRG4 for adenoma detection exceeded 70%. <sup>28</sup>

Table 3 : Biomarqueurs fécaux utiles pour la détection du CCR <sup>17</sup>



Une étude asiatique effectuée en 2017 afin de rechercher de potentiels marqueurs bactériens fécaux pour le diagnostic du CCR s'est révélée très prometteuse. L'expérience a été effectuée sur 439 sujets au total, 203 souffrants de CCR et 236 en bonne santé, réunis en deux cohortes distinctes. La technique du PCR a été utilisée pour quantifier des populations bactériennes dans les selles des participants. Les auteurs ont trouvé une corrélation entre l'abondance plus ou moins importante de **certaines bactéries** et le CCR. En effet, on a relevé une significative prédominance des bactéries Fn (*Fusobacterium nucleatum*), Ch (*Clostridium hathewayi*) et m7 dans les selles des sujets atteints du cancer par rapport aux sujets sains, et au contraire une diminution des bactéries Bc (*Bacteroides clarus*) et Ri (*Roseburia intestinalis*) dans les selles des personnes souffrant du CCR par rapport aux personnes en bonne santé (Figure 8).<sup>18</sup>

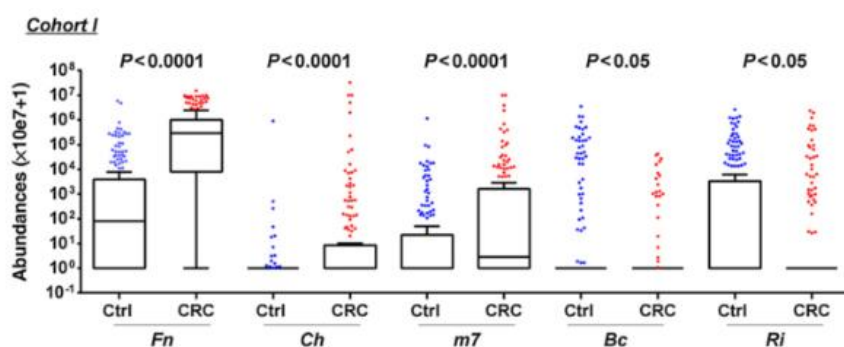


Figure 8 : Quantification des marqueurs bactériens chez les sujets atteints du CCR par rapport aux sujets sains dans la cohorte 1 pour la détection du CCR<sup>18</sup>

La bactérie Fn est celle qui a montré la meilleure performance dans la discrimination du cancer avec les sensibilités et spécificités les plus élevées. Toutefois il a été démontré que la combinaison des marqueurs Fn, m7, Bc et Ch améliore encore les chances de diagnostic du CCR, par rapport à la bactérie Fn seule (Figure 9).<sup>18</sup>

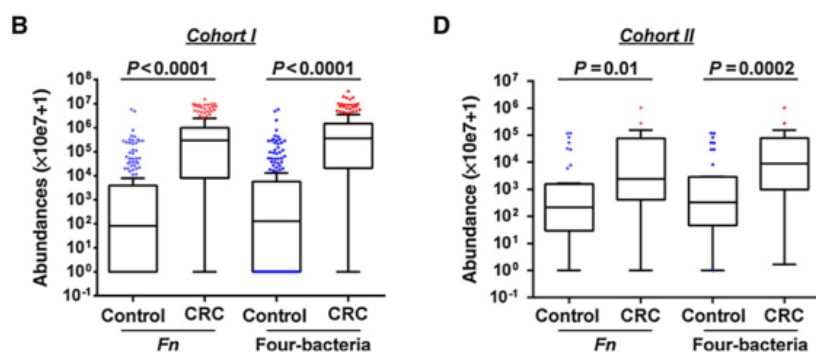


Figure 9 : Quantification de l'association des 4 marqueurs par rapport au marqueur Fn dans les 2 populations des 2 cohortes<sup>18</sup>

#### I.4.1.4. Tests sanguins

Des protéines, ADN, ARN et autres biomarqueurs retrouvés dans la circulation sanguine sont également utilisés pour détecter un CCR (Table 4).

Des **modifications épigénétiques de l'ADN circulant (ADNct)** sont actuellement étudiées comme méthode de diagnostic des tumeurs malignes et surveillance des récurrences. Les recherches récentes montrent que le gène SEPT9 méthylé libre dans le sang périphérique peut être un bon marqueur du CCR. SEPT9 est un gène suppresseur de tumeurs. La protéine qu'il code est impliquée dans des processus biologiques tels que la division cellulaire, le transport des vésicules et le remodelage de la membrane cellulaire. Lorsque le gène est méthylé, sa transcription et traduction est inhibée, ce qui affecte l'expression de la protéine correspondante avec la perte de ses fonctions cellulaires, des anomalies et une cancérisation au cours de la division cellulaire. La détection sérique du CCR repose sur l'utilisation de la RT-PCR pour détecter le niveau de méthylation de l'ADN de la région promotrice spécifique du gène SEPT9 dans le sang périphérique. D'autres biomarqueurs commencent à s'avérer efficaces tels que la tachykinine TAC1, la somatostatine SST, le facteur de transcription lié à RUNX3. Mais des recherches sont encore nécessaires pour prouver leur rôle dans le diagnostic précoce du CCR.

Les **micro-ARN** peuvent être libérés dans le sang périphérique par les cellules cancéreuses, de sorte que certains miRNA circulants associés à des pathologies spécifiques puissent être détectés dans le sérum et plasma. La corrélation entre ces miRNA et le cancer a beaucoup été étudiée ces dernières années, ce qui devrait devenir un biomarqueur pour le diagnostic et suivi de traitement du cancer à l'avenir. Il a été constaté que le miR-21, 37, 38, 43, le miR-92a, le miR-29a étaient sensibles et spécifiques en tant que marqueurs pour le diagnostic du CCR. Une étude menée en 2017<sup>19</sup> a montré que le miR-1290 peut favoriser la transformation épithéliale mésenchymateuse, la prolifération avec un potentiel métastatique, et pourrait devenir un marqueur diagnostique du CCR.

Les **ARN circulaires** sont impliqués dans la régulation de l'expression des gènes, ils sont résistants à la dégradation de l'ARN médiée par les miRNA. Des analyses ont montré que la plupart des circRNA étaient significativement régulés à la baisse dans les lignées cellulaires du CCR. Huang et autres chercheurs<sup>20</sup> ont démontré que le circHIPK3 était significativement surexprimé chez les sujets atteints du CCR par rapport aux sujets sains. Au contraire, l'expression de circITCH était fortement réduite dans le CCR par rapport aux tissus adjacents non cancéreux. Ces recherches suggèrent que ces circRNA jouent un rôle critique dans le développement du CCR. Des études récentes ont démontré que l'ARN annelé peut être détecté dans les fluides corporels tels que la salive et le plasma<sup>21, 22</sup>. Des recherches plus approfondies sont encore à faire mais il ne fait aucun doute que ces circRNA seront potentiellement de nouveaux marqueurs importants dans la détection du CCR.

DC-SIGN est une **protéine transmembranaire** qui joue un rôle important dans la réponse inflammatoire pour activer les lymphocytes T et initier la réponse immunitaire ainsi que la fuite des agents pathogènes et tumeurs. DC-SIGNR est une molécule apparentée au DC-SIGN. Le gène de DC-SIGNR présente une homologie de 77% dans la séquence d'acides aminés et une structure moléculaire similaire à DC-SIGN. Ces protéines pourraient être de nouveaux marqueurs du CCR. Leurs tendances d'expression dans le sérum des patients atteints du CCR sont différentes. En effet selon une étude<sup>23</sup>, par rapport aux individus sains, le niveau de DC-SIGN chez les patients atteints du CCR précoce est plus faible tandis que le niveau de DC-SIGNR est plus élevé que chez les personnes en bonne santé. L'étude a également révélé que le biomarqueur DC-SIGN pour le diagnostic du CCR a une sensibilité élevée, et que le DC-SIGNR possède une spécificité élevée dans le diagnostic du cancer colorectal et différentiel, l'analyse diagnostique combinée pour ces 2 types de

marqueurs atteint donc une valeur diagnostique élevée avec une sensibilité et spécificité supérieures à 90%.

D'après l'étude de Jelski <sup>24</sup>, l'ADH et plus particulièrement **l'isoenzyme ADH I** pourrait devenir un biomarqueur de détection précoce du CCR. En effet, l'activité de cette enzyme dans les tissus tumoraux était significativement plus élevée que celle dans la muqueuse normale, selon son expérience. Il a également remarqué que la quantification de l'ADH plasmatique totale était corrélée au stade du cancer, plus la stadification du cancer est tardive, plus la sensibilité de l'ADH I est élevée.

Enfin des recherches effectuées sur les **cytokines**, une catégorie de peptides solubles ayant diverses fonctions telles que la régulation de l'immunité innée, la croissance des cellules hématopoïétiques et la réparation des tissus endommagés, ont donné des résultats prometteurs concernant l'interleukine 8 qui pourrait jouer un rôle dans la détection précoce du CCR. Cette interleukine s'est révélée être impliquée dans l'angiogenèse d'une variété de cellules, y compris les neutrophiles, les macrophages et les cellules cancéreuses. Elle permet la prolifération et migration des cellules cancéreuses du CCR en favorisant la liaison de l'héparine au facteur de croissance épidermique EGF. <sup>17</sup>

Marker	Function	Mechanism	Observations and correlation with clinical outcome	
MicroRNA	MiR-21	Upregulation	Enhances cell proliferation, invasion, and growth by suppressing PTEN in xenografts of nude mice. <sup>37</sup>	High miR-21 expression in serum is correlated with tumor size, distant metastasis. <sup>38</sup>
	MiR-34a	Downregulation	miR-34a is thought to be regulated by the p53 tumor suppressor gene and have a role in apoptosis in several malignancies signaling pathway by preventing its delay of G1/S transition and promoting progression into the cell cycle.	miR-34a levels were significantly lower in colorectal cancer patients compared to controls.
CircRNA	circHIPK	Upregulation	circRNAs can function as pseudomRNA by binding to gene promoters to regulate translation. <sup>35</sup>	circHIPK3 is differentially expressed in multiple tissues. <sup>35</sup>
	cir-ITCH	Downregulation		cir-ITCH was dramatically reduced in colorectal cancer tissues compared to the adjacent noncancerous tissues. <sup>35</sup>
DNA	SEPT9	Methylation	Septins are a group of scaffolding proteins that provide structural support during cell division. Therefore, SEPT9 structure or expression abnormalities will ultimately affect cell division.	The Septin9 assay (Epigenomics, Seattle, Wash) screens for the presence of free circulating genes with methylated SEPT9, which is present in CRC tissue but not normal colorectal mucosa.
Protein	DC-SIGN/DC-SIGNR	Upregulation	De-sign can directly identify the Lewisx and Lewisy structure of Lewis oligosaccharide of CEA expressed on colorectal tumor cells, thereby mediating the interaction between immature DCs and tumor cells.	The serum S DC-Sign has a high sensitivity for the diagnosis of colon cancer and the serum S DC-Signr has a high specificity. In the process of joint diagnosis, both sensitivity and specificity are greater than 90%, and AUC reaches 0.98, indicating a high diagnostic value.
	ADH	Upregulation	ADH decomposes ethanol into acetaldehyde, a highly toxic carcinogenic compound in which isoenzyme ADH plays an important role. <sup>39,40</sup>	Total serum ADH sensitive can amount to 60%, ADH I sensitivity can reach 76% and the area under ROC curve for ADH I was 0.72, so the serum ADH (especially the ADH I) may be as early detection markers of CRC. <sup>36</sup>
Cytokines	IL-8	Upregulation	Interleukin-8 is a chemokine thought to be involved in cancer progression and promotes angiogenesis, proliferation and migration of the cancer cells.	The pooled sensitivity and specificity of IL-8 were 0.69 and 0.85 for CRC detection and the area under the sROC curve was 0.86. <sup>41</sup>

Table 4 : Biomarqueurs sériques utiles dans la détection du CCR <sup>17</sup>

## I.4.2. Tests invasifs

### I.4.2.1. La coloscopie

La **coloscopie** est considérée comme **l'outil de dépistage du CCR de référence** avec une sensibilité et spécificité élevés. Ce test permet de détecter et réséquer les néoplasies et lésions précancéreuses sur l'ensemble du gros intestin et constitue l'examen définitif lorsque les autres tests de dépistage sont positifs. Il est effectué à l'aide d'un endoscope, un tube souple muni d'une caméra, une lampe et divers instruments chirurgicaux.

Les limites de cet examen sont la nécessité d'une préparation intestinale complète au préalable ainsi qu'une anesthésie sur place, ce qui limite l'observance de ce test. De plus, bien qu'il soit facilement disponible, c'est un examen assez onéreux, pas toujours abordable pour la population générale.

Néanmoins, de nombreuses études cas-témoin et des études de cohorte rétrospectives ont estimé que la mortalité par cancer chez les personnes qui ont subi une coloscopie est de 68 à 88% plus faible que chez celles qui ne l'ont pas fait. Ce bénéfice n'est pas uniforme dans les différentes parties du côlon, en particulier dans le cancer du côlon proximal. <sup>11</sup>

La coloscopie étant réalisée sous **anesthésie générale** ou **sédation légère**, une consultation auprès d'un médecin anesthésiste est obligatoire huit à dix jours avant l'examen.

Lors de cette **consultation pré-endoscopique**, le médecin informe le patient sur le rapport bénéfice-risque de l'examen, lui explique les modalités pratiques et le prévient des risques éventuels. Il doit également rechercher les comorbidités, demander les différents traitements pris par le patient, et recueillir son consentement éclairé et signé. Le médecin va ensuite prescrire et expliquer la procédure à suivre à partir de la veille de l'examen dans le but de nettoyer les intestins. En effet, la coloscopie consistant à observer en détail les parois de l'intestins, celles-ci doivent être particulièrement propres, dépourvues de matières fécales. Pour ce faire, le patient doit suivre un **régime alimentaire strict sans fibres/résidus** à partir de la veille de l'examen. Certains plats sont à proscrire, notamment les légumes, crudités, fruits, laitages. Les plats autorisés se limitent à quelques types d'aliments, dont des bouillons sans légumes, des pâtes non complètes, pain blanc, pommes de terre, viandes, poissons et fromages à pâte dure.

Le jour de l'examen, il est nécessaire d'arriver **à jeun**, il ne faut prendre aucun aliment, aucune boisson, aucun médicament à partir de l'heure fixée par l'anesthésiste, souvent six heures avant l'heure du rendez-vous pour les solides et trois heures pour les liquides. Il est également recommandé de ne pas fumer pendant cette période car le tabac augmente les sécrétions gastriques.

Pour parfaire le nettoyage d'intestins, le médecin va également prescrire une **préparation colique**, la plus personnalisée possible en tenant compte des comorbidités et préférences du patient, et de l'horaire de l'examen. Il s'agit le plus souvent d'un produit à ingérer qui provoque rapidement une diarrhée importante sans douleur abdominales, des lavements peuvent être également utilisés, seuls ou en complément d'une préparation colique par voie orale. La Société Européenne d'endoscopie digestive préconise une première prise de la préparation la veille de l'examen puis une seconde prise le jour J entre cinq et deux heures avant le rendez-vous lorsque la coloscopie a lieu le matin, et une prise entière unique de la préparation le matin du jour J lorsque la coloscopie a lieu l'après-midi.

Une préparation colique adéquate est essentielle au bon déroulement de l'examen. La qualité des préparations peut être évaluée à l'aide du **score de Boston**. C'est un score qui est calculé après lavage-aspiration de trois segments coliques, le côlon ascendant, le côlon transverse et le côlon gauche incluant le rectum. Un score de 0 à 3 points est attribué à chaque segment, et la somme totale des points définit le score global qui va de 0 en cas de préparation désastreuse à 9 points lorsque la préparation est idéale. (Table 5)

Scores	Description
0	Colon non préparé. Muqueuse non visualisée à cause des matières solides qui ne peuvent pas être aspirées
1	Des portions de muqueuse sont vues tandis que d'autres ne sont pas vues à cause de matières solides ou de liquide teinté
2	Résidus minimes de selles ou de liquides teintés, mais le segment est globalement bien vu
3	Muqueuse parfaitement bien vue, sans aucun résidu

Table 5 : Description des scores de Boston par segment colique<sup>25</sup>

La préparation colique est considérée comme adéquate pour un **score final de Boston supérieur ou égal à six**.

La coloscopie est réalisée par un **gastro-entérologue** et nécessite une hospitalisation de quelques heures. Le patient est conduit au bloc opératoire où est prodiguée l'anesthésie, le gastro-entérologue procède alors à l'examen en introduisant l'endoscope par l'anus, il observe à l'aide de la caméra les parois de l'intestin dépliées grâce à l'air insufflé dans le tube digestif, il procède si besoin à des prélèvements ou soins puis retire doucement l'endoscope et aspire l'air insufflé (Figure 10). Le patient est alors conduit en salle de réveil, une fois réveillé il bénéficiera d'une surveillance de sa respiration et de son état général durant quelques heures ainsi que d'une collation. Le temps de la coloscopie en elle-même recommandé par la Société Européenne d'endoscopie digestive est de **trente minutes** pour une **coloscopie standard** et **quarante-cinq minutes** pour une coloscopie réalisée à la suite d'un **FIT positif**.

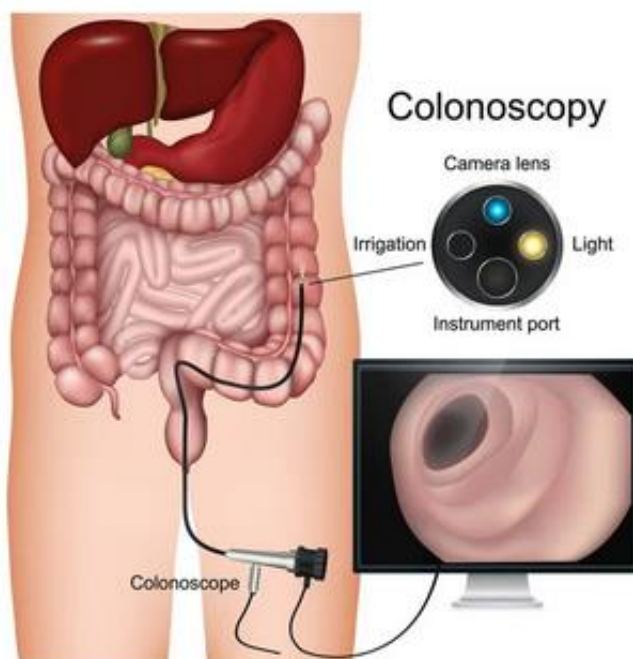


Figure 10 : Schéma d'une coloscopie<sup>26</sup>

Le compte-rendu d'endoscopie doit être précis, détaillé et standardisé. Il doit décrire le déroulement de l'examen et contenir tous les éléments pertinents à la prise en charge, ainsi qu'au suivi du patient et attester de l'ensemble des indicateurs de qualité tel qu'ils sont définis (indication de l'examen, qualité finale de la préparation, iconographie cœcale, tolérance de l'examen, éventuelles complications, traitements mis en œuvre...). Doivent y figurer toutes les données nécessaires à la bonne information (la date du prochain examen, les intervalles de surveillance, reprise des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires...). Toutes les informations doivent être transmises à la fois au patient et au médecin traitant.

Afin de décrire les observations effectuées au cours de la coloscopie, la **classification de Paris** doit obligatoirement être mentionnée. Elle permet de décrire les polypes en fonction de leur aspect macroscopique et relie ceci au risque de dégénérescence et d'invasion profonde. Une annexe de cette classification, la **classification des LST** (laterally spreading tumor) est également utilisée pour décrire les risques de cancer invasif en fonction de l'aspect macroscopique des lésions à extension latérale, dépassant 10 millimètres (Figure 11 et 12).<sup>25 27</sup>

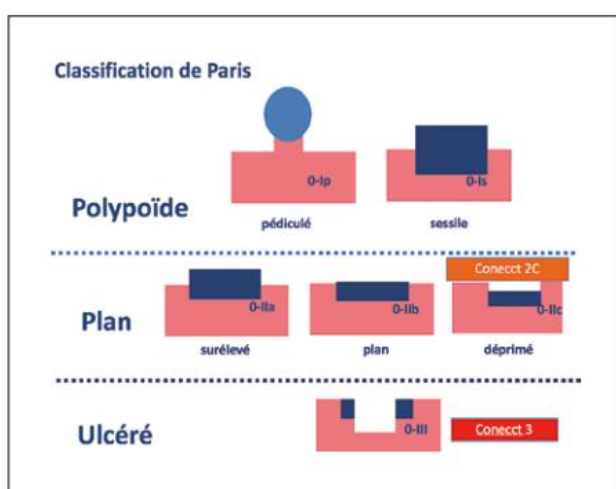


Figure 11 : Classification de Paris de l'aspect macroscopique des lésions de la muqueuse intestinale  
28

*Ip* : lésion pédiculée  
*Is* : lésion sessile  
*Ila* : lésion plane et surélevée  
*Ilb* : lésion plane  
*Ilc* : lésion déprimée  
*III* : lésion ulcérée

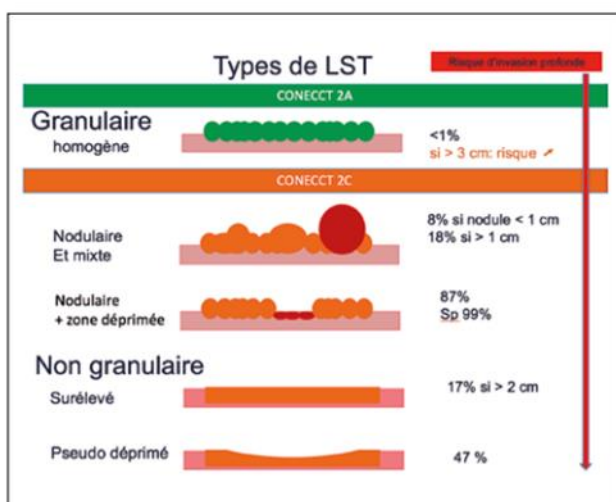


Figure 12 : Classification de l'aspect macroscopique des LST<sup>28</sup>

#### I.4.2.2. La colo-CT

La **CT-colonographie** est apparue pour la première fois en 1994 comme test de diagnostic à la fois pour les polypes et le cancer colorectal ; son utilisation a peu à peu augmenté au fil des années.

Ce test consiste en des **reconstitutions en deux et trois dimensions d'images radiographiques de l'intestin nettoyé et distendu par du gaz**. Une fine sonde est introduite au niveau du rectum pour insuffler de l'air pour distendre le côlon. Le patient passe une première fois dans le scanner sur le dos, une seconde fois sur le ventre. L'examen est moins invasif que la coloscopie, il ne nécessite ni sédation ni analgésie, dure une quinzaine de minutes et il permet l'exploration de l'appendice et d'organes extra-coliques en plus de la muqueuse colique. Malgré tous ces avantages, l'utilisation de la colo-CT pour le dépistage du CCR en Europe a été entravée par plusieurs facteurs notamment le manque d'essais contrôlés randomisés démontrant un impact de ce dépistage sur la mortalité du CCR. A l'inverse, l'utilisation de la coloscopie comme examen de dépistage du CCR s'appuie sur des preuves solides démontrant le résultat positif de ce test.

Il existe pourtant des preuves non négligeables suggérant que la Colo-CT est aussi précise que la coloscopie pour la détection d'un CCR établi. De nombreuses études réalisées à l'ACRIN (American College of Radiology Imaging Network) dont des méta-analyses et un essai randomisé multicentrique de patients symptomatiques ont montré que ce test a une sensibilité diagnostique de 90% pour les adénomes mesurant dix millimètres ou plus.

Même si la sensibilité diagnostique est un peu plus faible pour les lésions plus petites, environ 76% pour les adénomes de six à neuf millimètres cela doit être mis en balance avec le faible risque biologique de cet examen.

Un critère important est également l'adhésion du patient à l'examen, lors des essais cliniques randomisés, la Colo-CT était le second auquel les patients adhéraient le plus à 25-34%, derrière le FIT avec 50% d'adhésion et devant la coloscopie avec 15-22% d'adhésion. Cet examen est également moins onéreux que la coloscopie. Le risque de complications et perforation intestinales sont extrêmement rares avec la Colo-CT. Ce test nécessite néanmoins un lavage intestinal équivalent à la coloscopie et expose le patient à des radiations.

Il s'agit toutefois d'une bonne alternative à la coloscopie, l'amélioration de cette technique au fil des essais laisse présager une place de choix dans la stratégie de détection des CCR à l'avenir. <sup>29</sup>

#### I.4.2.3. La recto sigmoïdoscopie

La **sigmoïdoscopie flexible** est un examen plus rapide, moins compliqué et moins cher que le test de référence qu'est la coloscopie. La sédation intraveineuse n'est généralement pas nécessaire, et les lavements utilisés pour la préparation colique sont dotés de moins d'effets secondaires et donc une meilleure acceptabilité pour les patients que les préparations orales utilisées pour la coloscopie. Cet examen peut être réalisé avec compétence par un endoscopiste, qui n'est pas nécessairement un gastro-entérologue, cela permet alors de limiter la pression dans les services de gastro-entérologie et limiter les temps d'attente pour les rendez-vous.

La sigmoïdoscopie possède une sensibilité élevée pour la détection du CCR dans le côlon distal et le rectum mais les anomalies dans le tube proximal ne sont pas révélées par ce test. <sup>12</sup>

L'examen est réalisé grâce à un **sigmoïdoscope flexible**, c'est un **long tube flexible qui éclaire la muqueuse du gros intestin et capture des images vidéo** qui seront retransmises sur un écran. De l'air est insufflé afin de détendre les muqueuses. La plupart du temps, les patients ne nécessiteront pas l'administration de sédatifs ni analgésiques. Toutefois si un sujet est particulièrement anxieux, on lui prodiguera une sédation intraveineuse ou l'utilisation de gaz par voie buccale. Pour permettre une inspection adéquate de la muqueuse, le côlon, devra être préalablement nettoyé par un lavement la veille et/ou le jour de l'examen. Il s'agit d'un test sûr, quelques effets

indésirables comme des ballonnements et des gaz peuvent survenir pendant quelques heures, mais le risque de perforation intestinale et d'hémorragie reste très faible.<sup>30</sup>

#### I.4.2.4. La vidéo capsule du colon

La méthode d'**endoscopie par vidéo capsule du côlon** (CCE) a été introduite en 2006 et consiste à **avaler un dispositif analogue à une pilule** qui est capable de photographier le tractus gastro-intestinal lors de son passage (Figures 13 et 14).

Initialement ce test n'a pas bénéficié d'une acceptation significative comme outil de dépistage du CCR principalement en raison de son coût et de sa valeur diagnostique relativement faible par rapport à la coloscopie. Après introduction du CCE de seconde génération (CCE-2) en 2009, le sujet de ce test est devenu très populaire dans la littérature médicale. La sensibilité et spécificité moyenne rapportée pour cet examen sont respectivement de 86% et 71%.

De plus, depuis 2012 il est considéré comme une méthode acceptable de dépistage du CCR par la Société Européenne de l'Endoscopie Gastro-Intestinale. Les limites restent le coût, le manque de possibilité de biopsie et de retrait de polype et une préparation intestinale très agressive.<sup>12</sup>

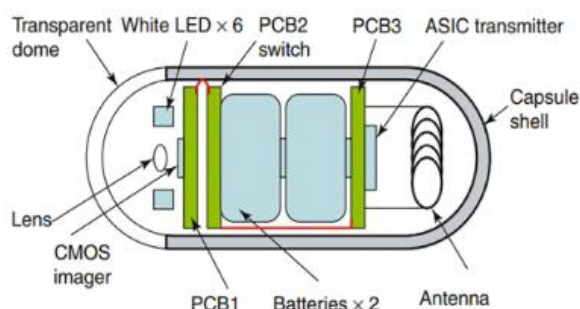


Figure 13 : Image d'une vidéocapsule<sup>31</sup>

Figure 14 : Schéma d'une vidéocapsule<sup>32</sup>

En ce qui concerne le déroulement de l'examen, la préparation débute plusieurs jours en amont. Il est conseillé d'arrêter toute supplémentation de fer les sept jours précédant le test. Un **régime sans résidus** est généralement à réaliser à partir de cinq jours avant l'examen. L'avant-veille **une purge** est réalisée avec ingestion d'un laxatif. La veille, de midi à 21h, le patient ne peut boire que des liquides clairs (eau, bouillons, jus clairs), éviter les laitages. A partir de 21h, il ne doit plus rien boire ni manger, sauf les traitements chroniques habituels. Un nettoyage des intestins est à réaliser, principalement à l'aide des sachets **Moviprep**.

Le jour du test, il est nécessaire d'être à **jeun** et un second nettoyage des intestins est généralement réalisé. Les médicaments essentiels peuvent être pris deux heures avant ou après **l'ingestion de la pilule**, qui se fait entre **7 et 8 heures** au matin.

Le patient peut quitter l'hôpital et reprendre ses activités, en évitant les grosses activités physiques mais en restant en mouvement pour activer le tractus digestif et faire progresser la capsule. Il portera toute la journée une ceinture avec des **capteurs** intégrés reliés à un **enregistreur** porté en bandoulière afin de recueillir les images de la vidéo capsule (figure 15). En cas de progression trop lente, un « **booster** » peut être administré (Fleet Phospho Soda avec un litre d'eau). Deux heures après l'ingestion de la pilule, le patient peut de nouveau boire des liquides clairs ; il peut prendre une collation quatre heures après. La capsule est éliminée par les voies naturelles environ 6 à 8 heures après l'ingestion.



Une radiographie peut être effectuée pour confirmer l'élimination de la pilule, si ce n'est pas le cas une petite chirurgie peut être réalisée.



Figure 15 : Image de l'appareil de vidéocapsule porté par le patient la journée<sup>33</sup>

La coloscopie reste la technique de détection du CCR de référence, mais la **CCE** peut être une alternative en cas de **coloscopie incomplète** ou de **contre-indication à l'anesthésie**.<sup>34 35</sup>

## I.5. Diagnostic

Afin de poser le diagnostic d'un CCR, un certain nombre d'examens sont réalisés, aboutissant dans un premier temps au **bilan initial**, c'est-à-dire la **confirmation et localisation de présence du cancer**, et dans un second temps au **bilan d'extension** qui complète le diagnostic en évaluant **l'étendue du cancer** afin de déterminer son stade.<sup>36</sup>

### **I.5.1. Le bilan initial**

Le bilan initial comporte systématiquement un **examen clinique** effectué par le médecin généraliste ou un gastro-entérologue afin de faire un bilan sur l'état du patient, sur ses antécédents médicaux personnels et familiaux, ses facteurs de risque. L'examen comprend un **toucher rectal** en cas de symptômes digestifs afin de déceler une éventuelle grosseur qui pourrait être le signe de cancer localisé.

En cas de doute, l'un des **examens de dépistage** détaillés dans la partie précédente peut être pratiqué, avec en première intention une **coloscopie avec biopsie**, qui consiste en un prélèvement de tissus ou cellules au niveau du côlon en vue d'une analyse par un anatomopathologiste.<sup>36</sup>

### **I.5.2. Le bilan d'extension**

Lorsque le bilan initial est effectué et que la présence d'un CCR est confirmée, d'autres explorations sont menées afin d'évaluer l'étendue de la tumeur et constituer un bilan d'extension.

Un **bilan biologique** est systématiquement réalisé pour mesurer dans le sang la quantité et qualité des différentes cellules sanguines, le taux et la clairance de la créatinine pour évaluer le fonctionnement du rein, le taux des transaminases et autres enzymes fabriquées par le foie pour en analyser son état. Le prélèvement sanguin permet également surtout de mesurer le taux du **marqueur tumoral ACE** qui est une protéine sécrétée par les tumeurs du côlon.

Afin de déterminer l'étendue des **métastases**, divers examens peuvent être effectués tels qu'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une IRM hépatique, un scanner thoracique, une tomographie par émission de positons, une scintigraphie osseuse. <sup>36</sup>

## II. ETIOLOGIE

Il existe diverses étiologies pouvant aboutir à un cancer colorectal. Certains facteurs de risques sont **individuels et non modifiables**, il s'agit principalement de terrains génétiques favorables à l'instauration du cancer, de complications à la suite de pathologies, du vieillissement. De plus en plus de facteurs de risque **non modifiables** sont décrits et ils sont principalement liés à l'hygiène de vie, à la nutrition et également à la qualité du microbiote intestinal.

### II.1. Facteurs non modifiables

#### II.1.1. Facteurs génétiques

Le **CCR précoce**, diagnostiqué avant l'âge de cinquante ans, représente 10 à 12% de tous les nouveaux cas de diagnostics de CCR, et environ 28% de ces patients ont des antécédents familiaux de la maladie. Un certain nombre de **syndromes héréditaires** associés à la prédisposition au CCR sont établis, en fonction de l'altération des gènes mise en cause (figure 16).<sup>37</sup>

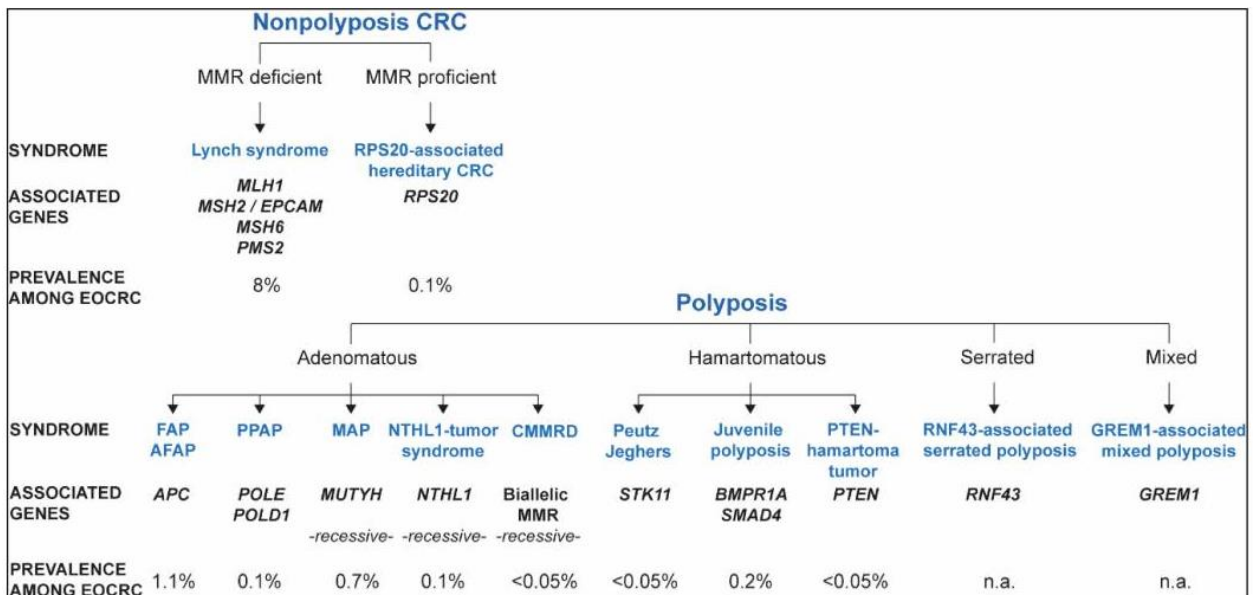


Figure 16 : Les différents syndromes du CCR héréditaire en fonction des gènes causaux et de la prévalence<sup>37</sup>

Les deux syndromes héréditaires les plus retrouvés dans le CCR précoce sont le syndrome de Lynch avec la prévalence la plus élevée de 8%, et la Polypose Adénomateuse Familiale avec une prévalence de 1,1% environ. Nous allons décrire en détail ces syndromes majeurs, puis faire un point sur les autres syndromes émergents.

##### II.1.1.1. Le syndrome de Lynch

Le **syndrome de Lynch**, autrefois connu sous le nom de « cancer colorectal héréditaire sans polypose », est l'une des formes les plus courantes de prédisposition héréditaire au cancer. Il s'agit d'un trouble **autosomique dominant**, ce qui signifie que l'allèle muté responsable de la pathologie se situe sur un chromosome non sexuel et que la présence d'un seul allèle est suffisante pour que la maladie s'exprime.

Ce syndrome prédispose les individus à un large éventail de tumeurs malignes y compris les cancers de l'ovaire, de l'estomac, des voies urinaires, du pancréas, de l'intestin grêle et du cerveau. Il est le plus souvent associé à des risques accrus de cancers colorectaux et de l'endomètre. Le syndrome de Lynch est causé par des variantes germinales pathogènes dans 4 gènes MMR de l'ADN : **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** ou **PMS2**. On a un déficit en ROR, c'est-à-dire un déficit de réparation de l'inadéquation de l'ADN. <sup>38</sup>

Les principaux tests qui peuvent aider à l'identification moléculaire des patients atteints de cancers susceptibles d'avoir le syndrome de Lynch sont : <sup>38</sup>

- Le test d'instabilité des microsatellites : Les msi sont définis comme des répétitions en tandem d'un même motif de courtes séquences d'ADN. Cette répétition est à l'origine d'erreurs de réplifications, secondaires au « glissement » de l'ADN polymérase. Ces erreurs, normalement corrigées par le système MMR, s'accumulent chez les patients atteints du syndrome de Lynch qui ont une défaillance dans ce système de réparation. Généralement cinq loci msi sont évalués par PCR, si **plus de 20% sont instables**, la tumeur est considérée comme ayant le phénotype **MSI-H**
- L'immunohistochimie pour le système MMR de l'ADN : C'est un test rapide, reproductible et peu coûteux. Des anticorps fiables sont disponibles pour les quatre principales protéines de réparation : mutL homolog 1 pour MLH1, mutS homolog 2 pour MSH2, mutS homolog 6 pour MSH6 et PMS1 homolog 2 pour PMS2. Les tumeurs qui présentent une **coloration absente** de l'une de ces quatre protéines sont considérées comme présentant un **dysfonctionnement** sous-jacent de **la machinerie MMR de l'ADN (MMR-D)**.
- Analyses de méthylation MLH1 et mutation BRAF pour le diagnostic différentiel : La plupart des cancers colorectaux MMR-D et MSI-H est due à une **méthylation acquise** de la région promotrice MLH1 ce qui réduit au silence cette fonction et non développée à cause d'un syndrome de Lynch. Ceci est plus fréquent chez les femmes et les patients âgés et représente 69% de tous les cas de cancer colorectal ayant une absence de MLH1 et PSM2. La méthylation du promoteur peut également être évaluée indirectement en testant la présence de mutations somatiques BRAF V600E en tant que substitut de méthylation MLH1. Ces mutations somatiques se produisent dans une petite fraction des CCR dans l'ensemble, mais trouvées dans 69 à 78% des CCR avec méthylation du promoteur MLH1 et ne sont pratiquement jamais observées dans les cancers associés au syndrome de Lynch.

Le principe du dépistage universel des tumeurs pour le syndrome de Lynch <sup>38</sup> est ainsi :

1. **Dépister** tous les patients atteints d'un cancer colorectal ou de l'endomètre nouvellement diagnostiqués avec l'un de ces tests tumoraux
2. Suivi par **analyse de méthylation MLH1** (avec ou sans analyse de mutation BRAF V600E) pour les tumeurs MMR-D/MSI-H
3. Orienter les patients restants vers un conseil génétique et un **test génétique de confirmation** de la lignée germinale dans un laboratoire approuvé par la CLIA

Bien que le dépistage universel des tumeurs ait été recommandé par de multiples organisations professionnelles, une étude récente <sup>39</sup> a révélé que seulement 28% des patients atteints de CCR reçoivent des analyses MSI ou MMR au moment du

diagnostic. Ce dépistage devient de plus en plus important, non seulement pour identifier les patients susceptibles d'avoir le syndrome de Lynch ce qui peut aider le patient mais également les membres de sa famille porteurs de la mutation à recevoir une surveillance intensive du cancer. Cela permet la prévention de futurs cancers, mais aussi pour identifier les patients susceptibles de pouvoir bénéficier d'une thérapie plus ciblée par inhibition du point de contrôle immunitaire.

En plus du dépistage universel des tumeurs pour le syndrome de Lynch, il est important que les personnes ayant des antécédents cliniques suspects pour le syndrome de Lynch reçoivent une évaluation génétique même si un cancer n'est pas encore diagnostiqué. Divers outils cliniques sont disponibles pour aider à identifier ces patients, notamment :

- Un dépistage validé en trois questions <sup>40</sup>

1. Avez-vous un parent au premier degré atteint d'un CCR ou d'un cancer lié au Syndrome de Lynch diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ?
2. Avez-vous eu un CCR ou des polypes diagnostiqués avant l'âge de 50 ans ?
3. Avez-vous 3 parents ou plus atteints du CCR ?

Si le patient répond oui à l'une de ces questions, l'évaluation justifie l'aiguillage vers le dépistage du syndrome de Lynch.

- Le PREMM5 en ligne <sup>41</sup>

C'est un modèle de prédiction de la probabilité de mutation dans l'un des gènes du système MMR. En cas de probabilité de 2,5% ou plus sur ce test, le dépistage du syndrome de Lynch est justifié.

Des études <sup>42</sup> ont démontré qu'une évaluation coloscopique fréquente et précoce des personnes en bonne santé atteintes du syndrome de Lynch pouvait réduire considérablement l'incidence du CCR, la mortalité associée au CCR et la mortalité globale. Par ailleurs, les lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology, de la Société européenne d'oncologie médicale, du National Comprehensive Cancer Network, du U.S. Multi-society Task Force, de l'American College of Gastroenterology et bien d'autres recommandent une **coloscopie systématique tous les 1-2 ans** pour les personnes en bonne santé atteintes du syndrome de Lynch. Ces lignes directrices s'accordent pour dire que l'âge optimal pour commencer le dépistage coloscopique est de **20 à 25 ans**. <sup>38</sup>

### II.1.1.2. La Polypose Adénomateuse Familiale

La **PAF** (Polypose Adénomateuse Familiale) est une maladie colorectale héréditaire **autosomique dominante**. Ici il s'agit d'une mutation sur le **gène APC** situé sur le **chromosome 5q21**. La PAF est caractérisée par l'apparition de plusieurs centaines voire milliers de **polypes** au niveau du côlon et du rectum (figure 17). Cela débute généralement à partir de la seconde ou troisième décennie d'un individu. Il a été démontré que le risque pour un patient atteint de PAF de développer un CCR est proche de 100 % dès l'âge de 40-50 ans. Ces patients ont un risque accru de tumeurs desmoïdes, cancers gastriques, duodénaux, biliaires et de la thyroïde. Des manifestations extra-intestinales peuvent également survenir telles que des ostéomes, anomalies dentaires, odontomes, kystes dentigérants, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien.



Figure 17 : Polypes d'un patient atteint de PAF observés à la sigmoïdoscopie <sup>43</sup>

Une **colectomie prophylactique** est généralement réalisée avant l'âge de 40 ans chez les patients atteints de PAF, traitement de référence pour réduire le risque de développer un CCR.

Néanmoins, la colectomie est associée à une morbidité postopératoire et ne réduit pas le risque de développer des manifestations extra-intestinales. La surveillance endoscopique des patients atteints de la PAF et des membres de leur famille a réduit de 55% l'apparition d'un CCR au moment du diagnostic de PAF et a augmenté la survie globale. <sup>44</sup>

De nombreuses études telles que celle de Liang <sup>45</sup> ont montré une relation entre la mutation du gène APC présente dans la PAF et une modification du microbiote intestinal et des métabolites sériques. En effet on observe une dysbiose du microbiote intestinal et certaines bactéries intestinales entérotoxigènes comme *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus* et *Bacteroides fragilis* pourraient être à l'origine de la carcinogénèse colorectale. Parmi les mécanismes induits par cette dysbiose on peut citer le maintien d'un **état inflammatoire chronique**, la production d'**agents tumorigènes bioactifs** et des **dommages causés à l'ADN**.

- Certaines souches de ***E. coli***, principalement B2 et D, expriment fortement des gènes de virulence tels que ceux codant pour des toxines et effecteurs pouvant favoriser la carcinogénèse. Parmi eux la **colibactine**, par exemple, qui pourrait être responsable de l'alkylation de l'ADN sur des résidus d'adénine induisant une cassure du double-brin. Il a été démontré que l'expression de la polycétide synthase productrice de la colibactine (pks+) chez *E. coli* était associée à l'apparition d'une signature mutationnelle spécifique dans les organoïdes intestinaux humains. Cette signature mutationnelle a été détectée dans 5876 génomes de cancers humains dans deux cohortes d'études indépendantes, surtout chez les sujets atteints de CCR. <sup>46</sup> En outre, *E. coli* pks+ pourrait être responsable d'**aneuploïdie** (nombre anormal de chromosomes) et de **division cellulaire anormale**, effets favorisés par la colibactine mutagène.
- Il a été démontré que la bactérie ***Enterococcus faecalis*** favorise les dommages à l'ADN par induction d'inflammation et stress oxydatif résultant de la libération d'**espèces réactives de l'oxygène et de l'azote**.
- La **fragilysine** est un facteur de virulence toxique libéré par ***B. fragilis*** entérotoxigène (ETBF) pouvant induire des dommages à l'ADN in vivo.
- La colonisation par des **bactéries sulfidogènes** telles que ***F. nucleatum*** a été associée à une instabilité génomique ou chromosomique et au développement du CCR dû aux effets génotoxiques du sulfure d'hydrogène.

Il existe donc de nombreuses preuves d'association entre les agents infectieux et le développement de tumeurs.

De plus, un lien entre la libération de **toxines bactériennes** et la cancérogenèse a également été démontré. En effet, certaines toxines bactériennes et protéines effectrices endommagent l'ADN des cellules hôtes et ainsi affectent les voies de signalisation de ces cellules qui régulent la différenciation cellulaire, l'apoptose, la prolifération et la signalisation immunitaire.

Une étude récente de Dejea <sup>47</sup> a détecté des biofilms coliques principalement composés d'*E. coli* et de *B. fragilis* chez des patients atteints de la PAF.

Les gènes de la **colibactine** (clbB) et de la toxine de *B. fragilis* ont été fortement exprimés dans la muqueuse colique des patients atteints de PAF par rapport aux sujets sains. La co-colonisation avec *E. coli* et ETBF a causé une augmentation de l'**interleukine IL-17** et des **dommages à l'ADN** dans l'épithélium colique. Etant donné que l'ETBF et le pks+ *E. coli* colonisent fréquemment les jeunes enfants, il a été suggéré qu'une co-colonisation constante dans la muqueuse du côlon dès le plus jeune âge pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la PAF. La toxine BFT peut se lier aux récepteurs des cellules épithéliales intestinales et favoriser la prolifération cellulaire par clivage de la protéine suppresseur de tumeur E-cadhérine. Ceci peut provoquer une colite aiguë ou chronique, ou des tumeurs du côlon. Dans une étude de Toprak <sup>48</sup>, ETBF a été trouvé dans des échantillons de selles chez 40% des patients atteints de CCR.

Il a également été constaté que les **bactéries commensales et pathogènes** favorisaient le développement du CCR en colonisant la muqueuse colique et induisant une inflammation locale soutenue et libérant des composés génotoxiques contre les cellules épithéliales du côlon. L'inflammation de la muqueuse colique favorise donc l'initiation du CCR et la mutagenèse cancérogène. L'état inflammatoire chronique est caractérisé par la **perte des cellules T régulatrices sécrétrices d'IL-10** et la **stimulation des cellules Th17** qui produisent de l'IL-17A qui soutient la croissance tumorale et favorise la cancérogenèse du côlon.

- Une association entre l'infection par *F. nucleatum* et l'expression accrue du profil pro-inflammatoire du facteur nucléaire **kappa bêta** dans les cancers intestinaux de modèles murins, ce qui correspond au développement du CCR humain. <sup>49</sup>
- Une molécule d'adhésion spécifique à *Fusobacterium*, la molécule **FadA**, peut aider l'adhésion de *F. nucleatum* aux cellules hôtes et cette colonisation s'est avérée recruter des cellules myéloïdes et stimuler la voie Wnt/Beta-caténine ce qui conduit à l'activation de **NF-kB** et à la prolifération des cellules cancéreuses.
- Dans des études <sup>50</sup> sur des souris infectées par **ETBF**, on observait l'activation d'une cascade inflammatoire pro-tumorigène impliquant la signalisation **IL-17R**, **NF-kB** et **Stat3** dans les cellules épithéliales du côlon. Ainsi, la toxine BFT pourrait stimuler un signal protumorigène dans les cellules coliques qui conduirait à une réponse Th17 qui activerait la NF-kB et la cancérogenèse.
- La cascade inflammatoire peut également être médiée par des bactéries commensales. En effet il a été démontré que ces bactéries sont capables de stimuler les récepteurs **TLR** sur les cellules myéloïdes infiltrant les tumeurs et donc la production de cytokines inflammatoires telles que **l'IL-23**. Cette interleukine soutient le développement du CCR en activant d'autres cytokines comme **l'IL-6**, **l'IL-17a** et **l'IL-22**.

De nombreuses recherches sont encore en cours pour préciser et compléter les explications du rôle du microbiote intestinal dans le développement du CCR, mais les

études actuelles démontrent bien une association entre la dysbiose intestinale présente dans la PAF et la tumorigénèse cancéreuse au niveau du côlon.<sup>44</sup>

### II.1.1.3. Autres syndromes héréditaires

D'autres altérations au niveau génétique sont peu à peu découvertes et conduisent à l'émergence d'autres syndromes pouvant expliquer la survenue d'un CCR précoce d'origine héréditaire, à des prévalences inférieures à 1% (figure16).

➤ CCR sans polypose :

- **Le syndrome RPS20** : Il concerne des patients atteints d'un CCR précoce sans polypose familiale et avec un système MMR compétent. C'est Nieminen et son équipe de chercheurs<sup>51</sup> qui identifient pour la première fois le gène RPS20 comme héréditaire du CCR. Ils découvrent la variante RPS20 c.147dupA chez huit membres d'une famille de quatre générations atteintes d'un CCR dont six développés avant 55 ans. Ils ont observé chez ces patients une augmentation marquée des pré-ARNr 21s, qui soutenait un défaut de traitement pré-ARNr tardif conduisant à une haplo-insuffisance, c'est-à-dire une synthèse des allèles insuffisante pour un fonctionnement normal des cellules.

➤ CCR avec Polypose Adénomateuse :

- **La PPAP** (Polypose Adénomateuse Familiale associée à la relecture par Polymérase) : Ce syndrome prédispose à un cancer autosomique dominant, dû à des variantes pathogènes terminales qui affectent l'activité de relecture des polymérases epsilon POLE et delta POLD1.<sup>52</sup> Contrairement à d'autres polymérases, celles-ci ont la fonction majeure, en plus de répliquer le génome, de relire l'ADN nouvellement synthétisé pour détecter les erreurs de réplication. La perturbation de cette fonction par des mutations pathogènes conduit ainsi à l'accumulation de milliers de mutations dans les tumeurs, on appelle cela le « phénotype ultramuté ». On observe également un spectre de changements nucléotidiques caractéristique avec une prédominance de transversions C>A dans le contexte des transitions TCT et des transversions C>T fréquentes dans le contexte de TCG, étant ainsi défini comme la signature tumorale COSMIQUE SBS10.<sup>53</sup>
- **La MAP** (Polypose Associée à la MUTYH) : C'est un syndrome récessif causé par des variantes pathogènes bi alléliques du gène MUTYH, composant du système de réparation de l'excision de base qui possède un rôle de protection de l'information génomique des dommages oxydatifs. Les variantes les plus courantes sont des mutations faux-sens p.Tyr179Cys (rs34612342) et p.Gly369Asp (rs36053993).<sup>54</sup> On associe ce déficit en MUTYH à une signature mutationnelle spécifique, la signature COSMIQUE SBS36, caractérisée par une prédominance de transversions C>A dans les contextes NCA et NCT.<sup>55</sup>
- **Le syndrome tumoral NTHL1** : C'est une forme héréditaire récessive de polypose adénomateuse, due à des variantes pathogènes bi-alléliques dans un gène de réparation de l'excision de la base de l'ADN ce qui affecte l'ADN glycosylase 1 (NTHL1), et décrite par Were et autres chercheurs en 2015.<sup>56</sup> En ce qui concerne les mutations dans ce syndrome, on observe la variante



récurrente de stop-gain c268C>T (p.Gln90Ter) chez 90% des familles de porteurs bi alléliques NTHL1. La signature mutationnelle associée à ce syndrome, la signature COSMIQUE SBS30, se traduit par une richesse spécifique de transitions C>T sur des sites non CpG. <sup>57</sup>

➤ CCR avec Polypose Hamartomateuse :

- **Le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS) :** Il s'agit d'un rare syndrome autosomique dominant caractérisé par une pigmentation de la mélanine muco-cutanée et une polypose gastro-intestinale multiple. Ce sont des polypes qui ont des caractéristiques histologiques distinctes dont un composant épithélial de forme allongée, une dilatation des glandes kystiques et une arborisation des muscles lisses. Cela confère un risque élevé de développement de cancers des organes colorectaux, pancréatiques et gastriques. <sup>37</sup> Les mutations concernent chez 80-94% des patients de phénotype PJS les gènes LKB1/STK1. <sup>58</sup>
- **La Polypose Juvénile (PJ) :** On a un syndrome autosomique dominant rare qui se distingue par la présence de polypes hamartomateux juvéniles dans le tractus gastro-intestinal avec un risque de CCR de 20% toute la vie. <sup>59</sup> Ce syndrome est dû à des mutations sur SMAD4 ou BMPR1A.
- **Le Syndrome Tumoral du Hamartome (PTEN) :** C'est un trouble multisystémique rare causé par des variantes pathogènes dans le gène suppresseur de tumeur PTEN. Les hamartomes peuvent survenir dans n'importe quel organe, ainsi qu'une macrocéphalie, des lésions mucocutanées et un risque accru de tumeurs.

## II.1.2. Facteurs individuels

### II.1.2.1. Le vieillissement

Des chercheurs se sont récemment penchés sur la question d'une signature de risque liée au vieillissement dans le CCR. En effet malgré le rajeunissement de l'âge d'apparition du CCR, passant d'un âge médian de 72 ans en 2001-2002 aux USA à un âge de 66 ans en 2015-2016, les nouveaux cas concernent majoritairement des personnes d'âge moyen et avancé. Pour les personnes de plus de 55 ans, le taux d'incidence augmente d'environ 30% pour chaque augmentation de 5 ans. <sup>60</sup>

Le vieillissement de la population est une caractéristique commune de nombreux pays développés, et l'association entre le vieillissement et le cancer devient de plus en plus évidente. C'est pourquoi une étude <sup>61</sup> menée par Yue et d'autres scientifiques et publiée en 2021 a démontré que le vieillissement est un facteur de risque de développer un CCR et que la **signature liée au vieillissement** est un modèle d'analyse pronostique fiable.

On constate que chez les vertébrés d'une manière générale, le vieillissement entraîne des changements pathologiques dégénératifs et prolifératifs dont le plus mortel est le cancer. En se basant sur 3 ensembles de données indépendants issus de l'Atlas du Génome du Cancer (TCGA) et du Centre National de Biotechnologie (NCBI), une analyse d'enrichissement des ensembles de gènes a été effectuée sur les ensembles de gènes GO\_AGING , GO\_CELL\_AGING et GO\_CELLULAR\_SENESCENCE.

Le constat est que les ensembles de gènes liés au vieillissement étaient significativement activés dans les tissus du CCR par rapport aux tissus normaux. Ces résultats montrent que le processus de vieillissement est impliqué dans le développement du CCR.

Afin d'identifier les gènes liés au vieillissement, des recherches ont été menées au niveau de 49 ensembles de gènes dans la « molecular Signatures Databases v7.1 ». 1837 gènes ont été inclus dans cette étude. Grâce à l'outil en ligne des diagrammes de Venn, 1693 de ces gènes courants liés au vieillissement ont été passés au crible dans le TCGA et le NCBI.

Parmi ces 1693 gènes, 258 exprimés différemment dans la TCGA en ont été extraits. Une analyse de l'ontologie des gènes a révélé que ces 258 gènes étaient principalement exprimés dans le vieillissement.

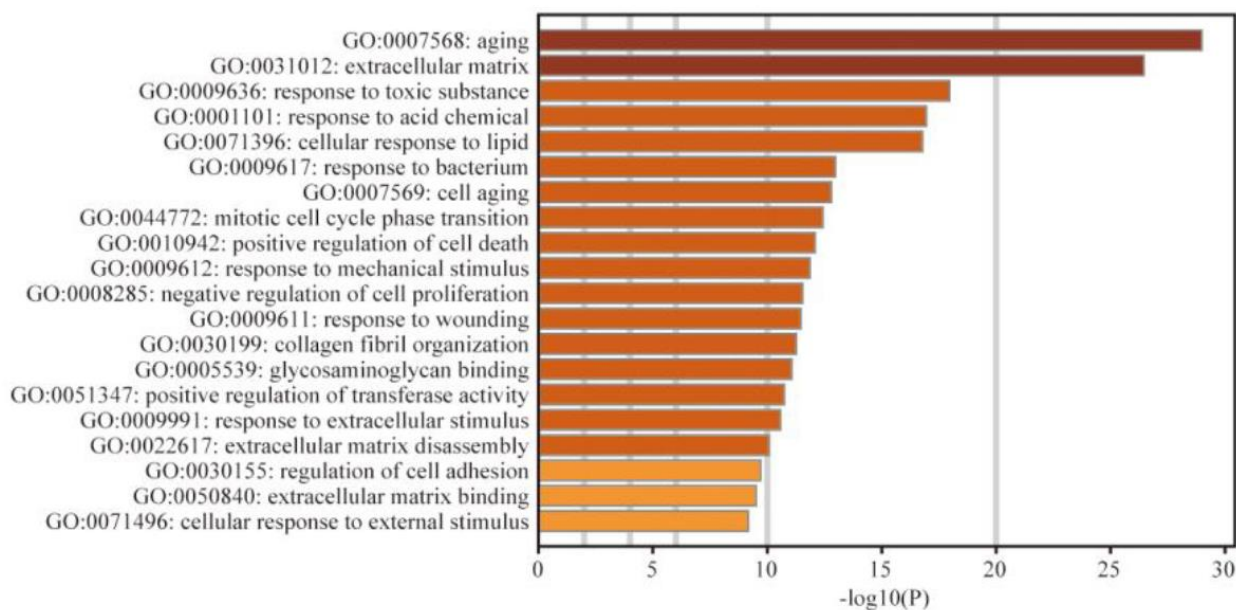


Figure 18 : Graphique de l'analyse de l'ontologie génique des gènes <sup>61</sup>

A l'aide la base de la base de données STRING et du plugon Cytoscape cytohubba, un réseau d'interactions protéine-protéine (IPP) a ensuite été élaboré.

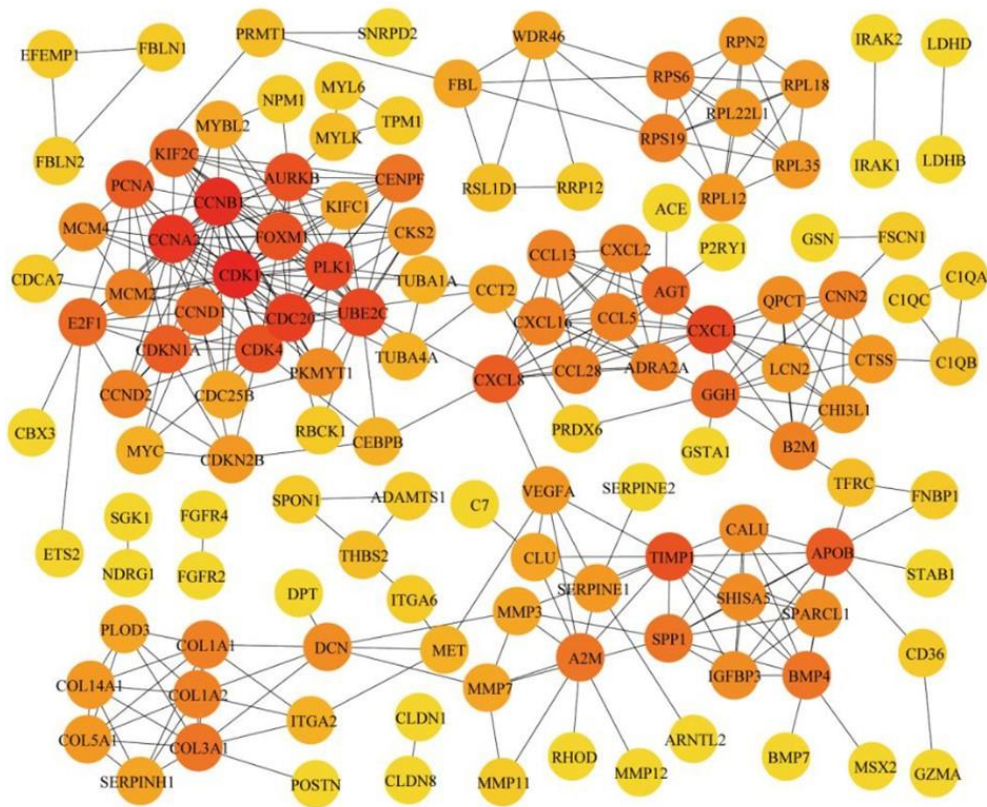


Figure 19 : Graphique des interactions protéine-protéine <sup>61</sup>

Plus la couleur est foncée plus le nombre de nœuds voisins est élevé. Les 30 principaux gènes avec les nœuds les plus voisins ont été sélectionnés.

A l'aide de toutes ces données TGCA et de l'analyse univariée de la COX et LASSO, les chercheurs ont établi une signature de risque liée au vieillissement avec cette formule :  $\text{expression CCNB1} * (-0,00482) + \text{expression PIGR} * (-0,000151) + \text{expression CXCL1} * (-0,000198) + \text{expression CCL28} * (-0,00104) + \text{expression PLK1} * (-0,0130) + \text{expression VEGFA} * 0,0201 + \text{expression RPN2} * (-0,0,000195) + \text{expression CLU} * 0.00171 + \text{expression FOXM1} * 0.0117 + \text{expression TIMP1} * 0.00144 + \text{expression PCSK5} * 0.0167 + \text{expression MPC1} * (-0.00826) + \text{expression CD36} * 0.0405 + \text{expression IGFBP1} * 1.33e-05 + \text{expression IGFBP3} * 0.00373$

Les 15 gènes inclus dans ce modèle ont été nommés **gènes hub**.

Sur la base de cette formule, selon la médiane du score de risque, les patients atteints de CCR ont été divisés en 2 groupes, groupes à faible et haut risque, dans un groupe d'entraînement et un groupe de test. Dans les deux cas, le nombre de décès de patients atteints de CCR était significativement plus élevé dans le groupe à haut risque. Il a également été observé que la survie globale des groupes à faible risque était plus longue que celle des groupes à haut risque.

Une caractéristique du vieillissement est le **remodelage immunitaire**, qui comprend principalement l'immunosénescence des lymphocytes T et la dérégulation immunitaire. Une évaluation des relations entre l'infiltration de six types de cellules immunitaires et le score de risque de vieillissement dans le groupe d'entraînement a été effectuée, et il est apparu qu'à l'exception des LcB, les cinq autres cellules immunitaires étaient positivement corrélées avec le score de risque de vieillissement, soit les Lc T4+, les Lc T8+, les neutrophiles et les macrophages (figure 20).

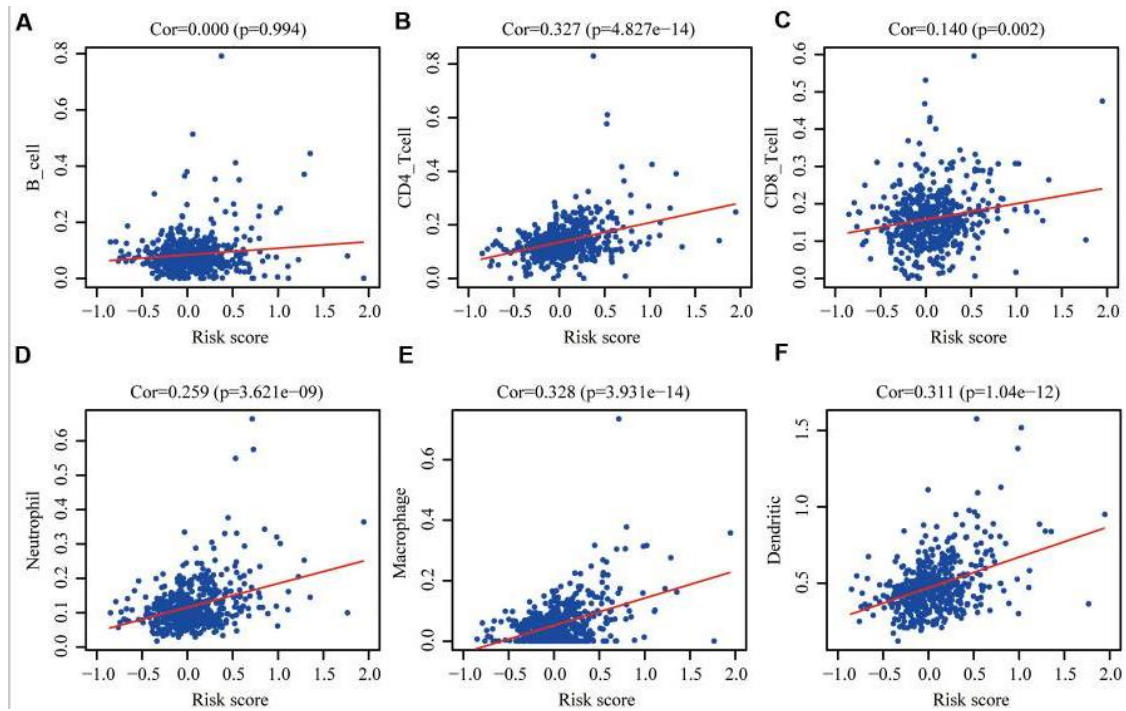


Figure 20 : Analyses de corrélation de Pearson entre le score de risque et les abondances d'infiltration de 6 types de cellules immunitaires dans le groupe d'entraînement <sup>61</sup>

Ainsi, toutes les données de cette étude indiquent une **corrélation entre l'âge avancé et l'incidence ainsi que la mortalité du CCR.**

### II.1.2.2. Complication de MICI

Les patients atteints d'une **Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin** c'est-à-dire d'une rectocolite hémorragique ou d'une Maladie de Cohn courent un risque accru de CCR. On pense que le CCR chez ces patients est précédé de changements épithéliaux néoplasiques connus sous le nom de **dysplasie**. La surveillance endoscopique est donc encouragée pour une détection précoce de la dysplasie. Le taux d'incidence du CCR dans les MICI est d'environ 18% après 30 ans de colite. Le risque de CCR commence directement sept ans après le diagnostic et augmente de façon linéaire par la suite. Les facteurs augmentant le risque de développer ce cancer comprennent un diagnostic de MICI à un jeune âge, une longue durée de maladie et la gravité de l'inflammation intestinale. Les antécédents familiaux augmentent le risque de CCR chez les patients atteints de MICI d'un facteur de 2 à 3. La co-présence d'une cholangite sclérosante primaire augmente le risque de CCR d'un facteur de 3,3 par rapports aux patients atteints de MICI sans CSP. <sup>62</sup>

#### II.1.2.2.a. Rectocolite hémorragique

La **rectocolite hémorragique** ou **colite ulcéreuse** (CU) est une maladie inflammatoire chronique du gros intestin et du rectum. Elle provoque une inflammation, des ulcères et une fragilité de la partie superficielle de la paroi interne du côlon et du rectum. Cette pathologie évolue par poussées avec une fréquence, durée et sévérité variables. <sup>63</sup>

Les principaux symptômes sont : <sup>64</sup>

- Des rectorragies (saignements par l'anus)
- Des épreintes (fausses envies pressantes et impérieuses d'aller à la selle)
- Des ténesmes (douleurs rectales et anales avec contracture du sphincter)
- Une diarrhée, inconstante, accompagnée de glaires et de sang (jusqu'à 20 selles par jour)
- Des spasmes abdominaux

Il s'agit d'une maladie très invalidante et fréquente avec un peu plus de 3000 nouveaux cas par an en France.

La CU est un facteur de risque de développement de CCR via **une dysplasie** associée à l'**inflammation** ou **néoplasie associée à la colite (CAN)**. L'inflammation chronique induit des changements dans la prolifération épithéliale, la survie et la migration de diverses chimiokines et cytokines.

Contrairement au CCR sporadique qui se développe à partir d'un ou deux foyers dysplasiques ou adénomateux, le CAN se développe à partir de **multiples foyers** dysplasiques par lesquels la muqueuse enflammée produit un changement de champ d'altérations moléculaires et éventuellement histologiques. La dysplasie signifie une croissance anormale ou désordonnée de cellules et marque un changement précancéreux de la muqueuse. On distingue la dysplasie de **bas grade (LGD)**, caractérisée par des changements cytologiques tels que l'atypie nucléaire avec un risque plutôt faible de transformation maligne, de la dysplasie de **haut grade (HGD)**, qui présente des changements cytologiques tels que la perte de polarité ou la formation de glandes cribriformes avec un risque plus élevé de transformation maligne.

<sup>65</sup>

Une étude basée sur l'analyse de l'exome entier du CCR sporadique et du CAN <sup>66</sup> a montré un **profil de mutations distinct** entre les deux processus de cancérisation. En effet, malgré une fréquence d'anomalies génétiques acquises similaire comme l'instabilité chromosomique et microsatellite, il existe des différences en ce qui concerne le moment et la fréquence d'apparition des anomalies séquentielles. En général dans le CAN, les **mutations p53** apparaissent **souvent et tôt** alors que les mutations **APC** surviennent **plus tard**, et les mutation **K-RAS** **rarement**. Au contraire, dans le CCR sporadique, les mutations APC et K-RAS apparaissent souvent et tôt alors que les mutations p53 surviennent plus tard au cours de la mutagenèse.

Ainsi, l'infiltration de longue durée des cellules inflammatoires dans le CAN induit la production de **cytokines pro-inflammatoires** telles qu'**IL-1, IL-6, TNF-alfa** et des **chimiokines** qui activent les facteurs de transcription nucléaire NF-kB et STAT3 afin de maintenir l'inflammation et induire la cancérogenèse par la **perte du gène suppresseur de tumeur p53**. Cette perte amène à une croissance cellulaire incontrôlée, inhibe l'apoptose, et augmente les dommages à l'ADN médiés par les cytokines. Les facteurs de transcription stimulent la production de cytokines et espèces réactives de l'oxygène, et favorisent l'expression **proto-oncogène MYC**. Toute cette boucle d'inflammation et croissance cellulaire conduit au remodelage de la matrice extracellulaire et à la création de métastases.

La pathogenèse du CAN implique donc une dérégulation des interactions entre l'environnement, le microbiome intestinal et la génétique, induisant des changements cellulaires et architecturaux au fil du temps.

Les modalités de surveillance de survenues du CCR chez les patients atteints de CU sont bien spécifiques. Cette pathologie constituant un facteur de risque de développement de CCR résultant d'un CAN, un **dépistage endoscopique** est recommandé, pour tous les patients atteints d'une maladie du côté gauche avec environ un tiers du côlon impliqué, à partir de huit ans après l'apparition des symptômes de la CU. L'**exception** universelle est la **Cholangite Sclérosante Primitive** pour laquelle les patients doivent subir une coloscopie de dépistage au moment du diagnostic puis chaque année.<sup>65</sup>

Contrairement au CCR sporadique, il n'existe pas de test d'imagerie de détection de CAN validé.

En général trois tests sont utilisés pour ce dépistage :

- L'endoscopie à lumière blanche à définition standard (SD-WLE)
- L'endoscopie à lumière blanche haute définition (HD-WLE)
- La chromoendoscopie (CE)

#### II.1.2.2.b. Maladie de Crohn

La **maladie de Crohn** est une MICI qui peut toucher l'ensemble du tube digestif, de l'œsophage à l'anus. L'inflammation chronique de la partie du tube digestif touchée par la maladie s'aggrave par périodes, se traduisant par une alternance de phases de poussées d'intensité et de durée variables et de phases de rémission sans symptômes.

Les symptômes lors des poussées sont les suivants :

- Douleurs abdominales parfois très fortes
- Diarrhées fréquentes et abondantes
- Douleurs anales et/ou écoulements de glaires et sang par l'anus
- Perte d'appétit, nausées, vomissements

L'ensemble de ces symptômes peut conduire à une fatigue générale, une perte de poids, de la fièvre, des anémies.

On observe également divers symptômes non digestifs mais tout aussi invalidants :

- Des rhumatismes articulaires
- Des affections dermatologiques telles que des aphtes buccaux, des érythèmes noueux
- Des atteintes oculaires, uvéites<sup>67</sup>

La MC tout comme la CU augmente considérablement le risque de développement d'un CCR. Dans une étude publiée en 2018<sup>68</sup>, des analyses de 73 échantillons de tissus issus de 28 patients atteints de CCR et de MC ont été réalisées et les résultats ont été comparés à des échantillons de 24 patients atteints CCR sporadiques histomorphologiquement similaires et aux données de l'Atlas du génome du cancer. Ceci a permis de caractériser les voies impliquées dans l'évolution du CCR chez les patients atteints de MC.

Au niveau des déséquilibres génomiques, il a été remarqué que le **nombre d'altérations somatiques du nombre de copies par tumeur** avait tendance à être **plus élevé** dans le MC-CCR que dans les CCR sporadiques, alors que la fraction du génome soumise à ces altérations est plutôt similaire dans les deux cas. Des différences significatives ont été observées concernant un gain du bras chromosomique **5p bien plus fréquent** dans le MC-CCR.

Pour ce qui est des mutations somatiques, elles impliquaient des gènes connus pour être significativement modifiés dans le CCR sporadique, cependant les fréquences de mutations étaient différentes selon que les patients étaient atteints de MC ou non. On a pu observer une fréquence significativement **plus élevée** de la mutation de **TP53** dans le MC-CCR par rapport au CCR sporadique (76% contre 33%), et au contraire, une fréquence de mutation bien **plus faible** dans le MC-CCR pour le gène **KRAS** (24% contre 50%), **APC** (17% contre 75%) et **SMAD3** (3% contre 29%). Tant dans les MC-CCR que les CCR sporadiques, les mutations TP53 se sont produites sous forme de mutation faux sens majoritairement dans le domaine de liaison de l'ADN à la protéine, les mutations de KRAS se sont produites sous forme de mutations faux-sens au niveau des points de mutations connus. Toutefois, les mutations APC étaient des mutations « tronquantes », reflétant la distribution attendue des données du TCGA dans le CCR sporadique, alors que chez les patients atteints de MC les quelques mutations de ce gène détectées étaient situées à des positions rarement mutées dans le CCR sporadique.

Les analyses de l'altération des voies signalisation ont montré que malgré la prédominance des altérations génétiques de la voie TP53 dans le MC-CCR, les voies **WNT et TGF-bêta** sont **plus souvent affectées** dans le **CCR sporadique**, notamment des altérations fréquentes et précoces du gène APC. A l'inverse, la fréquence de mutations du gène APC est beaucoup plus faible et par ailleurs tardive dans le MC-CCR. On retrouve un nombre de mutations inactivatrices dans le facteur de transcription **SOX9 plus élevé** chez les **MC-CCR**, qui est un marqueur de cellules souches intestinales qui antagonise la signalisation WNT /caténine-bêta .

### II.1.2.2.c. Synthèse

La colite ulcéreuse au même titre que la maladie de Crohn sont des **Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin** qui constituent un **facteur de risque** de développement de **CCR** non négligeable, avec une **cancérogénèse bien spécifique**, comprenant des différences majeures avec celle impliquée dans le CCR sporadique.

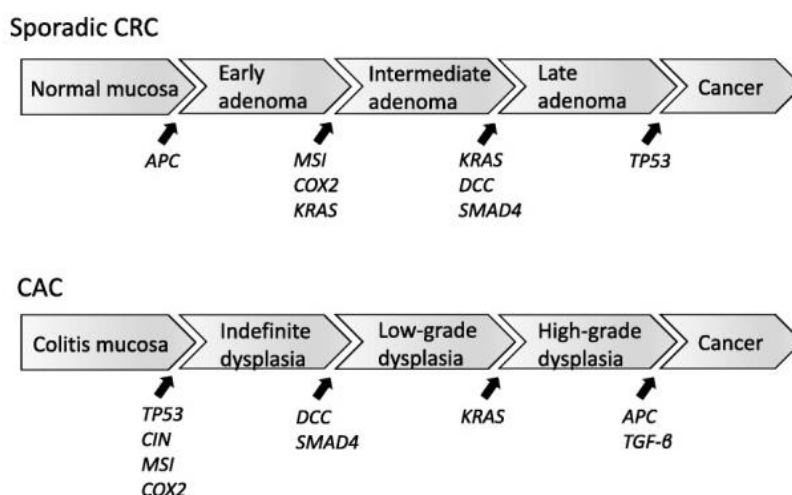


Figure 21 : Différences dans la pathogénèse moléculaire du CCR sporadique et du CAC <sup>69</sup>

Dans l'une comme l'autre des deux MICI, le processus de cancérisation implique des mutations très fréquentes et précoces du gène TP53 et des mutations bien plus rares et tardives du gène APC, à l'inverse du CCR sporadique.

De manière générale, l'inflammation chronique présente dans les MICI provoque des altérations génétiques via des mécanismes comme la production de médiateurs inflammatoires au niveau des muqueuses, l'apport de stress oxydatif et des changements dans l'expression des récepteurs immunitaires sur les cellules épithéliales. <sup>69</sup>

Facteur de risque	Facteurs de protection
Début du jeune âge	Utilisation d'acide folique
Antécédents familiaux de CRC sporadique	Utilisation d'UDCA (chez les patients atteints de CSP)
Longue durée de la MII	Traitement 5-ASA
Augmentation de l'étendue de la colite	Colectomy
Psc	Conformité à la surveillance du CRC
Gravité de la colite	
Pseudopolypes	
Dysplasie dans la colite ulcéreuse	

Table 6 : Facteurs de risque et de protection du CCR chez les patients atteints de MICI <sup>69</sup>

La présence d'une MICI constitue ainsi un facteur de risque de développer un CCR et ce risque est accru chez les patients ayant développé la colite à un jeune âge, chez ceux ayant des antécédents familiaux de CCR, ceux dont la zone enflammée s'étend sur un long segment, ceux souffrant d'une cholangite sclérosante primitive, ceux qui possèdent des pseudopolypes.

Le risque peut être diminué lorsque le traitement est bien suivi notamment l'utilisation d'acide folique et de 5-ASA, avec une maladie bien stabilisée, et lorsque les modalités de surveillance de survenue du CCR sont bien respectées. <sup>69</sup>

## II.2. Facteurs modifiables

Il existe certains facteurs de risque dans le développement du CCR qui sont liés au mode de vie de chacun et peuvent être modifiés. Il s'agit entre autres des habitudes alimentaires, de la consommation de tabac, de l'activité physique, de la qualité du microbiote.

### II.2.1. Nutrition

L'alimentation est connue pour affecter le risque de CCR. De plus en plus d'études se sont intéressées à l'association entre les habitudes alimentaires et le risque de développement de CCR, et elles se rejoignent généralement pour regrouper les grandes classes alimentaires en deux groupes : les aliments « à risque de développement du CCR » et les aliments « protecteurs du CCR ».

Dans une étude publiée en 2017 <sup>70</sup>, une méta-analyse a été menée sur douze grands groupes d'aliments souvent cités dans les études antérieures, afin de résumer les données probantes sur la relation entre la consommation de ces aliments et le risque

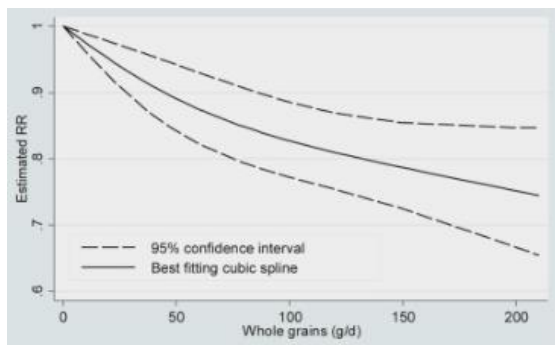


de développer un CCR, ainsi que fournir des valeurs seuil pour des apports alimentaires optimaux.

### II.2.1.1. Aliments protecteurs

De cette étude <sup>70</sup>, les chercheurs ont observé une association inverse entre le risque de CCR et la consommation de cinq aliments :

- Les grains entiers :

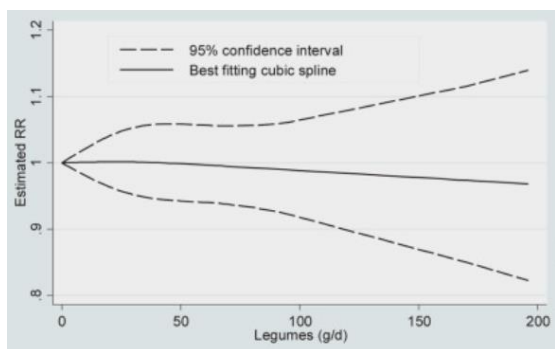


Chaque 30g quotidien supplémentaire d'aliment à base grains entiers (pain, pâtes, riz, céréales complètes) était inversement associé au risque de CCR avec un niveau de confiance « modéré ». Il n'y avait aucune preuve d'association dose-réponse non linéaire.

Le risque de CCR diminue de 20% avec l'augmentation de consommation de grains entiers jusqu'à 120g/jour environ dans l'idéal.

Figure 22 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en grains entiers et le risque de CCR <sup>70</sup>

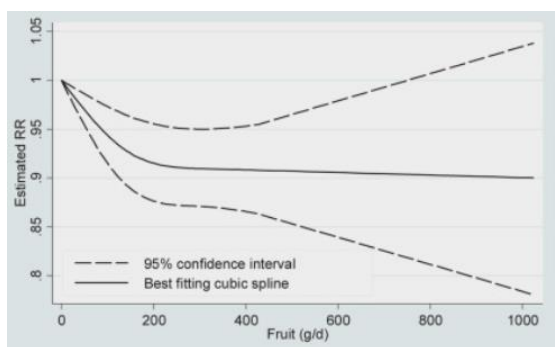
- Les légumes :



Une association inverse « modérée » a été observée entre la consommation de légumes et le risque de CCR. La réduction du risque concerne la consommation de tous les types de légumes, avec la plus forte réduction du risque, soit 7%, jusqu'à environ 200g/jour.

Figure 23 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en légumes et le risque de CCR <sup>70</sup>

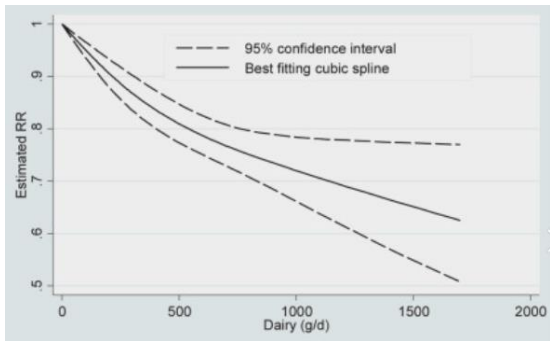
- Les fruits :



On a également observé une association inverse entre la consommation de fruits et le risque de CCR, avec un niveau de confiance modéré. La plus forte réduction du risque a été atteinte au seuil de 200g/jour avec une baisse de 8% et elle concerne tous les fruits sans distinction particulière.

Figure 24 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en fruits et le risque de CCR <sup>70</sup>

- Les produits laitiers :

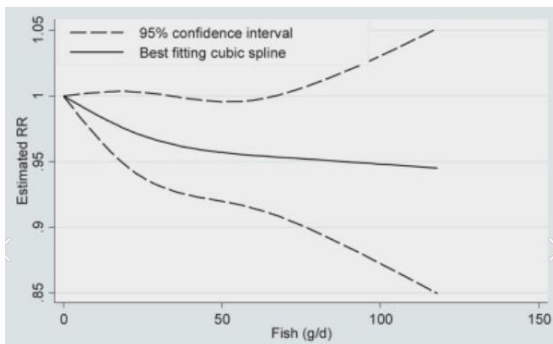


En ce qui concerne les laitages, une forte association inverse a été observée pour le risque de CCR, avec un niveau de confiance jugé comme « modéré ».

Les produits laitiers faibles en matières grasses possèdent une réduction de risque de CCR plus élevée. Ce risque diminue de 17% avec une consommation croissante jusqu'à 400g/jour.

Figure 25 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en produits laitiers et le risque de CCR <sup>70</sup>

- Les poissons :



Une tendance à une association inverse entre la consommation de poisson et le risque de CCR a été observée avec un niveau de confiance « modéré », pour une consommation de 100g/jour.

Néanmoins une hétérogénéité significative a été observée dans les sous-groupes stratifiés pour le sexe, montrant une association inverse chez les hommes, mais pas chez les femmes.

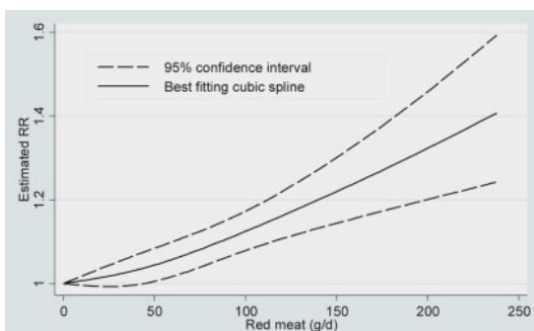
Figure 26 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en poissons et le risque de CCR <sup>70</sup>

Ainsi, d'après cette étude et de nombreuses autres recherches depuis des décennies, on arrive à la conclusion que le régime le plus protecteur vis-à-vis du risque de développement du CCR est le régime de type méditerranéen riche en céréales complètes, fruits et légumes, poissons et produits laitiers faibles en sucres et matières grasses.

### II.2.1.2. Aliments à risque

Deux grandes catégories d'aliments ont été désignées par cette étude <sup>70</sup> avec une corrélation positive entre consommation et risque augmenté de développer un CCR :

- La viande rouge :

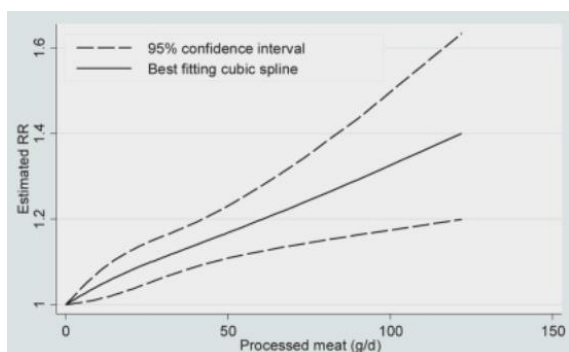


Une association positive a été observée entre la consommation de viande rouge et le risque de développement de CCR.

Ce risque augmente de 20% environ avec une consommation quotidienne de 150g de viande rouge.

Figure 27 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en viande rouge et le risque de CCR <sup>70</sup>

➤ Les viandes transformées :



On a aussi observé une corrélation positive entre la consommation de viandes transformées, soit la charcuterie, le jambon, les saucisses et le risque de développer un CCR.

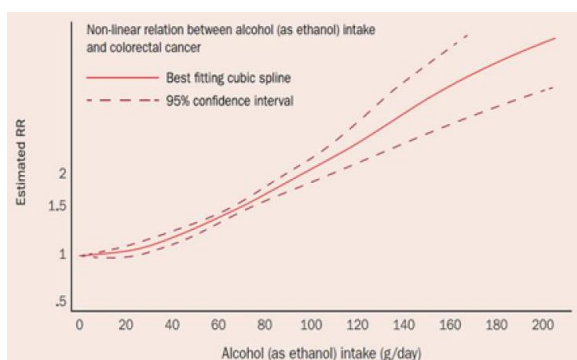
Dans les analyses stratifiées par sexe, on retrouve cette association positive uniquement chez les femmes.

Le risque est augmenté de 20% pour une consommation jusqu'à 60g/jour.

Figure 28 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en viandes transformées et le risque de CCR <sup>70</sup>

D'autres aliments ont fait l'objet de diverses recherches et ont été déterminés comme facteurs de risques de développement du CCR en cas de consommation trop fréquente :

➤ L'alcool

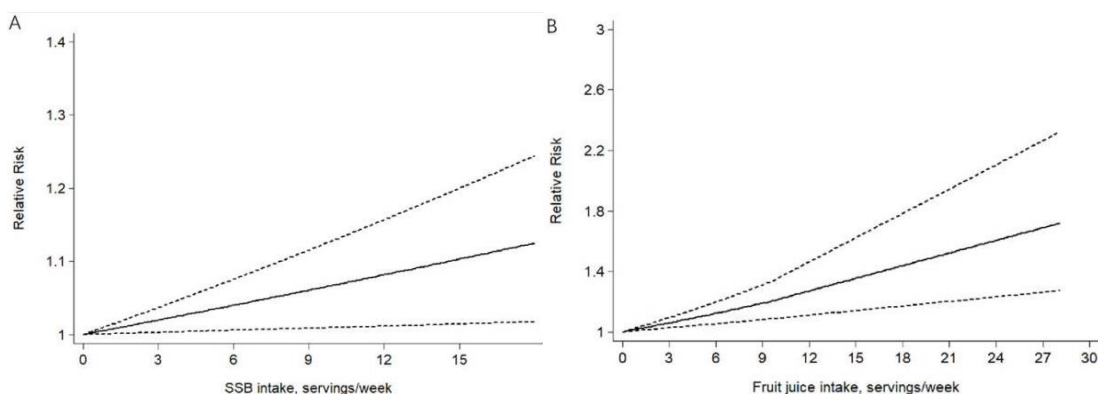


En 2018, le rapport de l'Institut Américain de recherche sur le cancer <sup>71</sup> a conclu qu'à partir d'une consommation quotidienne de 30g d'alcool, le risque de CCR augmentait de 7% par 10g supplémentaire d'alcool par jour.

Le CIRC a d'ailleurs classé l'acétaldéhyde dérivé des boissons alcoolisées dans le groupe 1 des produits cancérigènes pour l'homme.

Figure 29 : Relation dose-réponse non linéaire entre les apports quotidiens en alcool et le risque de CCR <sup>71</sup>

➤ Les boissons sucrées :



Figures 30 et 31 : Relations dose-réponse non linéaires entre la consommation quotidienne de boissons sucrées et jus de fruit et risque de CCR <sup>72</sup>

Dans une méta-analyse publiée en 2021 <sup>72</sup>, une relation positive entre la consommation de boissons sucrées et jus de fruit et le risque de CCR a été observée.

## II.2.2. Tabac

D'une manière générale, le **tabac** est la **cause la plus importante et la plus évitable** de décès par cancer. Le tabac agit dans plusieurs étapes de la cancérogenèse : il délivre des substances cancérogènes directement aux tissus, provoque des irritations et inflammations, et interfère avec les mécanismes de défense du corps. On considère que 30% de l'ensemble des cancers dépendent du tabac. <sup>73</sup>

Depuis 2009, le CIRC a inclus le CCR comme cancer lié au tabagisme. <sup>74</sup>

Une étude <sup>75</sup> a confirmé cela en 2014, en démontrant une relation significative entre la détection de biomarqueurs sériques spécifiques du tabagisme, en particulier l'hydroxycotinine, et le risque accru de développer un CCR.

Métabolite	Cas exposés	Contrôles exposés	Cas non exposés	Contrôles non exposés	Exposé ou non exposé		Bas <sup>un</sup> Niveau de métabolites par rapport au niveau non exposé	Haut <sup>un</sup> Niveau de métabolites par rapport au niveau non exposé	Tendance P
					RC (IC À 95 %) <sup>b</sup>	Valeur de p	RC (IC À 95 %) <sup>b</sup>		
Fumeur actuel autodéclaré <sup>c</sup>	33	22	219	232	1.90 (1.02–3.54)	0.042	—	—	—
Cotinine	36	23	219	231	1.81 (0.98–3.33)	0.058	1.84 (0.80–4.23)	1.78 (0.78–4.07)	0.078
Sulfate d'O-crésol	21	19	234	235	1.16 (0.57–2.37)	0.685	0.68 (0.25–1.85)	1.99 (0.72–5.49)	0.384
Hydroxycotinine	32	15	223	239	2.68 (1.33–5.40)	0.006	2.32 (0.91–5.88)	3.19 (1.13–9.04)	0.006

<sup>un</sup>Variable catégorielle utilisant le niveau médian comme point de coupure parmi celles dont la valeur est >0.

<sup>b</sup>Régression logistique conditionnelle avec des modèles ajustés pour le centre d'étude et l'IMC.

<sup>c</sup>Le fumeur actuel de tabac (cigarettes, pipes et cigares) par rapport à tout le monde est également indiqué dans [Tableau III](#), mais listé à nouveau ici à titre de comparaison.

Table 7 : Métabolites sériques associés au tabagisme autodéclaré et relation avec le CCR <sup>75</sup>

La cotinine, le sulfate d'O-crésol et l'hydroxycotinine sont des métabolites qui ont ainsi été déterminés comme marqueurs de l'exposition au tabac. Par la suite, il a été démontré que la variable combinée cotinine/hydroxycotinine était positivement associée au CCR en comparant les personnes exposées au tabac et celles non exposées, avec un Ods ratio de 2,10.

Le tabac s'intègre donc bien dans les facteurs de risques du CCR.

## II.2.3. Activité physique

La base des données épidémiologiques à propos du rôle étiologique de l'activité physique, de la sédentarité et de l'obésité dans l'incidence de nombreux cancers a évolué de façon rapide au cours des dernières décennies, avec des preuves convaincantes de ces associations. <sup>76</sup>

Une méta-analyse portant sur l'impact de l'Activité Physique (AP) sur le cancer du système digestif (DSC) a été publiée en 2021, basée sur 47 études avec 161 estimations de risque effectuées en Europe, Amérique du Nord, Asie, Australie, Moyen-Orient. <sup>77</sup> A l'issue de cette étude, une réduction significative du risque de CSD a été démontrée pour les personnes ayant des niveaux modérés ou élevés d'AP par

rapport à celles ayant de faibles niveaux d'AP. On observait une diminution notable du risque de CCR de 23% pour les personnes pratiquant régulièrement une AP.

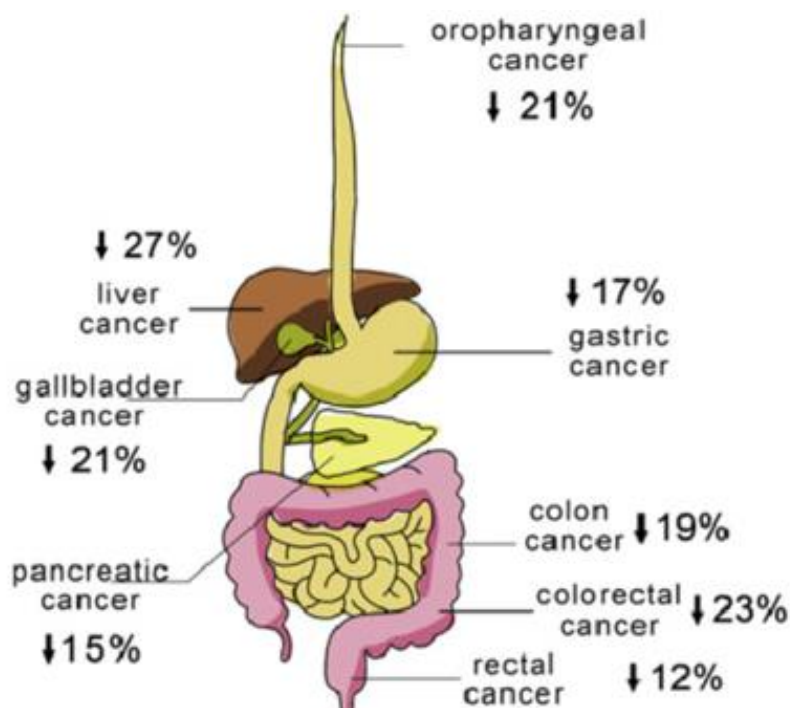


Figure 32 : Pourcentage de la diminution du risque de DSC pour les personnes pratiquant une AP en fonction du siège du cancer<sup>77</sup>

Au niveau physiopathologique, on retrouve généralement dans les DSC un mécanisme inflammatoire impliquant l'interaction entre différentes cellules inflammatoires, immunitaires, médiateurs pro-inflammatoires, cytokines, chimiokines, ce qui conduit à une signalisation et prolifération de la croissance tumorale.

Les résultats de cette étude démontrant une corrélation inverse entre l'activité physique et le risque de DSC peuvent s'expliquer par de nombreux facteurs :<sup>77</sup>

- **La diminution du taux d'insuline circulante**

En effet, l'insuline est une hormone endocrinienne anabolisante avec un rôle physiologique important dans le métabolisme du glucose mais aussi dans la prolifération et mort cellulaire et dans l'angiogenèse. Lorsqu'il y a constamment des niveaux élevés de glucose dans le sang, un excès d'insuline est sécrété par le pancréas, entraînant une hyperinsulinémie qui provoque une diminution de l'IGFBP-3 et une augmentation des taux d'IGF-I libre ce qui peut favoriser la tumorigenèse. Selon des études<sup>78</sup>, l'AP aurait pour effet de réduire l'insuline plasmatique et augmenter la sensibilité à l'insuline et le métabolisme du glucose, ainsi qu'une augmentation des taux d'IGFBP-3 et une diminution des taux d'IGF-1.<sup>76</sup>

- **L'amélioration des défenses antioxydantes**

Des études<sup>79</sup> ont montré que l'AP affecte l'équilibre entre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les défenses antioxydantes pouvant entraîner un stress oxydatif. Les ROS sont capables de provoquer des dommages à l'ADN et mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs. L'exercice aigu semble favoriser le stress oxydatif dans un environnement pro-oxydant, mais à mesure que l'AP devient régulière, des adaptations à ce stress se produisent et des défenses antioxydantes se développent.

- **La modulation du système immunitaire**

De la même façon, une période d'effort anormalement aigu ou long peut entraîner un dysfonctionnement immunitaire transitoire, tandis que l'activité aérobique chronique de courte durée stimule à court terme l'augmentation des immunoglobulines, neutrophiles, cellules NK, Lc B et T, avec au fil du temps le développement d'une immunosurveillance.<sup>76</sup>

- **La réduction de l'inflammation chronique**
- **La réduction de l'exposition du tube digestifs aux substances cancérogènes avec l'accélération du transit**
- **Un effet indirect sur le microbiote intestinal** (cf sous-partie 5 sur le microbiote)

## II.2.4. Obésité

En corrélation avec l'activité physique, l'**obésité** est également l'un des principaux facteurs de risque environnementaux de la pathogenèse du CCR. L'obésité est devenue un fardeau sanitaire au niveau mondial. On définit le **surpoids** par un **IMC compris entre 25 et 30** et l'**obésité** par un **IMC supérieur ou égal à 30**, chez les adultes.

D'après les rapports de l'OMS, le taux d'obésité a presque triplé dans le monde entre 1975 et 2016, avec à cette date environ 2 milliards d'adultes en surpoids dont plus de 650 millions de personnes obèses. La prévalence mondiale de surpoids était en 1975 de 22,7% chez les femmes et de 20,7% chez les hommes, elle a augmenté fortement, atteignant respectivement 39,0% et 38,3% en 2016 (Figure 33). En ce qui concerne l'obésité, on observait une prévalence mondiale de 6,3% chez les femmes et 2,9% chez les hommes en 1975, en 2016 ces proportions atteignaient respectivement 15,1% et 11,1% (Figure 33). Étant donné le mode de vie de plus en plus sédentaire et les habitudes alimentaires actuelles, on estime une prévalence mondiale de surpoids de 49,6% chez les femmes et 51,7% chez les hommes en 2035, les proportions concernant l'obésité sont estimées à 21,6% chez les femmes et 18,1% chez les hommes d'ici 2035.<sup>80</sup>

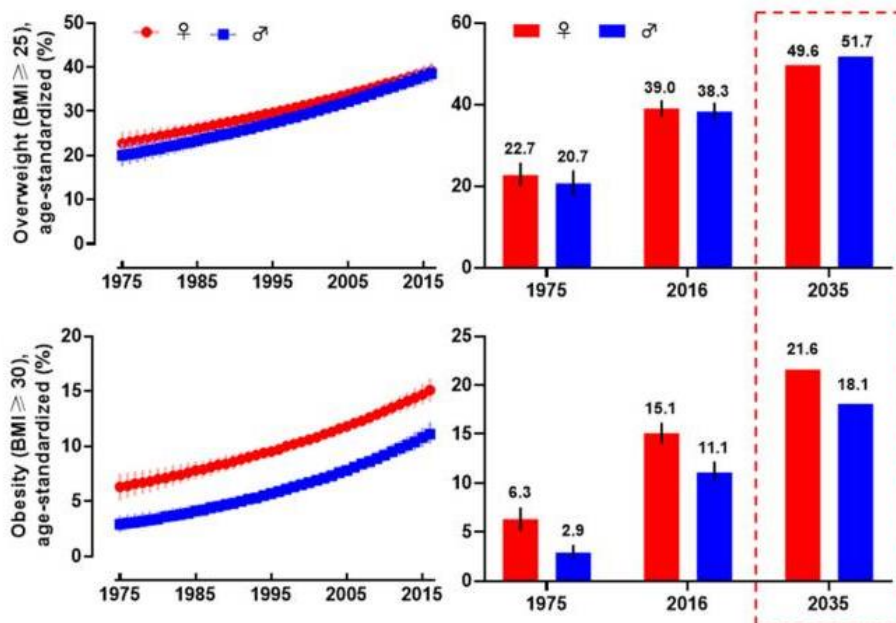


Figure 33 :

Graphique du pourcentage de personnes en surpoids et en obésité en fonction du sexe au niveau mondial au fil des années, et prévisions pour 2035<sup>80</sup>

L'obésité est définie par un **excès d'adiposité corporelle**, constituée d'**adipocytes blancs** capables de stocker et libérer de l'énergie. D'après une étude de Nieman <sup>81</sup>, il a été démontré que les adipocytes entourant les tumeurs étaient capables de fournir de l'énergie et nutriments pour favoriser la croissance anabolique des cellules cancéreuses. En effet, la coculture adipocytaire-cellule tumorale induit la lipolyse dans les adipocytes et la Bêta-oxydation dans les cellules tumorales, favorisant la prolifération rapide des cellules tumorales. Lors d'expériences in vitro <sup>82</sup>, il a été observé que le milieu conditionné par les adipocytes favorise la prolifération et migration de cellules cancéreuses coliques (SW480 et C26) par le biais de ligands alpha orphelins liés à l'acide rétinoïque (ROR alpha), qui est un récepteur nucléaire associé au métabolisme lipidique. Les **adipocytes** sont donc **domestiqués** par les **cellules tumorales** du côlon afin de produire et transférer des **métabolites riches en énergie** à ces cellules tumorales dont des acides gras, de la glutamine, des cétones et du L-lactate, cela dans le but de favoriser la **croissance et migration tumorale** (figure 34). <sup>83</sup>

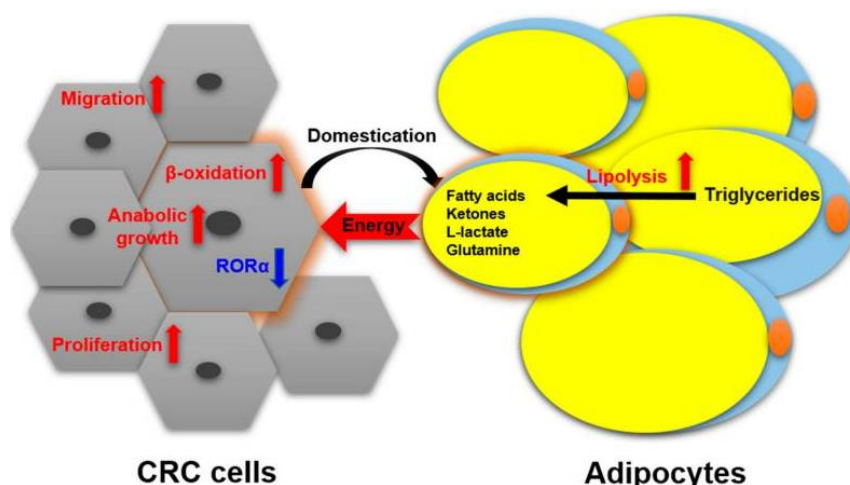


Figure 34 :  
Schéma de la domestication des adipocytes par les cellules tumorales <sup>80</sup>

Le **tissu adipeux** est actuellement considéré comme un **organe endocrinien très actif**, libérant plus de vingt types d'hormones et adipokines ayant diverses fonctions dans le développement et la progression du CCR : <sup>80</sup> (Figure 35)

➤ **L'insuline et les facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF) :**

Le surpoids augmente en général les niveaux d'insuline et d'IGF-1, et diminue les protéines de liaison à l'IGF (IGFBP) dans le sérum <sup>84</sup>. L'augmentation de ces taux favorise la prolifération des lignées cellulaires du côlon par l'activation de la voie de signalisation phosphoinositide 3-kinase (PI3K/Akt) <sup>85</sup>. Cette voie est régulée par la Tyrosine-kinase SRC, protéine qui joue également un rôle dans la croissance cellulaire du CCR. La surexpression et activation des récepteurs de l'insuline (IR) et de l'IGF-1 (IGF-1R) peuvent activer le SRC, entraînant ainsi une prolifération et migration élevée du CCR in vitro <sup>86</sup>.

➤ **La leptine :**

Les personnes obèses ont des niveaux élevés de leptine circulante, une hormone principalement sécrétée par le tissu adipeux, en raison de la résistance à la leptine induit par leur excès de tissus adipeux <sup>87</sup>. Cette hormone augmente la prolifération cellulaire et prévient l'apoptose des cellules par phosphorylation de la kinase c-Jun NH2-terminal (JNK). Ceci stimule une cascade de phosphorylation des protéines en aval, dont Janus Kinase 2 (JAK2) et PI3K/Akt puis active l'activateur de transcription STAT3 et la protéine activatrice AP-1, ce qui favorise l'expansion cellulaire et migration tumorale <sup>88</sup>.

### ➤ L'adiponectine :

C'est une des hormones les plus abondantes libérées par les tissus adipeux mais son expression et ses niveaux circulants sont réduits chez les individus obèses<sup>89</sup>. Des expériences in vitro ont montré que l'adiponectine inhibe la croissance des cellules cancéreuses du côlon par l'intermédiaire de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK)/cible mammifère de la voie de signalisation de la rapamycine (mTOR)<sup>90</sup>. Des études épidémiologiques ont montré que la diminution des taux plasmatiques d'adiponectine est inversement corrélée au CCR<sup>89</sup>.

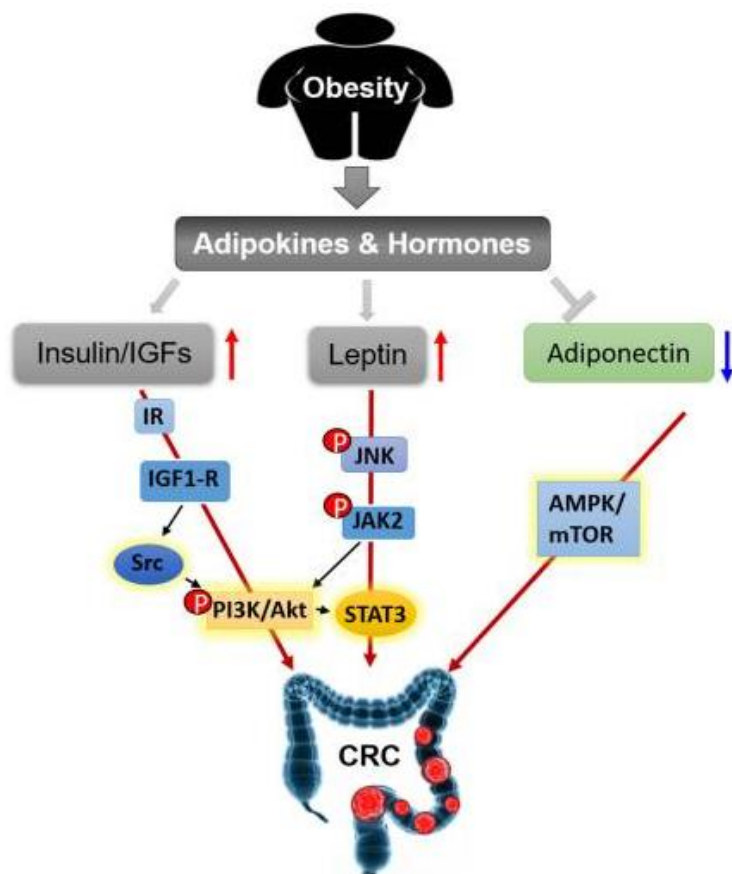


Figure 35 :

Schéma du rôle des hormones libérées par les adipocytes dans la pathogenèse du CCR<sup>80</sup>

L'obésité est également liée à une **inflammation chronique de bas grade**, lien majeur entre l'obésité et le microenvironnement tumoral dans le CCR : (Figure 36)

#### ○ L'interleukine 6 (IL-6) :

L'obésité est associée à des niveaux circulants élevés d'IL-6, qui est sécrétée par le tissu adipeux. C'est un facteur inflammatoire important dans la réaction inflammatoire aigue qui stimule la synthèse et sécrétion de la protéine C réactive (CRP) au niveau du foie<sup>91</sup>.

#### ○ Le TNF-alpha :

Son expression dans le tissu adipeux est positivement corrélée avec le degré d'obésité, et ce facteur est impliqué dans la pathogenèse du CCR via l'activation de la voie IKK/NF-kB<sup>92</sup>. Il favorise aussi la prolifération et migration cellulaire par activation de la voie Wnt/Beta-caténine<sup>93</sup>. Il améliore la migration et invasion cellulaire par la régulation positive de la protéine de transduction du signal calcique associée à la tumeur (TROP-2) par phosphorylation de la voie de signalisation extracellulaire de la kinase régulée par le signal ERK1-2<sup>94</sup>.

#### ○ Le CCL2 :

Ce médiateur est sécrété par les adipocytes et trouvé en grande quantité chez les personnes obèses. C'est une chimiokine qui attire les monocytes stimulant le recrutement des macrophages dans les sites des tumeurs<sup>95</sup>. Elle facilite



l'accumulation de cellules suppressives dans le microenvironnement tumoral et favorise l'inhibition des LcT d'une manière dépendante de STAT3 <sup>96</sup>.

○ **Le PAI-1 :**

Il est en partie sécrété par le tissu adipeux. Il aggraverait les lésions muqueuses par l'axe PAI-1-tPA et l'activation du facteur de croissance TGF-Beta dans la colite humaine <sup>97</sup>.

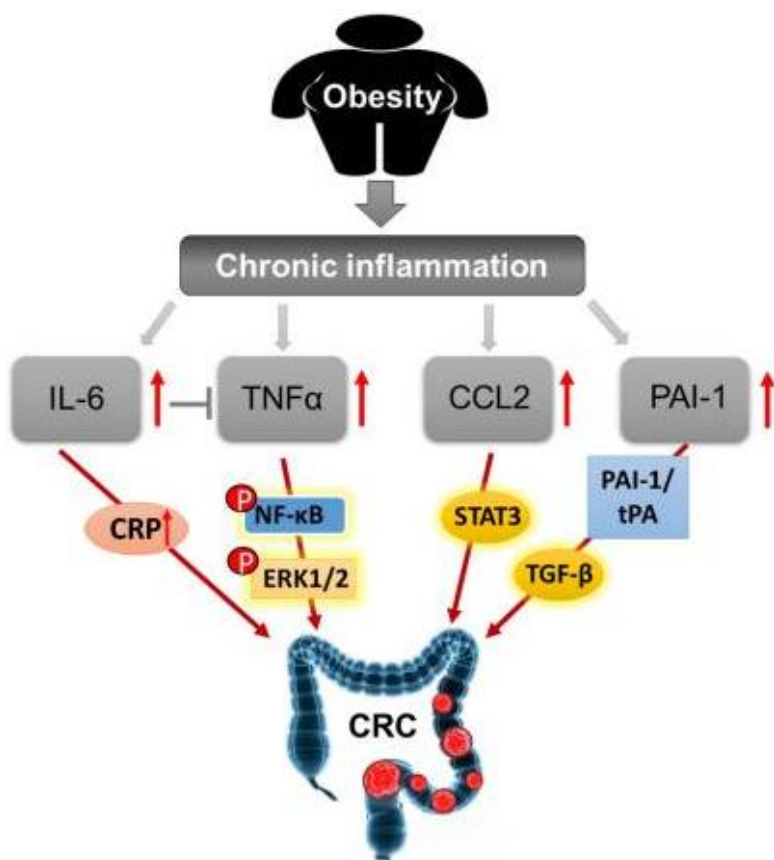


Figure 36 :

Schéma du rôle des médiateurs de l'inflammation dans la pathogenèse du CCR <sup>80</sup>

Cette inflammation induite par l'obésité conduit également à une perturbation du microbiote intestinal, ce qui constitue également un facteur de risque de cancérogenèse (cf sous partie 5 sur le microbiote)

L'obésité est donc responsable par divers mécanismes de la pathogenèse du CCR et constitue un FR majeur.

## II.2.5. Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est le plus peuplé de l'organisme humain, abritant entre  $10^{12}$  et  $10^{14}$  micro-organismes, principalement dans l'intestin grêle et le côlon. Ce microbiote participe au fonctionnement global du tube digestif en régulant les voies métaboliques, facilitant l'assimilation des nutriments, participant à la synthèse des vitamines et acides aminés, et également au fonctionnement du système immunitaire intestinal indispensable au rôle de barrière de la paroi intestinale. Cet écosystème unique est formé dès la naissance au contact de la flore vaginale et rectale de la maman lors de l'accouchement par voie basse, puis sa composition évolue quantitativement et qualitativement en fonction de la diversification alimentaire, le niveau d'hygiène, les traitements médicaux administrés, l'environnement. La composition reste ensuite plutôt stable mais peut varier en fonction de l'hygiène de vie, les habitudes alimentaires, la prise de traitements... <sup>98</sup>

Le mode de vie peut donc déséquilibrer la symbiose entre le microbiote intestinal et l'organisme, en provoquant un déficit de certaines bactéries, une augmentation de populations bactériennes pro-inflammatoires et une augmentation de la sécrétion de certains métabolites délétères par certaines bactéries, le tout induisant la cancérogenèse du CCR.

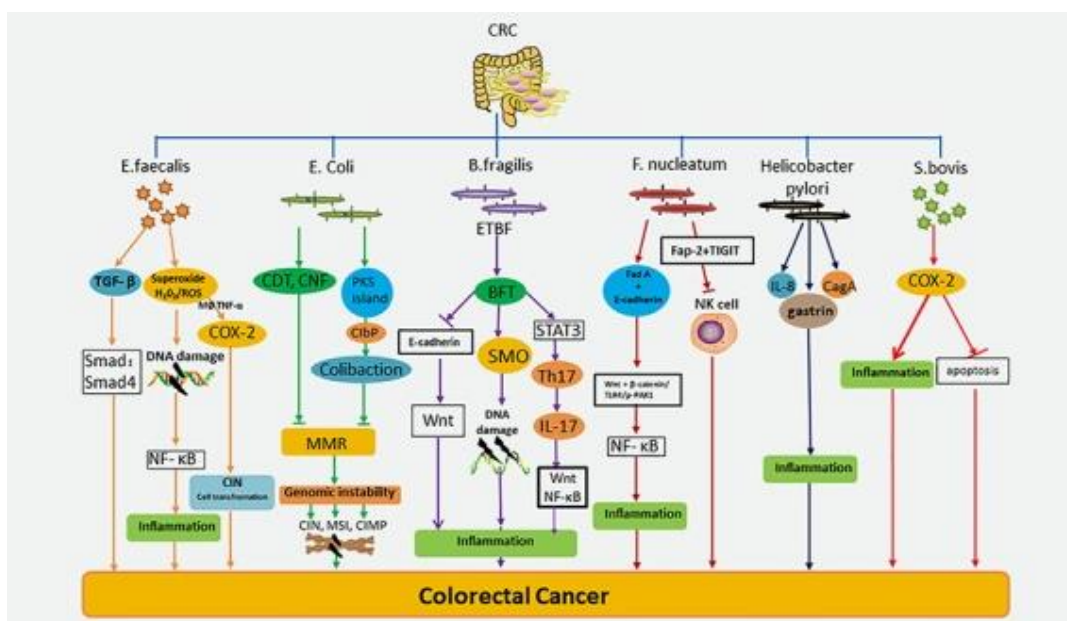


Figure 37 : Les mécanismes cancérogènes de six bactéries majeures du microbiote intestinal<sup>99</sup>

On trouve six familles microbiennes typiques qui contribuent à la cancérogenèse du CCR :<sup>99</sup>

❖ **Enterococcus faecalis** : Bactérie anaérobie facultative à Gram+

Il a été constaté que cette bactérie s'agrégeait à un niveau plus élevé dans les échantillons fécaux de patients atteints du CCR, et qu'elle était retrouvée de manière plus abondante dans les tissus adjacents de la tumeur par rapport à la muqueuse saine. Des études récentes<sup>100</sup> ont montré que cette bactérie favorise l'inflammation du côlon, créant une dysplasie. Il a également été observé que *E. faecalis* peut exprimer TGF-Bêta dans les cellules épithéliales intestinales, ce qui active la voie de signalisation Smad. Dans ce processus, la dédifférenciation de la transduction du signal TGF-Bêta améliore les caractéristiques de cellules souches du CCR<sup>101</sup>. *E. faecalis* est également capable de générer du peroxyde d'hydrogène et du superoxyde extracellulaire, ce qui induit des dommages à l'ADN, une production de NF-KB responsable d'inflammation. Les ROS libérés par la bactérie peuvent altérer le génome mitochondrial des cellules gastriques, et créer une instabilité chromosomique. L'expression des ROS a aussi pour effet d'améliorer l'expression de COX-2 dans les macrophages, qui peuvent alors induire une aneuploïdie tumorale maligne ou une instabilité chromosomique dans les cellules épithéliales du côlon.<sup>102 103</sup>

❖ **Escherichia coli** : bactérie prédominante parmi les aérobies-anaérobies à Gram- du microbiote intestinal normal

Certaines souches virulentes de cette bactérie contiennent des îlots de pathogénicité pouvant infecter le système gastro-intestinal humain et conduire à des pathologies. On retrouve quatre groupes phylogéniques chez *E. coli* (A, B1, B2 et D) en fonction de l'acquisition de facteurs de virulence<sup>104</sup>. Certaines souches du groupe B2 sont associés aux MICI qui sont des FR du CCR. Ces souches peuvent contenir l'îlot pks

qui contient une g notoxine, la colibactine. Celle-ci conduit à une instabilité chromosomique, une aneuploïdie et tétraploïdie, une augmentation des dommages à l'ADN, ce qui contribue à la promotion tumorale <sup>105</sup>. *E. coli* héberge également deux autres toxines, le CNF et la CDT qui perturbent le système MMR en épuisant les protéines de réparation de l'ADN ce qui provoque diverses mutations via la CIN, le MSI et la méthylation de l'îlot CpG, tout ceci conduisant à l'apparition du CCR <sup>106</sup>.

❖ ***Bacteroides fragilis*** : Bactérie bacille à Gram- qui est en symbiose avec l'hôte Mais elle peut devenir un agent pathogène opportuniste en s'échappant dans le péritoine lorsque l'intégrité colique est perturbée. La souche concernée est la souche ETBF qui permet la synthèse de la toxine BFT. Celle-ci peut se lier aux cellules épithéliales du côlon et stimuler le clivage de la protéine supprimeur de tumeur E-cadhérine, ce qui améliore le déclenchement de la cancérogenèse via une inflammation caus e par la signalisation Wnt, la prolifération des cellules coliques et la perturbation de la barrière épithéliale <sup>107</sup>. ETBF induit aussi une prolifération de STAT3 dans les cellules épithéliales coliques mais également dans un sous-ensemble de cellules immunitaires muqueuses. L'activation de STAT3 permet le développement des cellules Th17 qui produisent de l'IL 17 induisant l'activation des voies Wnt et NF-KB, tout ceci établissant un micro-environnement tumoral inflammatoire dans les intestins <sup>108</sup>. La toxine BFT est reliée au déclenchement de l'expression de la spermine oxydase qui produit des ROS provoquant inflammation, apoptose, dommages à l'ADN et donc formation du CCR <sup>109</sup>.

❖ ***Fusobacterium nucleatum*** : Bactérie anaérobie obligatoire commensale opportuniste à Gram- Cette bactérie est capable d'induire l'expansion des cellules immunitaires dérivées de la moelle osseuse et de favoriser l'expression de gènes inflammatoires dans le côlon. L'adhésine FadA de *F. nucleatum* peut se lier à E-cadhérine, ce qui active la signalisation Bêta-caténine, la voie Wnt, et augmente l'expression des facteurs de transcription des oncogènes, des gènes inflammatoires, ce qui débouche sur l'activation de la voie NF-KB, induisant inflammation et réponses oncogéniques <sup>110 111</sup>. Par ailleurs, *F. nucleatum* améliore la tumorigenèse du CCR en inhibant l'attaque du système immunitaire sur les tumeurs grâce à son domaine Fap-2 capable de se lier au récepteur TIGIT des cellules T et NK, ce qui inhibe leur activité <sup>112</sup>.

❖ ***Helicobacter pylori*** : Bactérie spiralée à Gram- Cette bactérie peut contribuer à la cancérogenèse du CCR en induisant une inflammation via l'augmentation d'IL-8 et l'expression du gène CagA, et en favorisant la sécrétion de gastrine ce qui provoque la prolifération des cellules muqueuses du côlon <sup>113 114</sup>.

❖ ***Streptococcus bovis*** : Bactérie coque à Gram+ Cette bactérie peut induire l'expression de COX-2 qui favorise l'angiog nese cellulaire et inhibe l'apoptose, favorisant la tumorigenèse <sup>115</sup>.



## III. PRISE EN CHARGE

### III.1. Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis défini en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Cela aboutit sur un accord mutuel et les données sont consignées dans un document remis au patient, son Programme Personnalisé de Soins (PPS). Il est obligatoire que les patients soient informés de l'ensemble des options thérapeutiques disponibles selon leur situation avec les informations sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels, ainsi que l'intérêt de participer à un essai clinique. Les options thérapeutiques sont définies en fonction du stade de la tumeur. Une fois le traitement décidé avec le patient, la prise en charge doit débiter dans un délai de maximum un mois. <sup>10</sup>

#### III.1.1. Chez les patients atteints d'un cancer du côlon ou du tiers supérieur du rectum

- Stade I = T1-T2 N0 M0 :  
Seule la chirurgie est recommandée sauf en cas de traitement endoscopique jugé insuffisant après réunion RCP
- Stade II = T3-T4 N0 M0 :
  - Si absence de FR de récurrence : Chirurgie recommandée
  - Si présence de FR de récurrence : Chirurgie +/- chimiothérapie adjuvante après discussion en RCP
- Stade III = Tous T N1-N2 M0 :  
Chirurgie et chimiothérapie adjuvante dans un délai de 8 semaines et durant 6 mois après la chirurgie
- Stade IV = stade métastatique :  
Discussion au cas par cas en RCP, généralement chimiothérapie proposée si absence de CI, réévaluée tous les 2-3 mois. <sup>10</sup>

#### III.1.2. Chez les patients atteints d'un cancer des deux tiers inférieurs du rectum

- Stade 0 = Tis-T1sm1 :  
Seule la chirurgie est recommandée sauf en cas de traitement endoscopique jugé insuffisant après réunion RCP
- Stade I = T1-2 N0 M0 :  
Le traitement de référence est la résection chirurgicale
- Stades II et III = T3 N0 M0 et T1 à T3N+ résécables :  
Radiothérapie ou radio chimiothérapie suivie d'une chirurgie
- Stades II et III = T4 M0 dont la résection R0 est incertaine :  
Radiochimiothérapie préopératoire puis réévaluation par imagerie et discussion en RCP du type d'exérèse à envisager
- Stade IV = stade métastatique :  
Discussion au cas par cas en RCP, généralement chimiothérapie proposée si absence de CI, réévaluée tous les 2-3 mois. <sup>10</sup>

## III.2. Chirurgie

### III.2.1. Principe

Traitement de première ligne du CCR, le traitement chirurgical a évolué au fil des années avec des méthodes de plus en plus diversifiées selon le stade tumoral et de plus en plus avancées, réduisant autant que possible les risques.

Les avancées dans le développement d'endoscopes flexibles et des dispositifs endoscopiques ont augmenté la demande de traitements « mini-invasifs » et élargi les indications des traitements endoscopiques, ceux-ci pouvant être utilisés pour la résection de lésions tumorales au moment du diagnostic T1. <sup>116</sup>

Sont pratiquées des **résections muqueuses endoscopiques** (Figure 38) :

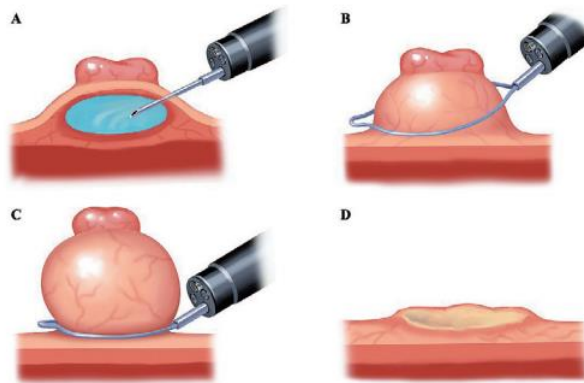


Figure 38 : Schéma d'une résection endoscopique de la muqueuse <sup>116</sup>

Cette technique est utilisée pour réséquer des lésions précancéreuses à un stade précoce au niveau du tube digestif. Elle est réalisée en injectant une solution saline dans l'espace sous-muqueux pour élever la lésion (A). Ensuite la lésion est capturée et retirée à l'aide d'un collet en minimisant les dommages mécaniques ou électrocautérisée aux couches profondes de la paroi gastro-intestinale (B et C). La lésion peut alors être retirée soit en une seule tentative, soit par un mode au coup par coup. <sup>116</sup>

On réalise aussi des **résections sous-muqueuses** (Figure 39) :

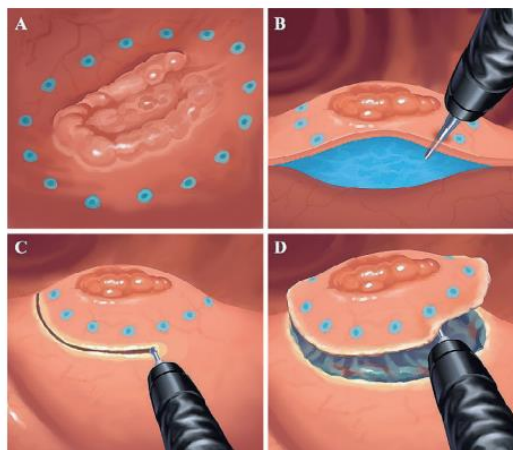


Figure 39 : Schéma d'une résection endoscopique de la sous-muqueuse <sup>116</sup>

Cette technique peut être utilisée pour retirer des tumeurs plus imposantes du tube digestif. Pour commencer plusieurs points de résection sont réalisés à l'extérieur de la lésion (A). Puis la solution pour élever la lésion est injectée par voie sous-muqueuse (B). Une incision est faite autour du périmètre de la partie malade à l'aide d'un couteau (C), et une dissection directe de la couche sous-muqueuse est effectuée (D).<sup>116</sup>

Les **résections endoscopiques pleine épaisseur** sont également devenues possibles pour les lésions de taille inférieure à 2 cm :

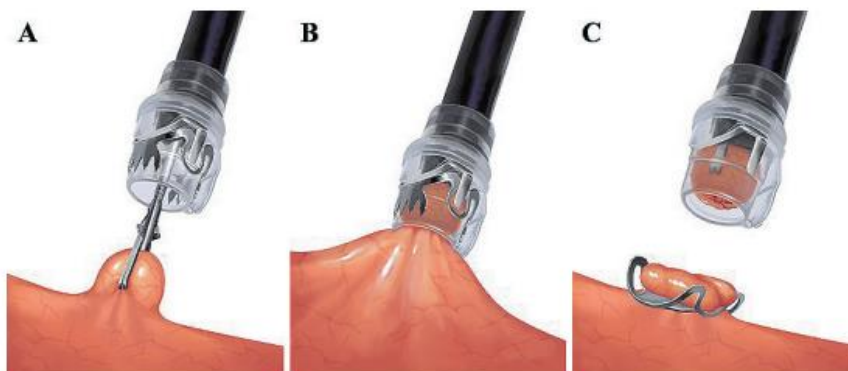


Figure 40 : Schéma d'une résection endoscopique pleine épaisseur<sup>116</sup>

Il s'agit d'un nouveau traitement des lésions colorectales non traitables par la résection endoscopique conventionnelle. Une pince à préhension ou dispositif d'ancrage est avancé dans le champ de travail (A). La lésion est ensuite doucement tirée dans le capuchon de la pince (B). Un clip est alors déployé et le tissu se trouvant au-dessus du clip est immédiatement réséqué avec un collet (C).<sup>116</sup>

L'ablation endoscopique est à la fois plus sûre et moins coûteuse que la chirurgie lorsqu'elle est pratiquée par des endoscopistes experts. Cependant elle est limitée à certaines lésions tumorales et dans les cas où cette technique n'est pas adaptée en raison de divers facteurs tels que la taille, emplacement, apparence, nature sessile des polypes, la chirurgie sera plutôt envisagée.

La norme de soins actuelle pour la chirurgie curative du côlon est l'Exérèse complète de la Colique Mésorectale (**CME**) avec Ligature Vasculaire Centrale (**CVL**) ou dissection D316. Ce concept de CME avec CVL consiste en une dissection nette le long des plans embryologiques dans l'interface mésosfasciale avec curage d'une région complète des ganglions lymphatiques. Le fascia embryologique de Toldt et Fredet (Figure 40) est un repère utilisé par les chirurgiens dans le cadre du CCR afin de réduire le risque de complications péri-opératoires.<sup>116</sup>

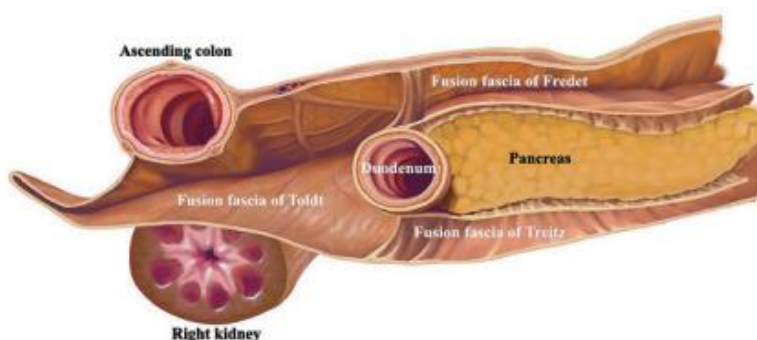


Figure 41 : Schéma du fascia embryologique de Toldt et Fredet<sup>116</sup>

Le domaine de la chirurgie a connu une évolution rapide depuis les années 1990 jusqu'à aujourd'hui (Figure 42) : <sup>116</sup>

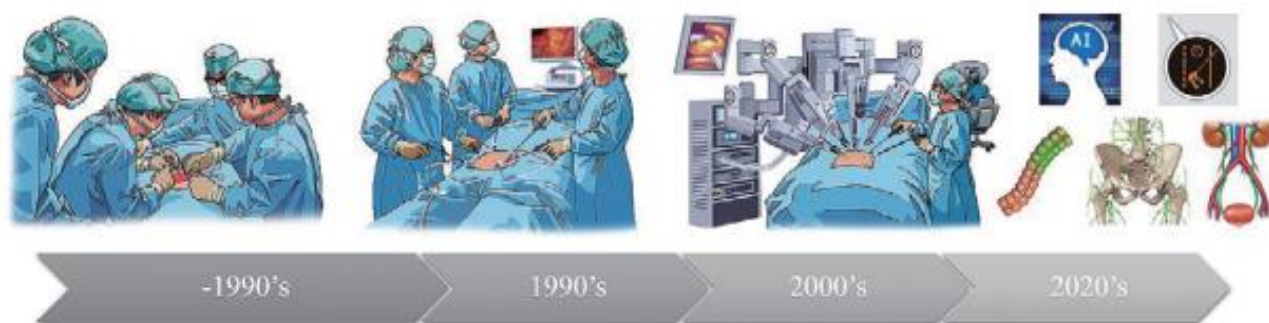


Figure 42 : Schéma de l'évolution des techniques chirurgicales des années 1990 à aujourd'hui <sup>116</sup>

Avant les années 1990, la pratique chirurgicale digestive la plus employée était la **colectomie par voie ouverte**. Cette intervention consiste à enlever la portion atteinte du côlon de même que les ganglions lymphatiques avoisinants. L'intervention se fait par une grande incision pratiquée dans l'abdomen, et on procède à l'ablation de la partie atteinte du côlon ainsi que d'une petite portion du côlon sain de part et d'autre de celle-ci. Généralement, le quart ou le tiers environ du côlon est enlevé, mais tout dépend de la taille et de l'emplacement de la tumeur. Les bouts des parties saines sont ensuite anastomosés c'est-à-dire cousus ensemble.

Au début des années 1990, la **chirurgie laparoscopique** est proposée comme alternative à la chirurgie ouverte. Cette technique minimalement invasive est indiquée pour les cancers de stade précoce. Elle consiste à enlever la partie atteinte du côlon ainsi que les ganglions lymphatiques environnants, en faisant dans l'abdomen plusieurs petites incisions par lesquelles on peut passer les instruments et outils chirurgicaux nécessaires, plutôt que d'ouvrir ce dernier par une longue incision. L'un de ces instruments est muni à son extrémité d'une caméra vidéo qui permet de voir l'intérieur de la cavité abdominale. Une fois la partie malade du côlon coupée, on élargit l'une des incisions afin de la retirer du corps.

Comme les incisions pratiquées sont plus petites que pour une colectomie ouverte, le patient se rétablit plus rapidement et a moins de douleurs qu'après une intervention chirurgicale du côlon effectuée de la façon classique par voie ouverte, et le risque d'infections se voit réduit.

En ce qui concerne le cancer du rectum, la chirurgie est plus complexe en raison de l'accessibilité et de l'anatomie du bassin. L'approche curative standard du cancer du rectum est l'**Excision Mésorectale Totale (ETM)**. Cette technique inclut l'excision de la plupart des ganglions lymphatiques et dépôts tumoraux, ainsi que l'excision de routine du mésorectum intact par des dissections dans le tissu alvéolaire entre le tissu viscéral et les couches pariétales du fascia pelvien. Une marge circonférentielle claire est généralement définie comme une distance supérieure à 1 mm entre le bord tumoral et le bord de résection.

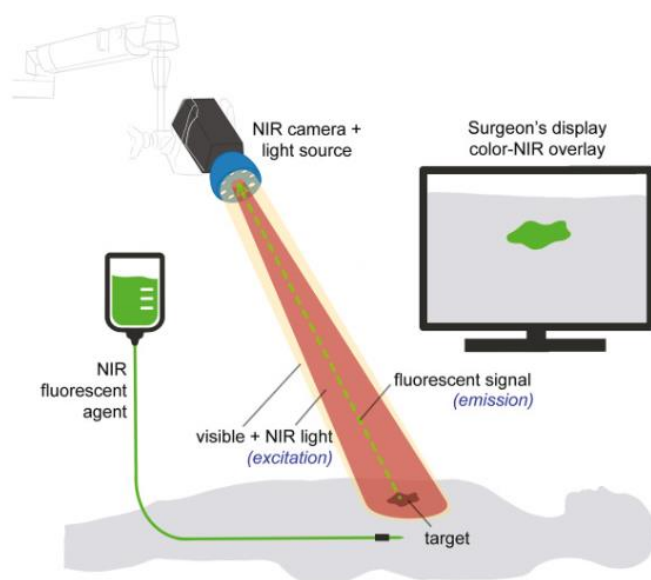
La chirurgie ouverte est utilisée au même titre que la chirurgie laparoscopique pour cette portion du tube digestif.

La première **colectomie assistée par robot** a été réalisée en 2002 aux Etats-Unis. Les avantages de cette nouvelle avancée comprennent la filtration des tremblements, la capacité d'adapter le mouvement, la vision stéréoscopique et l'utilisation des



instruments au poignet, ce qui permet d'améliorer la dextérité du chirurgien et permettre une dissection toujours plus précise.

Enfin, la dernière grande évolution dans le domaine de la chirurgie du CCR est la **chirurgie guidée par fluorescence** (figure 43). Cela permet une visualisation en temps réel du flux sanguin, et cela rend possible la réalisation d'une cartographie des ganglions lymphatiques susceptibles d'abriter des métastases afin de les détecter plus facilement, la distinction entre le tissu fibrotique et le tissu tumoral après un traitement néo-adjuvant, l'amélioration du taux de marges de résection tumorale négative dans le cancer du rectum localement avancé et récidivant. <sup>116</sup>



Les agents fluorescents d'imagerie par fluorescence infrarouge (NIR) sont en général administrés par voie intraveineuse. L'imagerie de l'agent est réalisée à l'aide d'un système d'imagerie par fluorescence. Outre une source de lumière blanche et une caméra, ce système comprend une lumière d'excitation NIR dédiée, une optique de collecte et de filtration, ainsi qu'une caméra dédiée à la lumière d'émission de fluorescence NIR. La sortie de fluorescence NIR est affichée sur un écran dans la salle d'opération. <sup>117</sup>

Figure 43 : Schéma du principe de chirurgie guidée par fluorescence <sup>117</sup>

Actuellement des recherches sont encore en cours afin de déterminer un panel d'agent fluorescents utilisables dans cette technique, mais certains sont d'ores et déjà approuvés par la FDA et l'EMA comme le vert d'indocyanine (ICG) ou le bleu de méthylène (MB). <sup>117</sup>

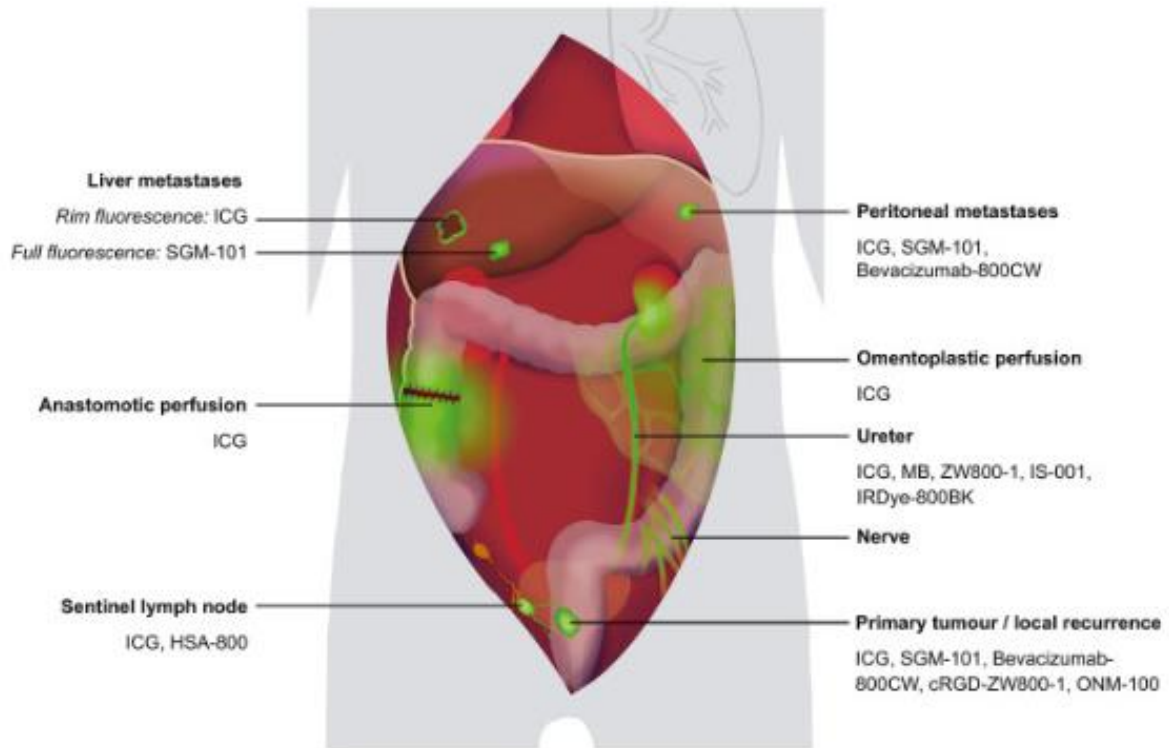


Figure 44 : Schéma des applications cliniques de la chirurgie guidée par fluorescence dans le CCR en fonction des agents fluorescents <sup>117</sup>

Ainsi, en fonction des agents fluorescents, on peut détecter plus facilement des tumeurs primaires, cartographier le réseau lymphatique ganglionnaire ou débit sanguin, détecter plus précisément des métastases notamment au niveau du foie, évaluer la perfusion anastomotique et viscérale. <sup>117</sup>

### III.2.2. Complications

Le risque de complications à la suite d'une chirurgie du tube digestif est très variable et dépend à la fois du patient, de la tumeur enlevée, du déroulement de l'opération. Les facteurs de risque préopératoire de morbidité ou mortalité en chirurgie colorectale sont variés. <sup>118</sup>

Certains sont **non modifiables** :

- L'âge : selon une étude <sup>119</sup>, le taux de développement de complications postopératoires est supérieur de 21% dans la population de patients gériatriques (70 ans et plus) par rapport à un cohorte de patients plus jeunes
- Le genre : Plusieurs études dont celle de Kirchhoff <sup>120</sup> ont montré que l'incidence de complications graves était significativement augmentée chez les hommes par rapport aux femmes
- Une chirurgie abdominale antérieure : Cet antécédent complique la chirurgie colorectale en augmentant la difficulté de la procédure secondaire aux adhérences abdominales et pelviennes, en augmentant la durée de la procédure et en réduisant la possibilité de procéder de manière peu invasive, le tout entraînant un sur-risque de complications par la suite comme l'indique le chercheur Franko dans une étude <sup>121</sup>
- Les comorbidités médicales avant la chirurgie

D'autres facteurs peuvent être **atténués par modification du mode de vie** :

- L'obésité : Cela peut entraîner des temps opératoires plus longs, un séjour prolongé à l'hôpital, des complications intra et post-opératoires plus élevées
- L'état nutritionnel : Une nutrition péri-opératoire adéquate est importante dans le processus de guérison et la sécurité de la chirurgie
- Tabagisme et consommation d'alcool : Cela augmente le risque de complications graves, et affecte négativement la récupération.

Diverses **complications post-opératoires** peuvent survenir à plus ou moins long terme, avec des différents niveaux de gravité : <sup>122</sup>

- ❖ La fatigue : Souvent due à l'anesthésie et l'anxiété générée par l'opération, elle dépend aussi de la façon dont le patient supporte l'intervention et des autres effets indésirables
- ❖ Des douleurs localisées : elles peuvent persister jusqu'à plusieurs semaines après l'opération
- ❖ Des troubles du transit intestinal :
  - Plus la portion du côlon retirée est importante, plus les selles deviennent molles
  - En cas de colectomie totale, d'importantes diarrhées peuvent survenir les premiers mois
  - Si le côlon droit a été retiré, les selles ramollissent également
  - Parfois on peut observer une constipation
  - Des ajustements de l'alimentation seront alors effectués et en cas de diarrhée chronique, un suivi sanguin sera instauré avec possibilité de prise de médicaments anti-diarrhéiques
- ❖ Des difficultés à cicatriser : ça peut être traité par des soins locaux ou parfois nécessiter une nouvelle intervention
- ❖ L'infection des plaies
- ❖ Des saignements dans l'abdomen : cela nécessite le plus souvent une nouvelle intervention chirurgicale
- ❖ Un caillot de sang entraînant un risque de phlébite ou embolie pulmonaire : en cas de survenue de ces complications un traitement par anticoagulants est instauré, associé au port de bas de contention pendant quelques mois
- ❖ Un risque de dénutrition : souvent lié à une perte d'appétit et une inflammation secondaire à l'opération
- ❖ Une éventration de la stomie : manifestée par l'apparition d'une tuméfaction autour de la poche en dedans de l'orifice, pouvant conduire à une occlusion intestinale. Généralement une intervention chirurgicale de correction est pratiquée
- ❖ La fistule anastomotique : la complication la plus redoutée
  - Elle est due à une mauvaise cicatrisation de la suture entre deux segments du côlon ou entre le côlon et le rectum. Cela génère un écoulement de liquide digestif dans l'abdomen
  - Elle se manifeste symptomatiquement par de la fièvre, des douleurs abdominales et des sécrétions sales au niveau du drain abdominal
  - En fonction de la sévérité de la fistule observée par scanner, le traitement peut aller de la prise d'antibiotiques à la réalisation d'une nouvelle intervention chirurgicale

Afin de limiter au maximum le risque de survenue de ces complications et d'optimiser la récupération du patient à la suite de l'acte chirurgical, un protocole de soins basé sur des mesures pré, per et post-opératoires a été mis en place. C'est le chirurgien danois Pr. Henrik Kehlet qui propose ce concept dans les années 1990, nommé

« Réhabilitation Améliorée après la Chirurgie » (RAC). Elle associe information et éducation du patient, analgésie multimodale avec épargne morphinique, réalimentation post-opératoire précoce, un ensemble de facteurs s'accompagnant d'une réduction de morbidité, durée d'hospitalisation et coûts globaux. Au début des années 2000, la société ERAS est créée et propose des recommandations pour la prise en charge de la chirurgie avec des protocoles continus actualisés. Afin de développer et diffuser la RAC, des sociétés se constituent dont le Groupe francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie (GRACE). Un protocole de RAC sous forme de tableau est alors établi : <sup>123</sup>

Mesures préopératoires	Mesures peropératoires	Mesures postopératoires
Information et éducation du patient	Apport liquidien limité	Analgésie multimodale
Pas de préparation mécanique colique	Corticoïdes	Péridurale, lidocaïne IV
	Prévention hypothermie	AINS pendant 48 h
Pas de prémédication	Antibioprophylaxie	Mobilisation précoce
Jeûne préopératoire moderne	Thromboprophylaxie	Réalimentation précoce
Charge glucidique	Prévention des NVPO	
Pharmac nutrition	Abord coelioscopique	Pas ou retrait rapide de la sonde vésicale
	Pas de drain, ni de sonde nasogastrique	
NVPO = nausées vomissements postopératoires, AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien		

Table 8 : Principaux éléments de la prise en charge multimodale périopératoire de la chirurgie colorectale <sup>123</sup>

Il s'agit donc d'une prise en charge multidisciplinaire et multimodale centrée sur le patient : <sup>123</sup>

### 1. PEC préopératoire :

Dès l'indication opératoire discutée, le patient reçoit une information complète orale et écrite, ce qui le rend acteur de ses soins et diminue l'anxiété.

Lors de la consultation préopératoire, le dépistage des facteurs de risque de complications postopératoires est effectué. Une prévention concernant l'arrêt de consommation de tabac et d'alcool est importante à réaliser.

L'état nutritionnel du patient sera également évalué, et en cas de dénutrition ou maladie néoplasique, une immunonutrition orale sera proposée dans le but de diminuer le risque d'infections et la durée d'hospitalisation.

La prémédication anxiolytique systématique n'est plus prescrite dans le but d'améliorer la collaboration du patient à son réveil de l'anesthésie.

Les règles de jeûne moderne sont appliquées avant l'opération, soit un jeûne de six heures pour les solides et deux heures pour les liquides.

Une charge glucidique de 50 grammes d'hydrate de carbone dans un volume de 400mL est proposée deux à trois heures avant l'intervention dans le but de réduire la résistance insulinaire et le catabolisme protéique post-opératoire. Cela améliore aussi le confort du patient en réduisant la sensation de faim, soif et l'anxiété liée à l'opération.

La préparation colique n'a plus sa place dans la chirurgie du côlon.

## 2. PEC peropératoire :

L'approche coelioscopique est favorisée afin de réduire le traumatisme chirurgical, la réaction inflammatoire secondaire et le stress chirurgical.

Excepté en cas de chirurgie rectale ou de difficultés opératoires, on ne met plus en place de drain abdominal ce qui évite les douleurs abdominales postopératoires, et la sonde nasogastrique est évitée ou retirée en fin de chirurgie ce qui facilite la reprise du transit intestinal. La sonde vésicale est retirée au plus tard le lendemain de la chirurgie, réduisant ainsi le risque d'infections.

La prise en charge anesthésique est multiple et s'articule notamment autour de la prophylaxie des nausées et vomissements postopératoires, d'une politique d'épargne morphinique pour lutter contre ses effets indésirables et de la mise en place de perfusion IV de lidocaïne.

Le maintien d'une normovolémie est important, et il convient d'éviter une surcharge hydrosodée qui pourrait mener à un œdème intestinal et des fistules anastomotiques. Ainsi l'administration IV de corticoïdes doit être limitée et contrôlée.

L'hypothermie du patient est à éviter afin d'éviter le risque d'infection et de saignement, la prévention repose sur un préchauffage des patients et l'utilisation de couvertures chauffantes pendant l'opération.

## 3. PEC postopératoire :

Une analgésie multimodale est appliquée, associant paracétamol et AINS en l'absence de CI avec possibilité de continuer les perfusions de lidocaïne.

Une reprise précoce de l'hydratation orale une à deux heures après l'opération et de l'alimentation solide après quatre à six heures est encouragée, permettant une activation plus rapide du système digestif.

La mobilisation du patient aidé par un kinésithérapeute est encouragée dès les premières heures suivant l'intervention et renforcée les jours suivants. Ceci diminue le risque de thrombose veineuse, stimule les fonctions cardiorespiratoires et musculaires et améliore l'oxygénation tissulaire.

L'objectif principal de **la RAC** est une **récupération postopératoire améliorée et accélérée** (figure 45) ainsi qu'une **moindre incidence de complications postopératoires** (figure 46).

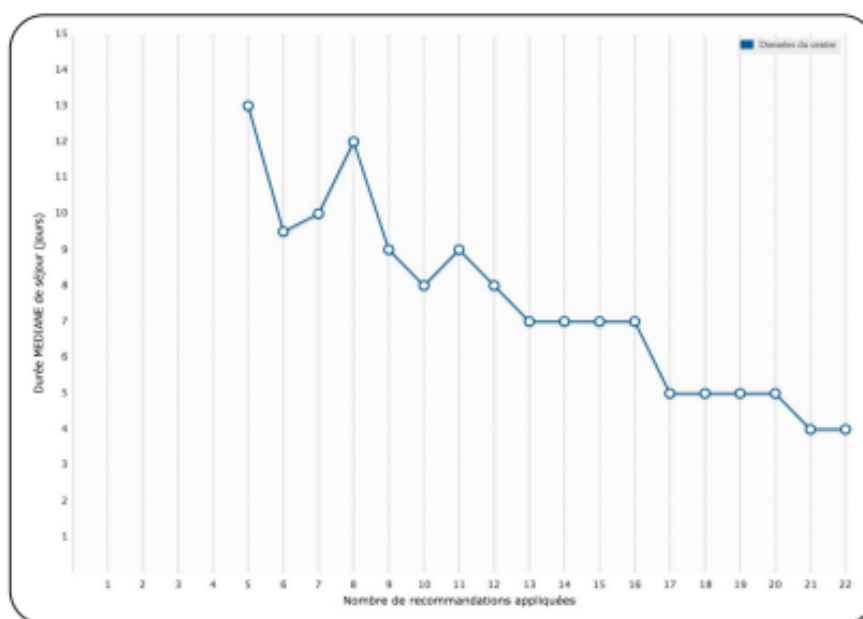


Figure 45 : Relation entre adhérence au programme RAC et durée médiane de séjour chez les patients de la base de données GRACE <sup>123</sup>

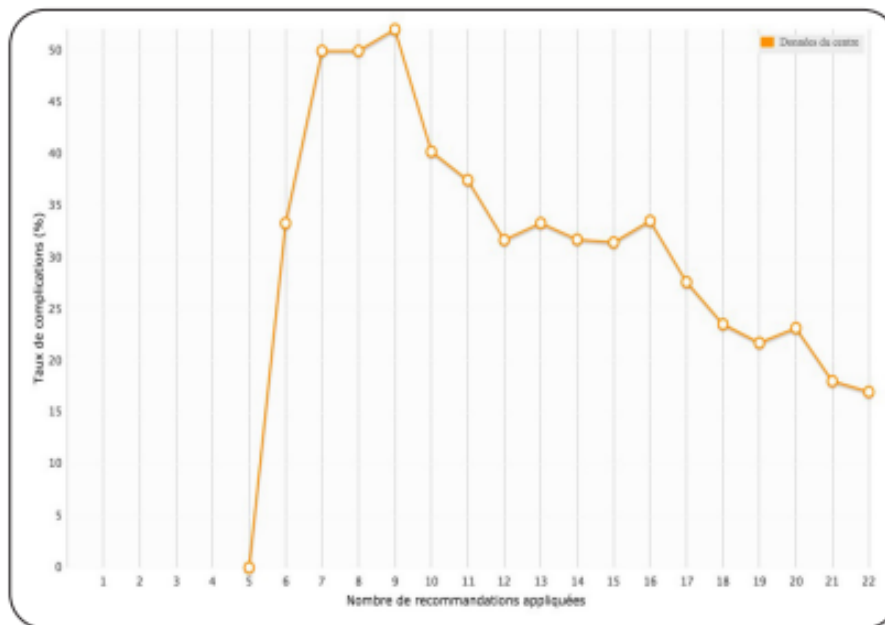


Figure 46 : Relation entre adhérence au programme RAC et incidence des complications postopératoires chez les patients de la base de données GRACE <sup>123</sup>

### III.3. Chimiothérapie

Une chimiothérapie peut être instaurée, en complément ou à la suite d'une chirurgie ou radiothérapie. On parle de **chimiothérapie adjuvante** lorsqu'elle est instaurée **après la chirurgie**, souvent au stade IIb ou III en cas de risque élevé de récurrence, pour une durée généralement comprise entre 3 et 6 mois. On parle de **chimiothérapie néoadjuvante** lorsqu'elle est débutée **avant la chirurgie**, au stade IV, lors de la présence de métastases, afin de réduire le volume tumoral et tester la sensibilité des tumeurs et métastases à la chimiothérapie. En cas de cancer métastatique non résectable, la chirurgie est rarement indiquée et le traitement repose donc sur une chimiothérapie. Les différentes molécules peuvent être administrées seules ou en association selon différents protocoles. <sup>124</sup>

- ✓ Chez les patients présentant un génotype RAS muté : <sup>125</sup>
  - Protocole **FOLFOX** : 5-FU + acide folinique + oxaliplatine
  - Protocole **FOLFOXIRI** : 5-FU + acide folinique + oxaliplatine + irinotécan
  - Protocole **XELOX** : capécitabine + oxaliplatine
    - Seuls ou en association avec le bévacizumab
  
- ✓ Chez les patients présentant un génotype RAS de type sauvage : <sup>125</sup>
  - Protocole **FOLFOX**
  - Protocole **FOLFIRI** : 5-FU + acide folinique + irinotécan
    - Associés au cetuximab OU panitumumab

### III.3.1. 5-Fluoro-uracile et XELODA (capécitabine)

Le 5-FU ou capécitabine est un des agents chimiothérapeutiques utilisés en première intention dans le traitement de l'adénocarcinome colorectal. Il peut être utilisé par voie systémique parentérale, ou en comprimés à avaler en ce qui concerne le XELODA.

En injection en monothérapie, la posologie moyenne est de 400 à 600 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV d'une heure environ, 3 à 6 jours par mois. Si associé à d'autres cytotoxiques, le schéma est de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup>, 2 à 5 jours par cycles espacés de 3 à 4 semaines. <sup>126</sup>

Par voie orale, en monothérapie, la posologie recommandée de capécitabine est de 1250 mg/m<sup>2</sup> matin et soir pendant 14 jours suivie d'une période d'arrêt de 7 jours. En cas d'association de traitements la dose recommandée est réduite à 800-1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours puis arrêt de 7 jours. <sup>127</sup>

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau dans les 30 minutes suivant le repas.

Le 5-FU est un traitement antinéoplasique de la classe des antimétabolites :

- Il est, d'une part, métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate synthétase afin de bloquer la méthylation de l'uracile en thymine, ce qui inhibe la synthèse d'ADN et freine la prolifération cellulaire.
- Il est, d'autre part, phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place des uraciles dans les ARNs, ce qui provoque des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes
  - La capécitabine est un précurseur du 5-FU <sup>126</sup>

Ce traitement peut être à l'origine de toxicité importante notamment chez les patients possédant un déficit documenté en enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). En effet, cette enzyme est responsable de la dégradation du 5-FU en métabolites biologiquement inactifs, une carence de cette enzyme peut donc entraîner une accumulation du médicament dans l'organisme à un niveau toxique. La recherche d'un déficit en DPD avant toute instauration de traitement par 5-FU est obligatoire, et le pharmacien ne peut délivrer un traitement contenant ces PA que si la mention « résultats de l'uracilémie pris en compte » figure sur la prescription. <sup>128</sup> En cas d'effets indésirables graves, le traitement est le triacétate d'uridine, un analogue de pyrimidine qui va rivaliser avec les métabolites 5-FU pour les sites de liaisons dans le corps, et ainsi contrer la toxicité.

La surveillance thérapeutique du 5-FU nécessite des dosages réguliers de la NFS et d'un dosage immunologique afin de mesurer les taux plasmatiques de la molécule et gérer la toxicité.

### III.3.2. EXOLATINE oxaliplatine

L'oxaliplatine est un traitement utilisé en en perfusion pour le CCR métastatique et le cancer du côlon au stade III après résection complète de la tumeur initiale, en association avec le 5-FU et l'acide folinique.

La dose recommandée en traitement adjuvant est de 85mg/m<sup>2</sup> par voie IV pendant 2 à 6 heures répétée toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois).

En ce qui concerne le traitement du CCR métastatique, on conseille une dose de 85mg/m<sup>2</sup> en IV de 2 à 6 heures toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La dose est toujours ajustée en fonction de la tolérance.

L'administration de l'oxaliplatine doit toujours se faire en amont de celle du 5-FU.

L'oxaliplatine est une substance active antinéoplasique appartenant à la classe de substances à base de platine, dans laquelle l'atome de platine est complexé avec le 1,2-diaminocyclohexane et un groupement oxalate.

Le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, mais on sait que les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des ponts inter- et intra-brins engendrant une interruption de la synthèse d'ADN responsable de l'activité cytotoxique et antitumorale. <sup>129</sup>

### III.3.3. CAMPTO irinotécan

L'irinotécan est un traitement utilisé en perfusion pour le CCR en association avec le 5-FU et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure et à un stade avancé de la maladie, ou en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU.

Il peut également être couplé au cétuximab pour traiter un CCR métastatique avec gène RAS de type sauvage et exprimant le facteur de croissance épidermique EGFR n'ayant pas reçu de traitement préalable.

En association avec le 5-FU, l'acide folinique et le bévacicumab, ou en association avec la capécitabine avec ou sans bévacicumab, il s'agit du traitement de première ligne chez les patients atteints de CCR métastatique.

En monothérapie, la posologie est de 350mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de 30 à 90 minutes toutes les trois semaines. En association, on recommande une posologie de 180mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de 30 à 90 minutes toutes les deux semaines, suivie d'une perfusion d'acide folinique et 5-FU.

Avant chaque administration, il est nécessaire de procéder à une réduction des doses en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés lors de l'injection précédente. En cas d'effets secondaires, la perfusion peut aussi être retardée d'une à deux semaines afin de permettre une récupération de tous les effets indésirables.

La posologie de CAMPTO et/ou 5-FU est réduite de 15 à 20% en cas de survenue de ces effets indésirables :

- Toxicité hématologique : neutropénie, thrombopénie, leucopénie de grade 4
- Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4

L'irinotécan est un dérivé héli-synthétique de la camptothécine. C'est un agent néoplasique qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I. Il est métabolisé par la carboxylestérase en un métabolite actif, le SN-38 qui s'est montré plus actif que l'irinotécan sur la topoisomérase I et plus cytotoxique sur plusieurs lignées de cellules tumorales. L'inhibition de l'ADN polymérase induit des lésions simple-brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique, qui est fonction du temps de contact avec les cellules et spécifique de la phase S. <sup>130</sup>



### III.3.4. TOMUDEX raltitrexed

Le raltitrexed est un traitement utilisé en perfusion pour freiner la progression métastatique des CCR chez tous les malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine dans cette situation.

La posologie recommandée est de 3mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV lente de 15 minutes. Ce schéma est répété toutes les trois semaines en l'absence de signe de toxicité.

En cas de manifestations toxiques à la suite d'une perfusion, la cure suivante doit être différée jusqu'à régression des signes de toxicité. La posologie suivante est diminuée ainsi selon les évènements indésirables :

- Réduction de 25% de la posologie chez les patients présentant une myélotoxicité de grade 3 (neutropénie ou thrombopénie) ou une toxicité digestive de grade 2 (diarrhée ou mucite).
- Réduction de 50% de la posologie chez les patients présentant une myélotoxicité de grade 4 ou une toxicité digestive de grade 3.

Le raltitrexed est un analogue de l'acide folique qui appartient à la famille des antimétabolites, doté d'une puissante activité inhibitrice vis-à-vis de la thymidilate-synthase. Contrairement au 5-FU qui agit de manière indirecte, le raltitrexed agit par inhibition directe et spécifique de la TS, une enzyme clé pour la synthèse de la thymidine triphosphate, nucléotide essentiel à la synthèse de l'ADN. Son inhibition engendre une fragmentation de l'ADN et la mort cellulaire. Le raltitrexed est transporté dans la cellule grâce à un transporteur de l'acide folique sous forme réduite. Une fois dans la cellule, il est subit une forte polyglutamatisation par l'enzyme FPGS. Cette polyglutamatisation du raltitrexed augmente son activité inhibitrice sur la TS et prolonge sa durée d'inhibition dans la cellule, ce qui renforce l'activité antitumorale de la molécule, et pourrait également augmenter sa toxicité par sa rétention dans les tissus sains.<sup>131</sup>

### III.3.5. Prévention et prise en charge des effets indésirables

Les médicaments de chimiothérapie, qu'ils soient administrés en perfusion ou par voie orale, sont redoutés pour leurs effets indésirables qui, malgré les nombreux progrès accomplis en termes de tolérance, peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie. La balance la plus favorable entre l'efficacité du traitement et la tolérance de ses effets indésirables par le patient sera toujours recherchée. Certains de ces effets peuvent être limités ou évités de façon non négligeable grâce à des traitements préventifs ou conseils pratiques. Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, détient là un rôle important d'écoute et de soutien des patients sous anticancéreux avec l'administration de conseils précieux pour la gestion des EI et ainsi l'amélioration de leur qualité de vie.<sup>132</sup>

Les effets secondaires fréquents lors du traitement du CCR par chimiothérapie et conseils associés :

- **Les nausées et vomissements** : très fréquents et intenses lors des chimiothérapies par perfusion, pouvant débuter quelques heures après l'injection et persister pendant plusieurs jours.

Quelques mesures peuvent être conseillées afin de limiter ce phénomène :<sup>132</sup>

<sup>133</sup>

- Boire de l'eau, une boisson gazeuse ou de l'eau citronnée, de préférence bien fraîche, et surtout en petites gorgées
- Prendre des repas légers et rapprochés, plutôt froids que chauds, aux moments où les nausées sont les moins fortes
- Eviter les aliments gras, épicés, les boissons alcoolisées, le café et le tabac
- Privilégier la position assise après un repas
- Eviter les odeurs susceptibles d'aggraver les nausées (odeurs de nourriture, friture, parfums, produits de nettoyage, fumée...)
- Manger des bonbons ou gommes à mâcher au menthol, ainsi que boire des tisanes de gingembre pourraient soulager les nausées
- Après un vomissement, se rincer la bouche avec de l'eau fraîche ou un bain de bouche et éviter les aliments solides quelques heures
- Lors de vomissements répétitifs avant et/ou après chaque cure, en parler au médecin qui pourra prescrire un traitement antiémétique

La stratégie thérapeutique mise en place dans la prévention et traitement des vomissements induits par chimiothérapie dépend de plusieurs facteurs comme <sup>134</sup>

- Le type de vomissements :
  - **Anticipés**, survenant dans les 48h précédant l'injection ou la prise du traitement, généralement liés à une forte anxiété, appréhension
  - **Aigus**, survenant au cours des 24 premières heures après l'injection ou la prise du traitement
  - **Retardés**, survenant après les 24 premières heures de l'injection ou la prise de l'anticancéreux
  - **Résistants**, survenant encore après une prophylaxie appropriée
  - **Réfractaires**, survenant à chaque cycle alors qu'une prophylaxie appropriée est déjà mise en place
- Le grade des vomissements :
  - **Grade 1** : 1 épisode de vomissements/24h avec perte d'appétit
  - **Grade 2** : 2 à 5 épisodes de vomissements/24h avec baisse des apports alimentaires sans perte de poids, déshydratation et dénutrition
  - **Grade 3** :  $\geq 6$  épisodes de vomissements/24h avec apports caloriques et hydriques insuffisants
  - **Grade 4** : vomissements induisant un risque vital
- Le niveau de risque émétisant des classes thérapeutiques des anticancéreux, utilisés seuls ou en association : molécule à risque **hautement**, **modérément**, **faiblement** ou **très faiblement** émétisante

En fonction de ces différents facteurs est discuté et adopté le schéma prophylactique antiémétisant à l'aide de ces traitements : <sup>134</sup>

- En cas de **vomissements anticipés** liées à l'anxiété, il est possible d'utiliser des **benzodiazépines** telles que le XANAX (alprazolam) ou le TRANXENE (clorazépate) afin d'agir directement sur la cause
- Pour le traitement et la prophylaxie des **chimiothérapies faiblement émétisantes**, il est possible d'utiliser les **inhibiteurs dopaminergiques**, soit le VOGALENE (métopimazine), ou le PRIMPERAN (métoclopramide)
- Afin de prévenir les **vomissements retardés**, les **antagonistes sérotoninergiques** de la classe des sétrons (ZOPHREN ondansétron, KYTRIL granisétron, NAOBAN tropisétron) sont utilisés généralement en prise unique avant la chimiothérapie avec parfois un renouvellement de la prise 12 heures après.

Ces molécules possèdent un index thérapeutique élevé mais des effets indésirables plutôt fréquents en particulier la constipation et les céphalées, et possèdent également des interactions avec certains traitements allongeant le segment QT, potentialisant alors des risques cardiaques.

- En cas de **vomissements aigus et retardés** survenant lors de traitement par des molécules modérément et hautement émétisantes, l'utilisation des **antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1** sera préférée. Le médicament de référence est l'aprépitant EMEND dont le schéma de prise est défini par une gélule de 125mg à J1 une heure avant le début de la chimiothérapie, et une gélule de 80mg à J2 et J3 le matin à la même heure. Ce traitement a démontré une efficacité, mais peut causer des effets indésirables dont un état de fatigue et des troubles dyspeptiques, et surtout interagir avec d'autres médicaments notamment la coumadine, les contraceptifs oraux, certains antiépileptiques, antibiotiques, antifongiques et antirétroviraux.
  - Des **corticoïdes** peuvent également être utilisés de part une efficacité démontrée sur les vomissements sans que le mode d'action ne soit clairement élucidé, et une potentialisation de l'effets des autres antiémétiques comme le métoclopramide ou les sétrons.
- **Les diarrhées** : très fréquentes au cours des chimiothérapies, quel que soit le traitement utilisé. Pour limiter cet EI, on peut conseiller de : <sup>132</sup>
- Manger et boire fréquemment de petites quantités d'aliments et liquides
  - Prêter garde à la déshydratation en buvant tout au long de la journée et variant les types de liquides : eau, bouillons, tisanes, sodas
  - Eviter les plats et boissons accélérant le transit intestinal (plats épicés, gras ou frits, café, thé et boissons énergisantes) et privilégier les aliments dits antidiarrhéiques (pâtes, riz, bananes, compotes de pommes, pain)
  - Eviter les aliments riches en lactose même en l'absence d'intolérance et préférer les produits laitiers fermentés (yaourts, fromages).
  - Eviter les plats à base de choux et brocolis
  - Si besoin, en parler au médecin qui prescrira des traitements anti-diarrhéiques de type lopéramide à une dose adaptée à la gêne
  - En cas d'irritation de l'anus liée aux diarrhées, conseiller un lavage au savon doux et eau tiède après chaque selle et appliquer une crème protectrice et apaisante
- **La perte d'appétit** : <sup>135</sup> lorsqu'elle se prolonge plus d'une semaine, on peut vite observer une dénutrition, s'accompagnant de perte de poids, fonte musculaire, diminution de force et fatigue. Pour prévenir la dénutrition on peut conseiller de :
- Manger les plats dont on a envie à l'heure voulue
  - Fractionner l'alimentation
  - Consommer des aliments simples contenant des protéines plusieurs fois par jour
  - Manger accompagné dans un cadre agréable
  - Maintenir une activité physique quotidienne
- **Les EI des chimiothérapies sur les cellules sanguines** : <sup>132</sup> En effet comme les médicaments de chimiothérapies agissent en inhibant la multiplication tumorale afin de lutter contre la croissance tumorale, ils peuvent également inhiber la multiplication d'autres cellules indispensables et c'est fréquemment le cas pour les cellules sanguines. C'est pourquoi avant chaque cure de

chimiothérapie il est indispensable d'effectuer une prise de sang afin de vérifier les taux plasmatiques des molécules du sang.

- On parle d'anémie lorsque le traitement ralentit la production des érythrocytes (globules rouges), qui sont chargés de transporter l'oxygène des poumons jusqu'aux organes, ce qui se traduit par un état de fatigue, un essoufflement à l'effort et une pâleur des muqueuses. Dans ce cas le médecin peut mettre en place des injections d'EPO (érythropoïétine) qui est un facteur de croissance qui stimule la production de globules rouges par la moelle osseuse.
  - On a affaire à une leucopénie lorsque le traitement inhibe la production des leucocytes (globules blancs), ceux-ci étant impliqués dans la réponse immunitaire, une carence induit un risque augmenté d'infections. Le patient doit savoir qu'en cas de fièvre, frissons, troubles digestifs importants, il vaut mieux consulter rapidement le médecin. En cas de leucopénie, des facteurs de croissance peuvent être administrés également.
  - Lorsque le traitement diminue la concentration sanguine de thrombocytes (plaquettes), on parle alors de thrombopénie. Ces cellules étant impliquées dans la coagulation sanguine, leur diminution en deçà d'un certain seuil augmente le risque de saignements et peut provoquer des ecchymoses, hématomes, voire hémorragies. Si le patient remarque l'apparition d'ecchymoses ou saignements anormaux, il est nécessaire d'en parler au médecin, qui dans des cas graves pourra pratiquer des transfusions de sang ou plaquettes.
  - On parle d'aplasie lorsque les 3 types cellulaires sont diminués simultanément
- **L'alopecie** (chute des cheveux) est l'un des EI des chimiothérapies les plus redoutés et plus difficiles à vivre pour les patients. Cette chute est due à l'effet inhibiteur des traitements sur la multiplication des bulbes pileux. Cependant, elle n'est pas présente systématiquement, le risque dépend des médicaments utilisés et la dose administrée ainsi que de la nature des cheveux. De plus cet effet est temporaire, les cheveux repousseront 6 à 8 semaines après la fin de la chimiothérapie. Lorsqu'elle survient, la chute des cheveux débute à partir de la seconde ou troisième semaine suivant la première perfusion. Elle peut être plus ou moins brutale et affecter également les cils, sourcils et poils pubiens. Pour limiter au maximum ce risque, il convient autant que possible de ne pas agresser ses cheveux en : <sup>132</sup>
- Evitant de se laver les cheveux trop fréquemment, surtout les quelques jours suivant une chimiothérapie
  - Utilisant un shampoing doux
  - Evitant les sèche-cheveux trop chauds, les brushings, teintures, balayages, permanentes
  - De plus en plus, un casque réfrigérant est utilisé au cours de la perfusion, cela permet de protéger les cellules du bulbe pileux en réduisant le diamètre des vaisseaux sanguins du cuir chevelu ce qui limite la diffusion locale du médicament
  - Afin de protéger les cils et sourcils, il est possible de placer sur les yeux un pain de glace enveloppé dans une charlotte durant la perfusion
- De la même manière, les **ongles** peuvent être affectés par la chimiothérapie, devenant cassants, striés et ondulés, pouvant aller jusqu'à la chute

- Lors de la perfusion le port de moufles et chaussettes réfrigérantes peut limiter cet effet
  - La pose de vernis au silicium permet également de renforcer les ongles
  - Il est conseillé de couper les ongles courts, utiliser des gants pour les travaux ménagers et le jardinage, appliquer des crèmes protectrices
- **Les effets indésirables cutanés** : <sup>132</sup> Les chimiothérapies peuvent engendrer l'apparition de rougeurs, plaques, dessèchement de la peau, provoquant inconfort, tiraillements et démangeaisons. Des conseils peuvent alors être prodigués :
- Eviter les savons agressifs, préférer les savons surgras
  - Se sécher en tapotant à l'aide d'une serviette en coton
  - Appliquer une crème émolliente deux fois par jour
  - Eviter l'exposition à la chaleur et les bains chauds
  - Appliquer un écran solaire total lors d'exposition solaire
  - Privilégier les vêtements amples avec des matières douces comme le coton ou la soie
- **Les mucites** : <sup>132</sup> il s'agit d'inflammation des muqueuses buccales provoquant des lésions dans la bouche, Et redoutés par les patients du fait de la douleur et difficulté pour s'alimenter qu'ils engendrent. Leur sévérité peut se voir diminuée par :
- L'utilisation de bains de bouche, de préférence sans alcool pour ne pas assécher la muqueuse
  - L'utilisation d'une bosse à dents souple et d'un dentifrice peu abrasif
  - La consommation d'aliments moelleux, riches en eau et faciles à avaler
  - Un apport hydrique suffisant, la succion de glace, pastilles à la lidocaïne
  - L'utilisation de substituts salivaires disponibles en pharmacie tels que le spray Artisial ou les comprimés Sulfarlem
  - Il est conseillé d'éviter les aliments épicés, acides, les aliments connus pour favoriser les aphtes tels que noix, gruyère, ananas, le tabac et l'alcool
- Comme avec tout traitement, il existe un risque d'**allergie**, pouvant se manifester par un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, une sensation d'oppression au niveau de la poitrine, des difficultés à respirer, des frissons, des réactions cutanées potentiellement brutales et graves telles qu'un urticaire, un prurit intense. <sup>135</sup>
- Certains traitements peuvent entraîner une **toxicité sur les nerfs** en particulier au niveau des extrémités ce qui provoque des **paresthésies** ou **neuropathies périphériques** se manifestant par des sensations d'engourdissement, de fourmillement, de ruissellement, de picotements, voire de décharges électriques. Malheureusement peu de mesures existent pour traiter ou prévenir ces troubles, le médecin peut donc décider de stopper ou modifier le traitement.
- <sup>132</sup>
- Les patients sous anticancéreux souffrent généralement d'un état prononcé de **fatigue**, majoré par la maladie elle-même, les douleurs, la perte d'appétit, l'anxiété. Une activité physique régulière et adaptée contribue à soulager cette fatigue. Une prise en charge pluridisciplinaire avec des kinésithérapeutes, diététiciens est généralement organisée. <sup>132</sup>

- Des **troubles respiratoires** peuvent survenir, pouvant alerter sur la présence d'une infection ou une réaction pulmonaire au traitement. De même des effets négatifs au niveau **cardiaque** peuvent avoir lieu, favorisés en cas de facteurs de risque comme une pathologie cardiaque déjà présente ou un âge élevé. <sup>135</sup>
- Les anticancéreux peuvent provoquer des **troubles hépatiques**, c'est pourquoi une surveillance de certaines enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, Gamma-GT) et de la bilirubine est nécessaire. Il est important de rappeler aux patients les symptômes évocateurs d'une atteinte du foie, principalement nausées, fièvre, jaunisse, ictère et douleurs abdominales, et d'alerter le médecin en cas d'apparition de tels symptômes. <sup>135</sup>
- Des répercussions sur la **vie intime et sexuelle** des patients sont courantes, avec une diminution de libido souvent renforcée par la sécheresse des muqueuses et les dysfonctions érectiles provoquées par les traitements. <sup>135</sup>

### III.3.6. Prise en compte du microbiote

Pendant le traitement par anticancéreux, le **microbiote intestinal** et les **agents antitumoraux** agissent de manière **bidirectionnelle** (figure 47). <sup>136</sup> D'une part, les agents antinéoplasiques utilisés pour traiter le CCR exercent des effets cytotoxiques sur les bactéries intestinales ce qui aggrave la dysbiose, souvent déjà présente. En effet il a été démontré que certains agents chimiothérapeutiques comme l'irinotécan ainsi que la radiothérapie pouvaient modifier la composition du microbiote intestinal, soit directement, soit en activant une réponse immunitaire. <sup>137</sup> D'autre part, il a été remarqué que le microbiote intestinal influence l'activité thérapeutique de ces agents mais également leurs effets indésirables, par le biais de mécanismes pharmacodynamiques et immunologiques. <sup>138</sup>

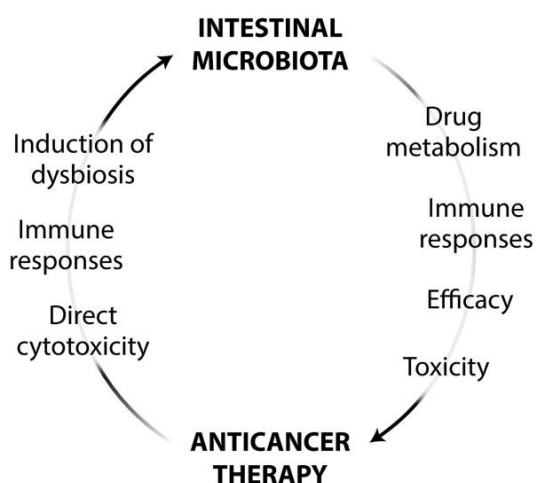


Figure 47 : Liens entre le microbiote intestinal et la thérapie anticancéreuse <sup>136</sup>

Du fait de leur abondance et leur activité métabolique, les bactéries intestinales peuvent déterminer la biodisponibilité et les effets biologiques, qu'ils soient recherchés (efficacité) ou non (toxicité) des xénobiotiques ingérés. Cela a été démontré pour plusieurs traitements du CCR dont l'irinotécan. La diarrhée réduisant la dose associée à ce médicament a été attribuée à la capacité du microbiote intestinal à réactiver la molécule localement. <sup>138</sup>

En ce qui concerne les traitements dérivés de platine, il a été démontré qu'un microbiote intestinal sain contribue à l'efficacité thérapeutique. Le microbiote est capable d'influencer la propension des oligodésoxynucléotides CpG combinés à un

anticorps monoclonal qui neutralise le récepteur de l'IL-10 afin de provoquer une réponse immunitaire innée dépendante du facteur alpha de nécrose tumorale thérapeutiquement pertinente contre les cellules malignes. Ainsi, un microbiote intestinal eubiotique est nécessaire lors du traitement par dérivés de platine pour favoriser l'infiltration tumorale par les cellules myéloïdes qui assurent les effets antinéoplasiques par la production de ROS.<sup>139</sup>

Il est donc suggéré que certaines thérapies du CCR peuvent favoriser deux types de dysbiose : la dysbiose préjudiciable qui limite l'efficacité thérapeutique ou augmente la toxicité, et la « dysbiose bénéfique » qui peut améliorer l'efficacité clinique.<sup>136</sup>

Dans ce cadre, des manipulations deviennent envisageables afin de modifier le microbiote pour améliorer l'activité ou réduire les effets indésirables des anticancéreux :<sup>136</sup>

- **L'exploitation de bactériocines**, des antibiotiques protéiques produits par des souches bactériennes peut épuiser spécifiquement des composants du microbiote intestinal à des fins thérapeutiques.<sup>140</sup> Il est également possible d'utiliser des produits chimiques spécifiques afin de limiter l'impact négatif du microbiote sur la pharmacodynamie de médicaments de chimiothérapie, comme l'utilisation de puissant inhibiteur de la bêta-glucuronidase bactérienne qui protège des effets secondaires de l'irinotécan ce qui élargit sa fenêtre thérapeutique.<sup>138</sup>
- **L'utilisation de probiotiques** a été largement testée dans les modèles animaux pour leur capacité à prévenir la tumorigenèse avec des résultats prometteurs.<sup>141</sup> Également, les probiotiques génétiquement modifiés agissant comme vecteurs d'antigènes, molécules immunostimulantes ou enzymes pour limiter la toxicité de la chimiothérapie ont montré un succès chez les modèles animaux.<sup>142</sup>

Des études récentes ont démontré l'efficacité de certains probiotiques dans l'amélioration d'effets secondaires liés aux chimiothérapies :<sup>143</sup>

- Les probiotiques *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* et *L. casei* notamment se sont révélés efficaces dans le traitement des effets indésirables gastro-intestinaux des chimiothérapies, constitués de douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation, ballonnements, distension abdominale, intolérance au lactose après plusieurs mois de prise.
- L'association des souches *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *S. thermophilus* a montré un effet bénéfique sur l'état immunitaire, nutritionnel, et la rééducation des patients lors d'une prise quotidienne pendant deux semaines.
- L'utilisation de *B. longum*, *L. lactis*, *E. faecium* et *L. brevis* CD2 sur une période de plusieurs semaines a démontré un impact positif sur les effets secondaires liés à l'inflammation, principalement les mucites.
- Les souches *S. salivarius*, *L. casei*, et l'association de *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* et *Saccharomyces boulardii* ont produit une amélioration du bien-être et des activités quotidiennes des patients pour une prise de quatre semaines.

## III.4. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments d'immunothérapie dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques qui peuvent être des récepteurs, gènes ou protéines jouant un rôle dans la cancérogenèse. Elles sont indiquées pour traiter le CCR métastatique, généralement en association avec des médicaments de chimiothérapie.

124

### **III.4.1. AVASTIN bevacizumab**

Le bevacizumab est un traitement du CCR métastatique utilisé en perfusion en association avec des médicaments de chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine.

La posologie recommandée est de soit 5 ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines, soit 7.5 ou 15 mg/kg toutes les trois semaines en perfusion IV. La première injection s'effectue par une perfusion de 90 minutes, si elle est bien tolérée la seconde passe à 60 minutes, et si celle-ci est également tolérée, les suivantes dureront 30 minutes. Le traitement est poursuivi jusqu'à la progression de la pathologie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui reconnaît et se fixe spécifiquement sur le VEGF, une protéine qui circule dans le sang et agit sur la croissance des vaisseaux sanguins. En se fixant sur le VEGF, le médicament inhibe son action et ainsi les cellules cancéreuses ne sont plus capables de développer leur propre alimentation sanguine et sont privées d'oxygène, par conséquent la croissance tumorale est ralentie. <sup>144</sup>

### **III.4.2. ERBITUX cetuxizumab**

Le cetuxizumab est un anticorps monoclonal utilisé pour traiter le CCR métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique, en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, 5-FU et oxaliplatine (protocole FOLFOX ou FOLFIRI) en première ligne, ou en monothérapie après échec du traitement en association ou intolérance à l'irinotécan.

Avant la première administration, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde une heure avant la perfusion. Cette prémédication reste recommandée avant toutes les perfusions suivantes.

La preuve du statut mutationnel RAS de type sauvage déterminée par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyses validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS est obligatoire avant l'instauration du traitement par cetuximab.

Le médicament est instauré à une posologie de 400 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle puis toutes les doses hebdomadaires suivantes sont de 250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, en perfusion IV de 5 mg/minute maximum sur une durée de 120 minutes la première fois puis 60 minutes les fois suivantes.

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1, produit dans une lignée cellulaire de mammifère par la technique de l'ADN recombinant, spécifiquement dirigé contre le récepteur EGFR, avec une affinité approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes. Le cetuximab inhibe les voies de signalisation du récepteur par liaison à celui-ci, il induit également une internalisation du récepteur,



entraînant une régulation négative, et il recrute également des cellules immunes cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR. De ce fait, le cetuximab inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules tumorales exprimant l'EGFR, il inhibe la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et provoque une réduction de la néovascularisation tumorale et des métastases. <sup>145</sup>

### III.4.3. VECTIBIX panitumumab

Le panitumumab est un anticorps monoclonal administré en perfusion, utilisé dans le traitement des patients atteints de CCR métastatique avec un statut RAS non muté, de type sauvage. Il s'agit du traitement de première ligne en association avec le protocole FOLFOX ou FOLFIRI, du traitement de seconde ligne en association avec le protocole FOLFIRI chez les patients ayant reçu au préalable un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Il peut aussi être utilisé en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

Avant l'instauration du traitement il est obligatoire de déterminer le statut RAS type sauvage par un laboratoire expérimenté qui utilise des tests validés de détection des mutations KRAS et NRAS.

La dose préconisée de panitumumab est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. Cette posologie peut être modifiée en cas d'apparition de réactions dermatologiques sévères de grade  $\geq 3$ , principal effet indésirable de cette molécule : (Table 9)

Développement de symptômes cutanés : grade $\geq 3$ <sup>1</sup>	Administration de Vectibix	Évolution	Adaptation posologique
Première apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 100 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la deuxième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 80 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la troisième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 60 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la quatrième apparition	Arrêter le traitement	-	-

<sup>1</sup> Les réactions de grade  $\geq 3$  sont définies comme les réactions sévères ou engageant le pronostic vital.

Table 9 : Adaptation posologiques du VECTIBIX en fonction de l'apparition d'effets indésirables cutanés <sup>146</sup>

Une durée de perfusion de 60 minutes est recommandée, elle pourra être diminuée à 30 minutes lors des perfusions suivantes si la première est bien tolérée. Pour les doses supérieures à 1000mg, on préconise une durée de perfusion approximative de 90 minutes. En cas de réactions liées à la perfusion, il pourra être nécessaire de réduire le débit de perfusion.

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain qui se lie à l'EGFR humain avec une grande affinité et spécificité. L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire membre d'une sous-famille de récepteurs à tyrosine

kinase de type I, qui favorise le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux comme la peau ou les follicules pileux, mais aussi fortement exprimé sur les cellules tumorales. Le panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur, ce qui a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine et du facteur de croissance endothélial vasculaire. <sup>146</sup>

#### III.4.4. ZALTRAPT aflibercept

L'aflibercept est un traitement utilisé en perfusion en association avec la chimiothérapie irinotécan/-fluorouracile/acide folinique dans le protocole FOLFIRI pour traiter le CCR métastatique résistant ou ayant progressé à la suite d'un traitement à base d'oxaliplatine.

Le protocole FOLFIRI est administré selon un cycle répété toutes les deux semaines. Ce cycle est composé d'une perfusion d'une dose de 4 mg/kg de poids corporel d'aflibercept durant une heure, suivie d'une perfusion simultanée d'irinotécan de 180 mg/m<sup>2</sup> de poids corporel pendant 90 minutes et d'acide folinique à raison de 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de deux heures, suivis d'un bolus IV de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU puis une perfusion IV de 46 heures de 400mg/m<sup>2</sup> de 5-FU.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

De nombreux évènements graves sont susceptibles de conduire à un arrêt du traitement :

- ❖ Hémorragie grave
- ❖ Perforation gastro-intestinale
- ❖ Formation d'une fistule
- ❖ HTA non contrôlée
- ❖ Insuffisance cardiaque
- ❖ Evènements thrombo-emboliques artériels et veineux de grade 4 dont embolie pulmonaire
- ❖ Syndrome néphrotique ou microangiopathie thrombotique
- ❖ Plaie dont la cicatrisation est compromise et nécessite une intervention médicale
- ❖ Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
- ❖ Réactions d'HS graves

L'apparition de certains effets indésirables peuvent amener à une réduction de posologie : (Table 10)

Report du traitement par ZALTRAP/FOLFIRI ou modification de la dose	
Neutropénie ou thrombocytopénie (voir rubriques 4.4 et 4.8)	L'administration de ZALTRAP/FOLFIRI doit être retardée jusqu'à obtention d'une numération des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ou une numération plaquettaire $\geq 75 \times 10^9/l$ .
Neutropénie fébrile ou septicémie neutropénique	<p>La dose d'irinotécan doit être réduite de 15 à 20 % dans les cycles suivants.</p> <p>En cas de récurrence, les doses de 5-FU en bolus et perfusion doivent être également réduites de 20 % dans les cycles suivants.</p> <p>En cas de récurrence après les diminutions des doses d'irinotécan et de 5-FU, on peut envisager de réduire la dose de ZALTRAP à 2 mg/kg.</p> <p>L'utilisation du facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) peut être envisagée.</p>
Réactions d'hypersensibilité légères à modérées à ZALTRAP (incluant bouffées vasomotrices, rash, urticaire et prurit) (voir rubrique 4.4)	<p>La perfusion doit être suspendue temporairement jusqu'à la résolution de la réaction. Un traitement avec des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut être utilisé si cliniquement indiqué.</p> <p>Un traitement préalable par corticostéroïdes et/ou antihistaminiques peut être envisagé pour les cycles suivants.</p>
Réactions d'hypersensibilité graves (incluant bronchospasme, dyspnée, angioedème et anaphylaxie) (voir rubriques 4.3 et 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI devrait être interrompu, et un traitement médical approprié devrait être administré.

<b>Report du traitement par ZALTRAP et modification de la dose</b>	
Hypertension (voir rubrique 4.4)	Le traitement par ZALTRAP devrait être suspendu temporairement jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée.  En cas d'hypertension récidivante médicalement significative ou sévère, malgré un traitement adapté, ZALTRAP devra être suspendu jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée, et la dose devra être réduite à 2 mg/kg pour les cycles suivants.
Protéinurie (voir rubrique 4.4)	Le traitement par ZALTRAP doit être suspendu en cas de protéinurie $\geq 2$ grammes par 24 heures et repris lorsque la protéinurie revient à $< 2$ grammes par 24 heures  En cas de récurrence, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la protéinurie soit $< 2$ grammes par 24 heures, et la dose est alors réduite à 2 mg/kg.
<b>Modification de la posologie de FOLFIRI dans le cadre d'une utilisation en association avec ZALTRAP</b>	
Stomatite grave et syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	La dose de 5-FU administrée en bolus doit être réduite et la dose de perfusion doit être réduite de 20 %.
Diarrhée grave	La dose d'irinotécan devra être réduite de 15 à 20 %.  En cas de récurrence de la diarrhée grave dans les cycles suivants, les doses de 5-FU en bolus et par perfusion devront être également réduites de 20 %.  Si la diarrhée grave persiste avec les deux diminutions de doses, le traitement par FOLFIRI devra être interrompu.  Un traitement par médicaments anti-diarrhéiques et la réhydratation peuvent être utilisés si nécessaire.

Table 10 : Adaptations posologiques du ZALTRAP en fonction de l'apparition d'évènements indésirables <sup>147</sup>

L'affibercept est une protéine de fusion recombinante constituée de fragments se liant au VEGF issus de domaines extracellulaires de récepteurs humains au VEGF 1 et 2 fusionnés au fragment Fc de l'igG1 humaine. Son mode d'action se définit par une liaison au VEGF-A avec une plus haute affinité que ses récepteurs natifs ainsi qu'aux ligands apparentés PlGF et VEGF-B. Ceci empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs et donc leur activation, inhibant ainsi la prolifération des cellules endothéliales et la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments. <sup>147</sup>

### III.4.5. STIVARGA régorafenib

Le régorafenib est un traitement indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un CCR métastatique qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF ou par anti-EGFR.

La posologie recommandée est de 160mg en une prise, soit 4 comprimés de 40mg une fois par jour pendant 3 semaines, suivie d'une semaine de pause. En cas d'oubli d'une dose, elle doit être prise le jour-même dès que le patient s'aperçoit de l'oubli, sans pour autant prendre 2 doses le même jour pour compenser. En cas de vomissements à la suite de la prise, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires. Le patient poursuit le traitement jusqu'à l'apparition d'un bénéfice ou d'une toxicité inacceptable.

Il est préférable de prendre le traitement à heure fixe après un repas léger contenant moins de 30% de lipides tel qu'une portion de céréales, un verre de lait, une tranche de pain, un verre de jus de pomme.

Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'apparition de syndrome pied-mains (SMP) ou érythrodysesthésie palmo-plantaire, ceci par paliers de 40mg jusqu'à une posologie minimale de 80mg : (Table 11)

<b>Grade de toxicité cutanée</b>	<b>Survenue</b>	<b>Modifications posologiques et mesures recommandées</b>
Grade 1	Tous les cas	Maintenir la posologie et instaurer immédiatement un traitement symptomatique.
Grade 2	1 <sup>re</sup> survenue	Réduire la dose de 40 mg (un comprimé) et instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Si aucune amélioration n'est observée malgré la réduction de la dose, interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours, jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	Aucune amélioration dans les 7 jours ou 2 <sup>e</sup> survenue	Interrompre le traitement jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	3 <sup>e</sup> survenue	Interrompre le traitement jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	4 <sup>e</sup> survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
Grade 3	1 <sup>re</sup> survenue	Instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	2 <sup>e</sup> survenue	Instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé).
	3 <sup>e</sup> survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.

Table 11 : Modifications posologiques du STIVARGA en fonction de l'apparition d'un SMP <sup>148</sup>

Ce traitement peut également être toxique pour la fonction hépatique, dans ce cas des réajustements seront également nécessaires : (Table 12)

Élévations observées du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Survenue	Modifications posologiques et mesures recommandées
≤ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (Grade 2 maximum)	Tous les cas	Poursuivre le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à ce que les transaminases reviennent à un taux < 3 fois la LSN (grade 1) ou à leur taux initial.
> 5 fois la LSN, ≤ 20 fois la LSN (Grade 3)	1 <sup>re</sup> survenue	Interrompre le traitement par Stivarga. Contrôler les transaminases chaque semaine jusqu'à ce qu'elles reviennent à un taux < 3 fois la LSN ou à leur taux initial. Reprise du traitement : si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque d'hépatotoxicité, réinstaurer le traitement par Stivarga, réduire la dose de 40 mg (un comprimé) et contrôler la fonction hépatique chaque semaine pendant au moins 4 semaines.
	Nouvelle survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 20 fois la LSN (Grade 4)	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 3 fois la LSN (Grade 2 ou plus) avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 fois la LSN	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à résorption ou retour au taux initial. <u>Exception</u> : les patients atteints d'un syndrome de Gilbert développant une élévation des transaminases doivent être pris en charge conformément aux recommandations décrites ci-dessus pour les élévations correspondantes des ALAT et/ou des ASAT.

Table 12 : Adaptations posologiques du STIVARGA en fonction de l'apparition d'une toxicité hépatique <sup>148</sup>

Le régorafénib est un agent de désactivation tumorale par une inhibition importante de multiples protéines kinases dont celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3 ; TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF), les métastases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) et l'immunité tumorale (CSFIR). Le régorafénib inhibe en particulier la protéine KIT mutée qui constitue un facteur oncogène majeur dans les tumeurs et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales. <sup>148</sup>

### III.4.6. KEYTRUDA pembrolizumab

Depuis le 2 juin 2021, une nouvelle immunothérapie est entrée dans le schéma thérapeutique du CCR. Il s'agit du pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1 utilisé en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellite élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN uniquement chez les patients non résécables d'emblée. <sup>149</sup>

Le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être confirmé par un test validé avant l'instauration du traitement.

La dose recommandée est de 200mg toutes les 3 semaines ou 400mg toutes les 6 semaines administrée en perfusion IV de 30 minutes. Lorsque le pembrolizumab est utilisé en association avec un médicament de chimiothérapie, il doit être administré en premier. Le traitement sera maintenu jusqu'à progression de la maladie ou apparition de toxicité inacceptable. <sup>150</sup>

Des réactions atypiques telles qu'une augmentation transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur peuvent survenir. En cas d'apparition d'effets indésirables graves, le traitement sera suspendu ou arrêté (table 13) <sup>150</sup> :

Table 13 : Modifications du traitement par KEYTRUDA en fonction de l'apparition d'effets indésirables <sup>150</sup>

<b>Effets indésirables d'origine immunologique</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Modification de traitement</b>
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grades 3 ou 4, ou Grade 2 récurrent	Arrêt définitif
Colite	Grades 2 ou 3	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Néphrite	Grade 2 avec créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade ≥ 3 avec créatinine > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
Endocrinopathies	Insuffisance surrénalienne et hypophysite de Grade 2	Suspension du traitement jusqu'au contrôle par traitement hormonal substitutif
	Insuffisance surrénalienne ou hypophysite symptomatique de Grades 3 ou 4	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Diabète de type I associé à une hyperglycémie de Grade ≥ 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associé à une acidocétose  Hyperthyroïdie de Grade ≥ 3	Pour les patients présentant des endocrinopathies de Grade 3 ou Grade 4 qui se sont améliorées jusqu'au Grade 2 ou inférieur et sont contrôlées par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté

Effets indésirables d'origine immunologique	Sévérité	Modification de traitement
		définitivement.
	Hypothyroïdie	L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.
<b>Hépatite</b>  <b>NOTE :</b> pour les patients atteints d'un CCR traités par <b> pembrolizumab en association à l'axitinib </b> présentant des augmentations des enzymes hépatiques, voir les recommandations de posologie à la suite de ce tableau.	Grade 2 avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
	En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT ≥ 50 % pendant ≥ 1 semaine	Arrêt définitif
Réactions cutanées	Grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspectés	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade 4 ou SSJ ou NET confirmés	Arrêt définitif
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Selon la sévérité et le type de réaction (Grade 2 ou Grade 3)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Myocardite de Grades 3 ou 4 Encéphalite de Grades 3 ou 4 Syndrome de Guillain-Barré de Grades 3 ou 4	Arrêt définitif
	Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Réactions liées à la perfusion	Grades 3 ou 4	Arrêt définitif

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant au récepteur PD-1, qui est un régulateur négatif de l'activité des LcT, donc impliqué dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules. Le pembrolizumab potentialise les réponses des cellules T et tumorales en levant le point de contrôle des cellules par blocage de la liaison de PD-1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et dans les cellules tumorales. Cela permet au système immunitaire d'attaquer les cellules tumorales. <sup>150</sup>

### III.4.7. Effets indésirables

Certains effets indésirables sont communs à ceux observés dans les médicaments de chimiothérapie, notamment : <sup>135</sup>



- Des nausées, vomissements et diarrhées
- Une perte d'appétit
- Des modifications de la Numération Formule Sanguine
- Des chutes de cheveux et poils
- Des troubles cutanés et syndromes « main-pied »
- Des lésions de la bouche
- Une fatigue
- Des troubles respiratoires et cardiaques, hépatiques
- Des réactions d'hypersensibilité
- Des répercussions sur la vie intime

Les thérapies ciblées peuvent également provoquer d'autres effets secondaires spécifiques : <sup>135</sup>

- **La constipation** : induite par le bevacizumab ou parfois par les médicaments antiémétiques utilisés pour soulager les vomissements. On peut conseiller de :
  - Boire au moins 2 litres d'eau par jour
  - Privilégier une alimentation riche en fibres à base de fruits, légumes, céréales, pain complet
  - Faire de l'exercice de façon adaptée et régulière
  - Pratiquer de doux massages du ventre
  - Se présenter à la selle à heure régulière, en surélevant les jambes
- **La thrombose** : Les thérapies ciblées et principalement le bevacizumab peuvent entraîner la formation de caillots sanguins dans les veines au niveau des jambes, pouvant dans les cas graves se détacher et migrer jusqu'aux poumons, produisant une embolie pulmonaire. Afin de réduire ce risque il est conseillé de :
  - Cesser le tabac
  - Eviter les stations assises prolongées, marcher, effectuer des exercices au niveau des jambes
  - Passer tous les jours un jet d'eau fraîche sur les jambes
  - Porter des bas de contention
  - Si besoin le médecin prescrira un traitement préventif à base d'anticoagulants
- **Les risques hémorragiques** : il s'agit d'un des effets les plus fréquents et pouvant être le plus grave du bevacizumab. Il est important de consulter le médecin en cas d'apparition d'épistaxis (saignements de nez) ou hémoptysies (crachats sanguinolents)
- **Les affections oculaires** : Il peut s'agir de kératite (inflammation de la cornée) caractérisée par des larmoiements, une sensibilité à la lumière, une vision trouble et des douleurs, ou de conjonctivite (inflammation de la muqueuse oculaire) caractérisée par des écoulements purulents, sensations de brûlure et rougeurs.
- **Les risque d'ostéonécrose de la mâchoire** : essentiellement avec le bevacizumab, ainsi toute affection au niveau dentaire doit amener à consulter.
- **Le retard de cicatrisation** : également provoqué par le bevacizumab

- **L'hypertension artérielle** : Il peut être important pour le patient de prendre régulièrement ses mesures à l'aide d'un tensiomètre.
- **Des troubles rénaux** peuvent survenir lors du traitement par bevacizumab. C'est pourquoi il est nécessaire de surveiller le bon fonctionnement des reins avant et pendant le traitement par des analyses sanguines et urinaires afin de mesurer le taux de créatinine sanguin, la protéinurie, la clairance. Il faudra impérativement stopper le traitement en cas d'apparition d'œdèmes associés à la présence de protéine dans les urines.
  - Pour diminuer cette toxicité rénale, une hyperhydratation peut être proposée par la perfusion d'une solution physiologique en quantité abondante et par la prise orale de beaucoup d'eau, ce qui aura pour effet de diluer le médicament et diminuer sa toxicité tout en conservant son efficacité.

## III.5. Radiothérapie

### III.5.1. Principe

La radiothérapie est essentiellement utilisée pour traiter les tumeurs localisées au niveau du rectum, notamment dans le cancer du rectum localement avancé, particulièrement difficile à traiter en raison de son emplacement dans le bassin et de la proximité des organes génito-urinaires. La stratégie thérapeutique mondialement reconnue pour le traitement du LARC comprend une **chimio-radiothérapie néoadjuvante** ou une **radiothérapie seule suivie d'une excision mésorectale**.<sup>151</sup> La radiothérapie néoadjuvante a pour but de diminuer la taille de la tumeur, faciliter l'intervention qui va suivre et minimiser le risque de récurrence. Des médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés de façon concomitante de manière à rendre les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayons et d'augmenter l'efficacité de la thérapie, on parle de traitements radio sensibilisants.<sup>152</sup>

On distingue trois types de radiothérapie :<sup>153</sup>

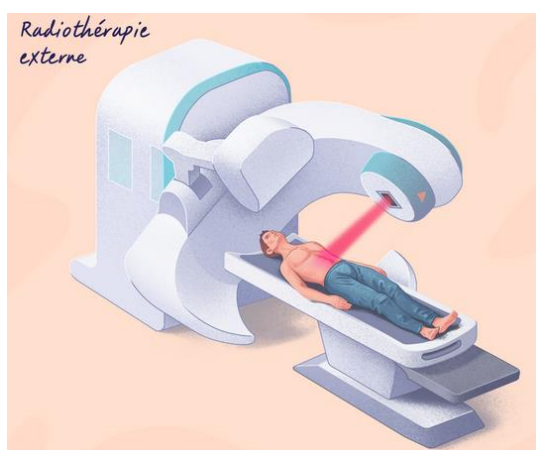


Figure 48 : Schéma du principe de radiothérapie externe<sup>153</sup>

#### **La radiothérapie externe :**

Les rayons sont émis par une machine nommée accélérateur linéaire de particules, située près du patient et dirigée vers la région du corps à traiter. Les rayons traversent la peau.

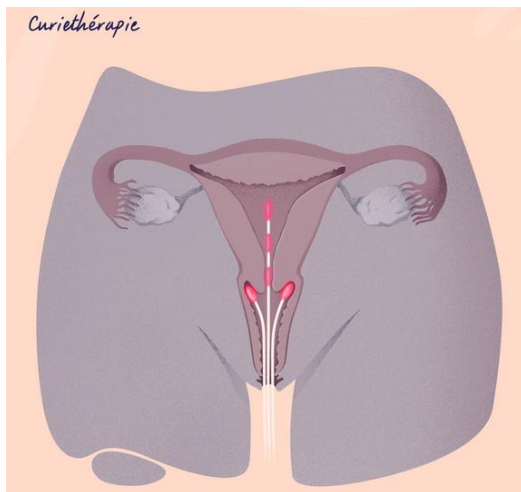


Figure 49 : Schéma du principe de la curiethérapie <sup>153</sup>

### La curiethérapie :

Des sources radioactives sont mises en contact directement avec la zone à traiter à l'intérieur du corps pour épargner les tissus environnants. C'est un traitement très utilisé dans les cancers localisés tels que le cancer du rectum.

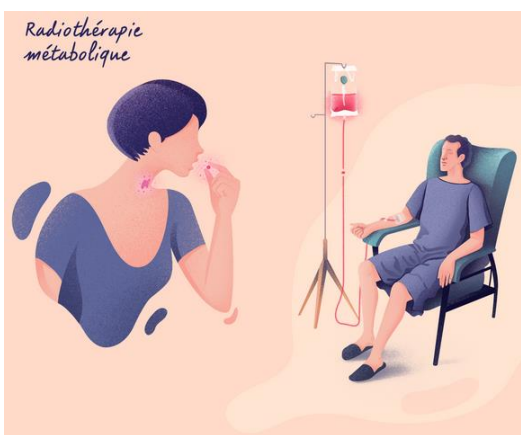


Figure 50 : Schéma du principe de radiothérapie métabolique <sup>153</sup>

### La radiothérapie métabolique :

Ici les sources radioactives sont administrées par voie orale ou injection IV, celles-ci se fixent ensuite sur les cellules cancéreuses afin de les détruire.

Dans la majorité des cas, la **radiothérapie externe conformationnelle en 3D** est utilisée. Cette technique permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume de la zone à traiter et le volume sur lequel seront dirigés les rayons. Elle s'appuie sur des images en 3D de la zone à traiter et des organes avoisinants obtenues à l'aide de scanner pouvant être complété par IRM ou TEP. Des logiciels simulent ensuite virtuellement en 3D la forme des faisceaux qui vont irradier et la distribution des doses afin de s'adapter au mieux à la zone à traiter.

Les rayonnements abîment les cellules essentiellement au niveau de leur ADN, qui se situe dans le noyau des cellules. Cela empêche les cellules de se multiplier et provoque la mort cellulaire à terme.

Les rayonnements les plus couramment utilisés sont les rayons X, photons et électrons, dans 90% des cas. Plus rarement on peut utiliser les protons. <sup>154</sup>

Le traitement par radiothérapie est constitué de plusieurs étapes : <sup>155</sup>

- 1) **Le repérage (ou simulation)** : L'oncologue radiothérapeute repère précisément la cible sur laquelle seront dirigés les rayons et les organes alentours à protéger, à l'aide d'un scanner. Un marquage sera effectué au niveau de la zone à traiter. Ce repérage peut prendre plusieurs séances, le patient prendra toujours exactement la même position que celle définie lors de la première séance
- 2) **La dosimétrie** : L'oncologue va alors déterminer les types de rayons à utiliser, la dimension des faisceaux et leur orientation dans le but d'irradier la tumeur tout en protégeant au maximum les organes autour. La répartition de la dose d'irradiation est optimisée au mieux en concertation avec le physicien médical

et le dosimétriste. La présence du patient n'est pas nécessaire durant cette étape.

- 3) Le traitement : Le patient est installé sur la table de traitement par le manipulateur, dans la position déterminée lors de la phase de repérage, avec des accessoires d'immobilisation. Avant le début de séance, des images peuvent être réalisées pour vérifier le bon positionnement. Des petits capteurs peuvent être mis en place sur la peau pour mesurer la dose réellement délivrée lors de la première séance. Pendant la séance, le patient reste seul dans la pièce mais garde un lien continu avec les manipulateurs grâce à un interphone et une caméra vidéo. À tout moment, le traitement peut être interrompu et les manipulateurs peuvent intervenir si besoin. Une séance dure généralement une quinzaine de minutes. Le temps d'irradiation lui-même ne dure que quelques minutes, l'appareil tourne autour du patient sans le toucher. L'irradiation est invisible et indolore. Le nombre de séances peut varier d'un patient à l'autre mais en général, lorsque la radiothérapie est seule ou associée à la chimiothérapie, elle est effectuée 5 jours par semaine pendant 5 semaines. À l'issue d'une séance, le patient ne devient pas radioactif, et aucune précaution n'est à prendre vis-à-vis de son entourage.
- 4) Le suivi : Durant tout le traitement des consultations sont programmées avec l'oncologue radiothérapeute, de même qu'à la suite du traitement sur un ou plusieurs mois, afin de s'assurer que le traitement se déroule dans les meilleures conditions et détecter au plus vite les éventuels effets indésirables.

La radiothérapie permet une nette réduction du risque de récurrence, une meilleure survie et une augmentation des chances de réponse pathologique complète après l'ensemble des traitements. Cependant, de nombreux mécanismes biologiques peuvent conduire à une **radiorésistance**. Celle-ci est variable d'un patient à l'autre et d'une tumeur à l'autre, elle peut être la résultante d'altérations dans la tumeur ou dans le microenvironnement environnant, telles que la réparation de l'ADN, les voies de signalisation de la croissance, l'angiogenèse.<sup>151</sup>

Ainsi pour limiter cet obstacle, de nombreuses études ont permis d'identifier différents **biomarqueurs tissulaires** capables de **prédire la réponse tumorale** à la radiothérapie néoadjuvante :<sup>156</sup>

❖ Les biomarqueurs protéiques des cellules cancéreuses :

- **STAB1** : protéine associée à la matrice nucléaire située sur le chromosome 3p23 humain. D'après les études de Menge<sup>157</sup>, il a été démontré que les niveaux de STAB1 étaient significativement plus élevés dans le tissu tumoral par rapport au tissu sain rectal, ceci diminuant la radiosensibilité des lignées cellulaires. Le fait de supprimer ces protéines peut conduire à une amélioration de la radiosensibilité.
- **XRCC2** : protéine nucléaire située sur le chromosome 7q36.1 responsable de la réparation de l'ADN et de la stabilité chromosomique. Quand les cellules ont une déficience en cette protéine, il y a apparition d'une instabilité chromosomique et d'une sensibilité accrue des cellules aux rayonnements ionisants. L'étude de Qin<sup>158</sup> a confirmé cela en démontrant que les cellules cancéreuses dans lesquelles l'expression de XRCC2 a été réduite devenaient plus sensibles aux rayonnements ionisants.
- **hPEBP4** : D'après l'étude de QIN<sup>159</sup>, les tumeurs ayant une expression plus élevée de cette protéine semblaient être plus résistantes aux rayons, en effet après inhibition de hPEB4 par un inhibiteur chimique, il en a résulté une radiosensibilité accrue dans les cellules cancéreuses.

- **PITPNC1** : Le chercheur Tan<sup>160</sup> a mis en évidence une expression significativement plus élevée de cette protéine dans les tissus cancéreux rectaux radiorésistants.
- **FOXK 1 et 2** : protéines impliquées dans les processus de prolifération, différenciation cellulaire, métabolisme, autophagie et réparation de l'ADN. L'étude de Zhang<sup>161</sup> a montré que l'expression de ces protéines était plus élevée chez les patients qui n'ont pas obtenu de réponse pathologique complète par rapport à ceux ayant éradiqué la pathologie.
- **FGF8** : polypeptide responsable de régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules. Lors de ses recherches, Harpain<sup>162</sup> a découvert de faibles niveaux d'expression de ces protéines chez les patients répondeurs complets à la néo thérapie adjuvante.
- **FGFR4** : récepteur transmembranaire de la tyrosine kinase. Il a été identifié que les patients présentant une forte réponse à la radiothérapie ont une expression plus faible du récepteur.<sup>163</sup>
- **FAK** : protéine cytoplasmique responsable de la régulation et de la signalisation cellulaire et de la survie des cellules cancéreuses. D'après une étude, les niveaux d'expression de FAK étaient significativement plus faibles chez les non-répondeurs par rapport aux patients avec une bonne réponse au traitement.<sup>164</sup>
- **PAF15** : petite protéine principalement retrouvée dans les mitochondries et le noyau cellulaire. Selon l'étude de Yan<sup>165</sup>, la radiosensibilité pourrait être augmentée par l'inhibition de PAF15 qui est capable de favoriser la prolifération cellulaire et réduire les dommages causés à l'ADN par l'irradiation.
- **GOLPH3** : protéine oncogénique. Les recherches de Zhu<sup>166</sup> ont montré qu'une faible expression de la protéine était corrélée à une meilleure réponse à la radiothérapie.
- **Beclin-1** : protéine d'autophagie. Zaanan<sup>167</sup> a découvert que les patients ayant une expression élevée de celle-ci étaient moins susceptibles d'atteindre une réponse complète au traitement suite à une radiothérapie.
- **PLK1** : facteur non négligeable dans la survie des cellules cancéreuses. Il a été montré que plus son expression est faible moins la réponse aux traitements est bonne chez les patients recevant une radiothérapie néoadjuvante.<sup>168</sup>
- **VNN1** : ectoenzyme exprimé par les entérocytes. Chai a noté une association entre une mauvaise réponse à la radiothérapie et la surexpression de cette enzyme.<sup>169</sup>
- **RAD51** : protéine de réparation de l'ADN qui joue un rôle important dans le maintien d'un cycle cellulaire normal. Les recherches de Tennstedt<sup>170</sup> ont montré que la surexpression de RAD51 augmentait la résistance tumorale à la radiothérapie.

❖ Les marqueurs génétiques :

- **KRAS** : proto-oncogène situé sur le chromosome 12p12.1. Il devient oncogène à la suite de mutations ponctuelles aux codons 12 et 13 et parfois au codon 61. Ces mutations sont retrouvées dans un cas de CCR sur deux globalement. D'une manière générale, les différentes études arrivent à la conclusion que la résistance des tumeurs à la radiothérapie varie beaucoup en fonction du codon muté.<sup>171</sup>
- Lors d'une étude menée par Gantt<sup>172</sup>, il a été découvert qu'une dizaine de gènes étaient régulés à la hausse chez les patients non répondeurs à la radiothérapie dont **APOA1 et 2, AHSG, DBH** etc.

- Dans l'étude de Sun<sup>173</sup>, il a été remarqué que chez les patients répondeurs à la thérapie, l'expression des gènes DCN et COL15A1 était plus élevée, cependant ITGB1, NOTCH3 et SPARC étaient quant à eux surexprimés chez les patients non répondeurs. Les auteurs ont également établi que les gènes **DCN, ITGB1, NOTCH3 et SPARC** étaient, en plus d'être associés à la **réponse tumorale** à la radiothérapie, également associés à la **survie sans maladie**, ce qui a formé un **score de risque** basé sur l'expression de ces quatre gènes.
- La surexpression des gènes **17HSD2 et HMGCS2** a été associée à une mauvaise réponse après un traitement de chimio radiothérapie. <sup>174</sup>
- ❖ Les micro-ARN :
  - D'après l'étude de Lopes-Ramos<sup>175</sup>, la surexpression de **miR-21-5, miR-1246 et miR-1290** a été observée chez les patients répondeurs au traitement.
  - Lors des recherches de Carames<sup>176</sup>, il a été remarqué que la surexpression de **miR-21** était significativement associée à une réponse pathologique complète, alors que celle de **miR-31** était corrélée à de mauvais résultats dans la réponse pathologique à la thérapie.
  - L'équipe d'Angelo a constaté que **miR-194** était surexprimé de manière significative chez les répondeurs à la radiothérapie. <sup>177</sup>
  - Celle de Baek a récemment trouvé une corrélation positive entre une bonne réponse à la radiothérapie et la régulation positive de **miR-199a/b-3p, miR-199b-5p et miR-199a-5p**. <sup>178</sup>
- ❖ Les marqueurs immunologiques sanguins :
  - Une étude de Caputo<sup>179</sup> a montré qu'une valeur élevée du rapport **Neutrophiles/Lymphocytes** était significativement corrélée à une mauvaise réponse des tumeurs.

Ainsi de nombreux biomarqueurs ont été déterminés et bien d'autres sont actuellement analysés afin de limiter la radiorésistance et affiner les indications de la radiothérapie néoadjuvante.

### III.5.2. Effets indésirables

En irradiant la zone où est située une tumeur, il est difficile d'éviter totalement d'irradier et altérer les cellules saines des tissus avoisinants. C'est ce qui est à l'origine des possibles effets indésirables. Ils sont variables en fonction de la zone traitée, la dose de rayons utilisée, la technique, l'association à d'autres traitements, la sensibilité et état général du patient. <sup>155</sup>

Deux types d'effets secondaires peuvent se produire :

- ✓ Les effets indésirables immédiats, aigus ou précoces, qui se produisent pendant le traitement ou dans les semaines suivantes. Ils sont généralement temporaires.
  - ✓ Les effets indésirables tardifs ou complications, qui peuvent apparaître jusque plusieurs mois après la fin du traitement et peuvent être durables.
- Les effets indésirables immédiats : <sup>155</sup>
    - **Un érythème cutané** : Une rougeur de peau semblable à un coup de soleil associée à une sensation de brûlure peut apparaître souvent à partir de la quatrième semaine de traitement. Généralement située dans le pli interfessier, la rougeur disparaît lentement en laissant place à une

pigmentation brunâtre durant quelques semaines pour ensuite revenir à un aspect normal.

Pour limiter ce phénomène on peut conseiller de :

- Utiliser un savon surgras
- Se sécher la peau en tamponnant sans frotter
- Porter des sous-vêtements larges en coton et éviter les frottements au niveau de la zone irradiée
- Appliquer de la crème hydratante entre les séances mais jamais juste avant la séance de radiothérapie
- Eviter les douches et bains trop chauds
- Eviter l'exposition solaire en particulier durant la première année suivant le traitement

- **La fatigue** : Elle peut être importante, physique et/ou morale et doit être prise au sérieux. Elle dépend de la tolérance du patient au traitement et a ses effets secondaires mais peut aussi être accentuée par l'appréhension des examens, les déplacements fréquents, l'attente lors des rendez-vous.

- Il faut en parler à l'équipe soignante afin de trouver des solutions personnalisées au cas du patient, toutefois il est toujours conseillé d'exercer une activité physique adaptée, régulière et modérée pour lutter contre l'état de fatigue

- **Des troubles intestinaux** : Il peut s'agir de diarrhées, de crampes, d'envies pressantes d'aller à la selle, de douleurs intestinales. Il est important de contacter le médecin en cas de survenue de diarrhées importantes plus d'une journée, accompagnées de fièvre ou vomissements.

Pour limiter ces désagréments, il est nécessaire de :

- Boire beaucoup pour éviter le risque de déshydratation, des liquides tels que de l'eau, du thé, du bouillon de légumes, des boissons gazeuses à températures ambiante
- Privilégier une alimentation pauvre en fibres constituée de riz, pâtes, pommes vapeur, bananes bien mûres, carottes
- Eviter l'alcool, café, fruits, crudités, pain complet, laitages

- **Des troubles spécifiques de la région traitée** : tels que cystite, rectite, anite, vaginite, sténose du rectum qui pourra nécessiter une dilatation manuelle ou endoscopique afin d'éviter une occlusion intestinale)

- Les effets indésirables tardifs : devenus rares grâce aux progrès de la radiothérapie <sup>155</sup>

- **Le risque de troubles intestinaux** : La radiothérapie peut générer une perte de souplesse des tissus et une perte musculaire ce qui engendre une baisse de tonus du sphincter anal. Cela peut créer des troubles fonctionnels anorectaux se traduisant par une augmentation de fréquence des selles, une difficulté à retarder la défécation.

- **L'inflammation de l'intestin grêle** : on l'appelle aussi grêle radique. Cela peut entraîner des diarrhées, ou une malabsorption et occlusion intestinale par blocage des selles et gazs. Cette complication est très rare mais peut engendrer une hospitalisation pour procéder à une aspiration des sécrétions digestives par un tuyau introduit au niveau nasal et instaurer une alimentation par perfusion.

- **Les troubles d'ordre sexuel** : La radiothérapie peut fragiliser les muqueuses pelviennes et engendrer une sécheresse vaginale chez les

femmes ou des problèmes érectiles chez l'homme. Une ménopause prématurée peut également avoir lieu.



## IV. LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

Parmi les nouvelles missions attribuées aux pharmaciens d'officine dans l'avenant 21 de la Convention Nationale pharmaceutique paru au Journal Officiel du 30 septembre 2020, on retrouve **l'accompagnement des patients adultes sous anticancéreux par voie orale.** <sup>180</sup>

Ceci a pour but de :

- ✓ Rendre le patient **autonome et acteur** de son traitement
- ✓ **Limiter la perte de repères** de ces patients
- ✓ **Inform**er les patients et obtenir leur **adhésion** au traitement
- ✓ **Aider** le patient dans la gestion de ses traitements
- ✓ Favoriser le **suivi**, le **bon usage** et l'**observance** des médicaments
- ✓ Prévenir et favoriser la **gestion des effets indésirables**
- ✓ Assurer une **prise en soins coordonnée** du patient

En effet, d'une part, la pathologie cancéreuse est une maladie difficile à gérer que ce soit sur le plan physique ou émotionnel, c'est une maladie qui peut durer, avec des risques de rechutes tout au long du traitement. D'autre part, les traitements bien qu'ils soient innovants, ne sont pas exempts de lourds effets indésirables ayant un impact sur la qualité de vie du patient. C'est pourquoi il est important d'accompagner et soutenir le patient le plus possible, d'une manière pluridisciplinaire, mobilisant les équipes hospitalières ainsi que les équipes de ville dont fait partie le pharmacien d'officine.

Le dispositif s'adresse aussi bien aux patients en initiation de traitement qu'à ceux qui sont déjà sous traitement. Lors d'une initiation de traitements, il convient d'avoir des entretiens rapprochés, une période trop longue entre les deux risquerait de limiter l'impact de l'accompagnement.

Dès lors que le patient accepte d'effectuer les entretiens pharmaceutiques avec son pharmacien, un formulaire d'adhésion au programme est complété et signé par le patient et le pharmacien. (Annexe 1)

Les entretiens pharmaceutiques sont envisagés de la manière suivante :

- La première année :
  - L'**analyse** au préalable des **interactions** de la thérapie du patient avec l'ensemble de ses traitements par le pharmacien
  - **Un entretien initial** :
    - Recueil des informations générales sur le patient
    - Evaluation du ressenti du patient par rapport à son traitement
    - Présentation du schéma et règles de prise du traitement au patient
      - Annexes 2 et 3 : Supports pour les entretiens initiaux réalisés chez les patients sous capécitabine et régorafénib
  - **Deux entretiens thématiques** au minimum :
    - Un entretien « vie quotidienne et effets secondaires »
      - Annexe 4 : Support pour les entretiens sur l'impact des traitements sur la qualité de vie du patient
    - Un entretien « observance »
      - Annexe 5 : Support pour l'entretien « observance »
- La deuxième année :
  - Des entretiens portant sur l'impact des effets secondaires sur la vie quotidienne et sur l'observance

Chaque année, un document de synthèse est réalisé, mis à jour au fur et à mesure des entretiens, afin de permettre une vision d'ensemble de la situation du patient au regard de l'accompagnement. (Annexe 6)

## CONCLUSION

Le CCR est aujourd'hui le troisième cancer le plus fréquent, et le deuxième le plus mortel à l'échelle mondiale.

Son développement est souvent multifactoriel, et peut être causé par des mutations génétiques et héréditaires, faire suite à des pathologies chroniques comme les MICI, dépendre de facteurs individuels non corrigibles comme le vieillissement, être lié à l'hygiène de vie et certaines habitudes alimentaires ou encore provenir d'une dysbiose au niveau du microbiote intestinal causée par diverses étiologies.

Son dépistage précoce est un enjeu de santé publique, et a récemment été amélioré par l'intégration des pharmaciens d'officine dans le circuit de remise du kit de dépistage. Le pharmacien joue donc un rôle important dans le dépistage, mais également dans la prévention du CCR, de par sa proximité, la connaissance globale de sa patientèle, la relation de confiance établie avec ses patients, lui permettant de détecter les personnes présentant des facteurs de risque ou souffrant de pathologies à risque et leur prodiguer des conseils sur les habitudes de vie ou alimentaires, éventuellement leur proposer des probiotiques.

Au niveau de la prise en charge, les recherches se sont multipliées et les protocoles thérapeutiques ont rapidement évolué. Le traitement de première ligne est le traitement chirurgical, dont les méthodes se sont améliorées et modernisées au fil du temps afin d'obtenir le meilleur résultat avec le minimum de risques. En complément, des protocoles de chimiothérapie et thérapies ciblées ont été instaurés, avant ou après la chirurgie ou radiothérapie afin de réduire le volume tumoral et le risque de récurrence. Parmi ces traitements, une grande avancée a été l'apparition de médicaments anticancéreux par voie orale délivrables en pharmacie d'officine. Là encore le pharmacien obtient une place importante dans le parcours de soins du patient atteint du CCR. En effet, le pharmacien participe à l'éducation thérapeutique des patients, en les aidant dans la compréhension des traitements, dans la gestion des effets indésirables, en évaluant l'observance, en leur apportant écoute, conseils et soutien, notamment par le biais de la mise en place d'entretiens pharmaceutiques.

On assiste donc à une évolution constante dans la prise en charge du CCR, permettant une amélioration de la qualité de vie des patients traités, ainsi qu'une réduction progressive du taux d'incidence et de mortalité de cette pathologie. De nombreuses recherches et études cliniques sont toujours en cours et bien d'autres nouvelles thérapeutiques pourraient voir le jour. Ces dernières années des études ont souligné l'impact de la dysbiose du microbiote intestinal dans la cancérogénèse du CCR mais également dans l'efficacité des traitements de chimiothérapie. Il est aujourd'hui possible d'effectuer la transplantation de microbiote fécal, c'est-à-dire introduire chez le patient une flore bactérienne saine prélevée dans les selles d'un donneur sain. Cette technique est devenue le traitement le plus efficace pour traiter les infections récidivantes par la bactérie *Clostridium difficile*, et actuellement ce traitement est en cours d'évaluation pour d'autres pathologies digestives comme les MICI ou le syndrome du côlon irritable. Cette technique innovante ne pourrait-elle pas devenir dans les prochaines années un traitement préventif du CCR en permettant de rétablir une flore bactérienne saine ? Cette nouvelle méthode thérapeutique ne pourrait-elle pas, à l'avenir, faire partie des protocoles de prise en charge du CCR en potentialisant l'efficacité des chimiothérapies ? Il y a encore beaucoup d'espoir dans la prévention et les traitements du CCR.



# ANNEXES

## Annexe 1 : Formulaire d'adhésion aux EP <sup>180</sup>



### Traitement par anticancéreux par voie orale DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

#### **Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale.  
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

**OUI**, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

**NON**, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale

#### Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom : .....
- Date de naissance : .....
- N° d'immatriculation : .....
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) : .....
- Adresse : .....

#### Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie : .....
- Adresse : .....
- N° d'identification Assurance Maladie : .....
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement<sup>1</sup> : .....

<sup>1</sup> En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

OUI

NON

Nom du médecin traitant : .....

Nom du médecin prescripteur si différent : .....

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien  (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

La mise en œuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné. Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

## Annexe 2 : Support pour l'entretien initial des patients sous capécitabine <sup>180</sup>



### PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ENTRETIEN INITIAL



#### Objectifs de l'entretien :

- Recueillir les informations générales sur le patient.
- Connaître son ressenti par rapport à son traitement.
- Lui présenter le schéma et les règles de prise.

DATE DE L'ENTRETIEN

NOM/PRÉNOM DU PHARMACIEN

Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.

Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...

NOM

PRÉNOM

ÂGE

POIDS/TAILLE (IMC)

N° DE SÉCURITÉ SOCIALE

RÉGIME D'AFFILIATION

ADRESSE

NOM DU OU DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ORAUX PRESCRITS

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AU LONG COURS





**AUTRES MÉDICAMENTS/PRODUITS CONSOMMÉS PAR LE PATIENT**

---

---

---

**HABITUDES DE VIE (ALIMENTATION, ALCOL, TABAC, ACTIVITÉ PHYSIQUE, SPORT DE CONTACT, ACTIVITÉ MANUELLE, DÉPLACEMENT, VOYAGE...)**

---

---

---

---

**ALLERGIES ET INTOLÉRANCES**

**IDENTIFICATION DES SITUATIONS NÉCESSITANT ASSISTANCE (DIFFICULTÉS MOTRICES, COGNITIVES, SENSORIELLES, SOCIALES)**

---

---

---

**COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT ET DU SERVICE D'ONCOLOGIE**

---

---

**INFORMATION REÇUE CONCERNANT L'OFFRE DE SOIN : SUPPORTS ÉVENTUELS, DISPOSITIF D'ANNONCE DE LA MALADIE, ÉCHANGES AVEC UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ, RÉSEAU RÉGIONAL OU TERRITORIAL DE CANCÉROLOGIE, ÉTABLISSEMENT RÉALISANT LES SOINS...**

---

---

---

---







## APPROPRIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX ORAL ET OBSERVANCE

COMMENT PERCEVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?  
(CONNAISSANCE DU TRAITEMENT, COMPRÉHENSION...)?

.....

.....

.....

QUEL EST VOTRE RESENTI PAR RAPPORT À SA VOIE D'ADMINISTRATION (CERTAINS PATIENTS SE SENTENT ISOLÉS VOIRE MÊME ABANDONNÉS CAR L'ENCADREMENT N'EST PAS LE MÊME QUE DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE)?

.....

.....

.....

VOTRE MÉDECIN TRAITANT EST-IL INFORMÉ QUE VOUS ÊTES SOUS  
ANTICANCÉREUX ORAL ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE (L'EFFICACITÉ  
DU TRAITEMENT DÉPEND EN GRANDE PARTIE DE LA CAPACITÉ DU  
PATIENT À BIEN LE SUIVRE)?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE DE CES  
TRAITEMENTS ?

OUI  NON

Le pharmacien doit rappeler au patient que **l'automédication n'est pas recommandée** du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que **l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire** avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le pharmacien informe également le patient sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance, etc.) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté.



### BON À SAVOIR

Consultez la fiche INCa correspondant à l'anticancéreux oral, quand elle existe  
[Cliquez ici pour en savoir plus](#)





## MODALITÉS D'ADMINISTRATION

**Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.**

### ➤ Le schéma thérapeutique

Il est dépendant de chaque traitement et de chaque patient. **Le pharmacien remettra au patient un plan de posologie** avec si nécessaire l'indication des différents cycles, les moments de prise, les arrêts de traitements. **Il contactera le service d'oncologie** (prescripteur) pour obtenir des précisions sur le/les traitements et les schémas thérapeutiques.

Une surveillance attentive est recommandée pour tous les patients pendant le premier cycle de traitement. La posologie de XELODA® dépend de la surface corporelle. Elle est calculée à partir de la taille et du poids. La dose usuelle pour les adultes est de 1250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle deux fois par jour (matin et soir), il existe une dose réduite initiale de 1000 mg/m<sup>2</sup>. Généralement, les comprimés de XELODA® sont pris pendant 14 jours suivis d'une période d'arrêt de traitement de 7 jours (sans prise de comprimés). Cette période de 21 jours correspond à un cycle de traitement. En association avec d'autres médicaments, la dose usuelle pour les adultes peut être inférieure à 1250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, et il se peut que le patient ait à prendre les comprimés pendant une durée différente (par exemple, tous les jours sans période d'arrêt de traitement).

### ➤ Les règles de prise et de conservation

Rappeler qu'il est important de **ne pas ouvrir les gélules, de ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés et de toujours se laver les mains** après avoir touché ces médicaments. **Il faut conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants.** De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine.**

Les comprimés doivent être pris matin et soir tel que prescrit par le médecin.  
Les comprimés doivent être pris dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas (petit déjeuner et dîner) et avalés entiers avec de l'eau. Il ne faut pas écraser ou couper les comprimés.  
Il est important de prendre tous les médicaments qui sont prescrits par le médecin.

### ➤ La conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage des médicaments

La conduite à tenir en cas d'oubli est **dépendante de chaque molécule.**

Si le patient a pris plus de XELODA® qu'il aurait dû, il faut contacter le médecin dès que possible avant de prendre la prochaine dose.

Si le patient a pris beaucoup plus de capécitabine qu'il aurait dû, il pourrait ressentir les effets indésirables suivants : nausée ou sensation d'être malade, diarrhée, inflammation ou ulcération des intestins et de la bouche, douleur et saignement au niveau des intestins et de l'estomac, dépression de la moelle osseuse (diminution de certains types de cellules sanguines). S'il ressent un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à son médecin.

En cas d'oubli, il ne faut pas prendre la dose oubliée. Ne pas prendre de double dose pour compenser la dose oubliée. Au contraire, il faut continuer à suivre le schéma de traitement habituel et contacter le médecin.





**Avant de conclure cet entretien**, il est important de rappeler au patient que les traitements anticancéreux oraux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et qu'il est important de contacter son pharmacien ou son médecin dès leur survenue.

**Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables** doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'auto-surveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.

## MODALITÉS D'ADMINISTRATION

CONNAISSEZ-VOUS LE SCHÉMA DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS LES RÈGLES DE PRISE DE VOTRE MÉDICAMENT ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'OUBLI ?

OUI  NON

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ?

OUI  NON

SI OUI, LESQUELLES ?


**ENREGISTRER**  
Pensez à enregistrer le formulaire  
dans le dossier de votre patient,  
sur votre ordinateur

## Annexe 3 : Support pour l'entretien initial des patients sous régorafenib <sup>180</sup>

l'Assurance  
Maladie  
Agir ensemble, protéger chacun

### PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ENTRETIEN INITIAL





**Objectifs de l'entretien :**

- › Recueillir les informations générales sur le patient.
- › Connaître son ressenti par rapport à son traitement.
- › Lui présenter le schéma et les règles de prise.

**DATE DE L'ENTRETIEN**

**NOM/PRÉNOM DU PHARMACIEN**

Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.

Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...

**NOM**

**PRÉNOM**

**ÂGE**  **POIDS/TAILLE (IMC)**

**N° DE SÉCURITÉ SOCIALE**

**RÉGIME D'AFFILIATION**

**ADRESSE**

**NOM DU OU DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ORAUX PRESCRITS**

**AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AU LONG COURS**

»»»



**AUTRES MÉDICAMENTS/PRODUITS CONSOMMÉS PAR LE PATIENT**

---

---

---

**HABITUDES DE VIE (ALIMENTATION, ALCOOL, TABAC, ACTIVITÉ PHYSIQUE, SPORT DE CONTACT, ACTIVITÉ MANUELLE, DÉPLACEMENT, VOYAGE...)**

---

---

---

**ALLERGIES ET INTOLÉRANCES**

**IDENTIFICATION DES SITUATIONS NÉCESSITANT ASSISTANCE (DIFFICULTÉS MOTRICES, COGNITIVES, SENSORIELLES, SOCIALES)**

---

---

---

**COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT ET DU SERVICE D'ONCOLOGIE**

---

---

**INFORMATION REÇUE CONCERNANT L'OFFRE DE SOIN : SUPPORTS ÉVENTUELS, DISPOSITIF D'ANNONCE DE LA MALADIE, ÉCHANGES AVEC UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ, RÉSEAU RÉGIONAL OU TERRITORIAL DE CANCÉROLOGIE, ÉTABLISSEMENT RÉALISANT LES SOINS...**

---

---

---

---





## APPROPRIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX ORAL ET OBSERVANCE

COMMENT PERCEVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?  
(CONNAISSANCE DU TRAITEMENT, COMPRÉHENSION...)?

.....

.....

.....

QUEL EST VOTRE RESENTI PAR RAPPORT À SA VOIE D'ADMINISTRATION (CERTAINS PATIENTS SE SENTENT ISOLÉS VOIRE MÊME ABANDONNÉS CAR L'ENCADREMENT N'EST PAS LE MÊME QUE DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE) ?

.....

.....

.....

VOTRE MÉDECIN TRAITANT EST-IL INFORMÉ QUE VOUS ÊTES SOUS  
ANTICANCÉREUX ORAL ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE (L'EFFICACITÉ  
DU TRAITEMENT DÉPEND EN GRANDE PARTIE DE LA CAPACITÉ DU  
PATIENT À BIEN LE SUIVRE) ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE DE CES  
TRAITEMENTS ?

OUI  NON

Le pharmacien doit rappeler au patient que **l'automédication n'est pas recommandée** du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que **l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire** avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le pharmacien informe également le patient sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance, etc.) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté.



### BON À SAVOIR

Consultez la fiche INCa correspondant  
à l'anticancéreux oral, quand elle existe  
[Cliquez ici pour en savoir plus](#)



## Annexe 4 : Support pour l'entretien sur l'impact du traitement sur la qualité de vie du patient <sup>180</sup>



### PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ENTRETIEN « VIE QUOTIDIENNE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES »



#### Objectifs de l'entretien :

- Évoquer avec le patient l'impact de ses traitements sur sa vie quotidienne (changement d'habitudes, impact sur son quotidien, problèmes rencontrés...).
- Aider le patient dans la gestion des éventuels effets indésirables rencontrés par voie orale.

## VIE QUOTIDIENNE

Il est important de rappeler au patient que **toute variation importante de poids doit être signalée** car elle peut nécessiter d'adapter la dose de chimiothérapie.

Il convient d'évoquer avec le patient les problèmes qu'il peut rencontrer au quotidien :

- **Isolement vis-à-vis du monde médical** lié à la prise de traitement ambulatoire par rapport à un traitement anticancéreux administré à l'hôpital,
- **Soutien psychologique,**
- **Conseils en cas de voyage** (contre-indication de certains vaccins...).

Le patient peut être également mis en relation avec les services d'un réseau de santé proche de son domicile pour assurer la continuité des soins entre l'hôpital et la ville, si nécessaire.

**Les règles générales liées aux traitements anticancéreux oraux** doivent également être rappelées :

- Boire 2 litres d'eau par jour au moins,
- Ne pas s'exposer au soleil,
- Limiter sa consommation d'alcool,
- Ne jamais prendre de médicaments / produits d'automédication sans consulter son médecin ou demander l'avis de son pharmacien,
- Faire attention aux interactions avec l'alimentation.

**Ces règles doivent cependant être adaptées à chaque patient** en lien avec ses **comorbidités** (concernant le volume hydrique quotidien notamment en cas de cancer du sein) et en lien avec son **traitement anticancéreux** et les **EI associés**.

Les traitements anticancéreux oraux sont des **traitements lourds** et il est important de rappeler aux patients certaines règles importantes notamment :

#### ➤ Les effets sur la conduite

La capécitabine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La capécitabine peut provoquer des sensations de vertige, de fatigue et des nausées.

#### ➤ Les effets tératogènes

##### Fécondité

Il n'existe pas de donnée concernant l'impact de capécitabine sur la fécondité. Les études pivotales de capécitabine ont inclus des femmes en âge de procréer et des hommes sous réserve qu'ils aient accepté d'utiliser une méthode de contraception afin d'éviter toute grossesse pendant la durée de l'étude et pendant une durée appropriée après la fin de l'étude.





Des effets sur la fécondité ont été observés dans les études menées chez l'animal.

#### **Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme**

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement par la capécitabine. En cas de grossesse survenue au cours d'un traitement par la capécitabine, les risques potentiels pour le fœtus doivent être expliqués. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.

#### **Grossesse**

Il n'existe pas d'étude de la capécitabine chez la femme enceinte ; toutefois on peut supposer que la capécitabine administrée chez la femme enceinte pourrait entraîner des effets délétères chez le fœtus. Lors d'études de la toxicité au cours de la reproduction chez l'animal, l'administration de ce médicament a provoqué une mortalité embryonnaire et des effets tératogènes. Ces effets observés sont attendus pour les dérivés de la fluoropyrimidine. Ce médicament est contre-indiqué au cours de la grossesse.

#### **Allaitement**

Le passage de la capécitabine dans le lait maternel n'est pas connu. Des quantités importantes de capécitabine et de ses métabolites ont été retrouvées dans le lait de souris allaitantes. L'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par la capécitabine.

#### **➤ La douleur**

La douleur est très souvent présente durant la maladie. Des outils d'évaluation de la douleur ont été élaborés pour permettre au patient **d'expliquer et de quantifier sa douleur**. Il est prouvé scientifiquement que l'on peut, la plupart du temps, l'évaluer de façon assez précise avec des outils spécifiques. Il existe plusieurs types d'outils d'évaluation de la douleur : questionnaires, schémas à compléter, règles, etc. Chaque outil a un objectif précis : évaluer l'intensité de la douleur, aider à trouver des mots pour la décrire, localiser la douleur, évaluer ses conséquences sur le quotidien.



**Pour approfondir le sujet :**

<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Douleur-et-cancer>

**La prescription initiale de dérivés morphiniques** génère fréquemment de l'anxiété et des questions souvent basées sur des fausses informations. Aussi, il est important de dédramatiser leur présence et expliquer au patient leur intérêt.

Il est tout aussi nécessaire **d'insister sur le plan de prise** de ces médicaments. En effet il prévoit généralement une alternance de produits à LP (dose de fond) et d'autres à LI (interdoses qui viennent renforcer l'effet anti douleur durant les pics de douleur).

Enfin, **la prise en charge de la constipation**, effet secondaire très fréquent, est primordiale.







## EFFETS INDÉSIRABLES

L'INCa a publié une collection de recommandations et de fiches médicaments sur la prévention, le suivi et la gestion des effets indésirables de certains médicaments anticancéreux. Elles sont destinées aux professionnels de premier recours (médecins généralistes, pharmaciens d'officine...) et sont disponibles en suivant le lien suivant :

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

**En l'absence de fiches médicaments INCa, il est nécessaire de se référer au RCP d'AMM des médicaments** afin d'identifier les EI mais également les éventuelles préconisations en cas d'apparition d'un EI.

En cas de survenue d'effets indésirables, il est nécessaire de **réaliser une déclaration auprès du Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV)** de compétence géographique. Il est important de rappeler au patient qu'il doit signaler au pharmacien ainsi qu'à son médecin la survenue d'effets indésirables. Le risque de survenue d'effets indésirables augmente le risque de non adhésion au traitement. Il est donc **nécessaire de sensibiliser le patient à ces effets** et le cas échéant de l'orienter vers son médecin.



**Les patients peuvent déclarer** eux-mêmes cet effet indésirable via la plateforme ci-dessous :  
<https://signalement.social-sante.gouv.fr>

La survenue d'effets indésirables doit donner lieu à un échange avec le prescripteur hospitalier ou le médecin traitant, afin de les informer et d'orienter le patient pour prise en soins, notamment lorsqu'elle nécessite la prise associée de médicaments (ex. antiacides, laxatifs, antiémétiques, anti-douleur...).



### BON À SAVOIR

**Pour connaître en détail la liste des effets indésirables par molécule**, ci-dessous, les liens pour accéder aux RCP et aux notices détaillant les effets indésirables.  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148213/ann\\_148219\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148213/ann_148219_fr.pdf)





## EFFETS INDÉSIRABLES

CONNAISSEZ-VOUS LES RÈGLES GÉNÉRALES À METTRE EN PLACE EN CAS DE PRISE D'ANTICANCÉREUX ORAL (À ADAPTER EN FONCTION DES COMORBIDITÉS) ?  A  PA  NA

RESSENTEZ-VOUS DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À VOTRE TRAITEMENT ?  OUI  NON

SI OUI, LESQUELLES ?

CONNAISSEZ-VOUS LES MODALITÉS SPÉCIFIQUES LIÉES À VOTRE TRAITEMENT À METTRE EN PLACE ?  A  PA  NA

COMMENT VIVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?

AVEZ-VOUS DES RENDEZ-VOUS TRÈS RÉGULIERS AVEC LES SERVICES HOSPITALIERS ? (LE PATIENT A-T-IL LE SENTIMENT D'ÊTRE ÉLOIGNÉ DU MONDE MÉDICAL DU FAIT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION DE SON TRAITEMENT ?)  OUI  NON

RESSENTEZ-VOUS LE BESOIN D'AVOIR UNE AIDE EXTÉRIEURE ? (PSYCHOLOGIQUE, AIDE AU QUOTIDIEN...) ?  OUI  NON

A Acquis  PA Partiellement acquis  NA Non acquis

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ?  OUI  NON

SI OUI, LESQUELLES ?



### ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur



## PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE OBSERVANCE



### OBSERVANCE DU PATIENT



#### Objectifs de l'entretien :

- › Évaluer l'adhésion et l'observance du traitement.
- › Sensibiliser le patient à l'importance d'avoir une bonne observance au traitement anticancéreux par voie orale.

L'observance du patient à ce type de traitement est particulièrement importante.

Pour apprécier cette observance, le questionnaire de GIRERD constitue un support adapté. Il est reproduit dans la fiche de suivi mise à votre disposition.

Le questionnaire de GIRERD est habituellement utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il est composé de questions simples, auxquelles le patient répond par oui ou par non. Il existe sous forme de 4 à 8 questions.

Le questionnaire proposé ici comporte 6 questions. Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée comme suit :

- Bonne observance : score = 6
- Faible observance : score = 4 ou 5
- Non observance : score  $\leq$  3

Par ailleurs, les éléments mis en évidence lors des entretiens précédents notamment la survenue d'effets indésirables, l'isolement et le ressenti du patient peuvent permettre au pharmacien d'apprécier au mieux l'observance et d'apporter au patient les conseils adaptés.





## OBSERVANCE DU PATIENT

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT ?

A  PA  NA

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)\* :

• CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?

OUI  NON

• DEPUIS LA DERNIÈRE CONSULTATION AVEZ-VOUS ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENT ?

OUI  NON

• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT AVEC RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE ?

OUI  NON

• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT ?

OUI  NON

• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSIION QUE VOTRE TRAITEMENT VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN ?

OUI  NON

• PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE COMPRIMÉS À PRENDRE ?

OUI  NON

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S)  = 6  4 ou 5  ≤ 3

LE PATIENT CONNAIT-IL LES RISQUES EN CAS D'OUBLI ?

A  PA  NA

LE PATIENT SAIT-IL QUOI FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

OUI  NON

SI OUI, LESQUELLES ?

.....  
.....  
.....

A  Acquis PA  Partiellement acquis NA  Non acquis

\* Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient :  
bonne observance = 6 – Faible observance = 4 à 5 – Non observance ≤ 3.



### ENREGISTRER

Pen­sez à en­re­g­is­trer le for­mu­laire dans le dos­sier de votre pa­tient, sur votre or­di­na­teur



## ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE CONCLUSIONS



### SYNTHÈSE DES CONCLUSIONS DU PATIENT

L'accompagnement mis en œuvre doit être **adapté à chaque patient** en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis.

Le pharmacien doit, lors des entretiens suivants, procéder au **recueil des éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien** (modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé, survenue d'effets indésirables...)

	ENTRETIEN INITIAL	ENTRETIEN « VIE QUOTIDIENNE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES »	ENTRETIEN « OBSERVANCE »
PETITE SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE APPROXIMATIVE			
APPRÉCIATION DU PHARMACIEN SUR LE NIVEAU D'INFORMATION DU PATIENT			
PRÉVOIR LA PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
PRÉVOIR L'ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
PRÉVOIR UNE PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>



**ENREGISTRER**  
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur



## BIBLIOGRAPHIE

- (1) *Cancer colorectal : des kits de dépistage bientôt délivrés en officine - Communications - Ordre National des Pharmaciens.* <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Cancer-colorectal-des-kits-de-depistage-bientot-delivres-en-officine> (accessed 2022-07-21).
- (2) *Anticancéreux oraux : l'accompagnement pharmaceutique – ONCORIF.* <https://www.oncorif.fr/professionnels/accompagnement-pharmaceutique/> (accessed 2022-07-21).
- (3) *Le côlon - Cancer du côlon.* <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Le-colon> (accessed 2022-06-16).
- (4) *Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ?* <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule> (accessed 2022-06-23).
- (5) *Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ?* <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation> (accessed 2022-06-23).
- (6) *Types et stades des cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ?* <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers> (accessed 2022-06-23).
- (7) *Polypes du côlon et du rectum : définition et causes.* <https://www.ameli.fr/cote-d-opale/assure/sante/themes/polypes-colon-rectum/definition-facteurs-risque> (accessed 2022-06-23).
- (8) *Cancer du colon rectum.* <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum> (accessed 2022-06-23).
- (9) *Définition classification TNM.* <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM> (accessed 2022-06-27).
- (10) Ald\_30\_\_guide\_ccr\_web.Pdf.
- (11) Issa, I. A.; Noureddine, M. Colorectal Cancer Screening: An Updated Review of the Available Options. *WJG* **2017**, *23* (28), 5086. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5086>.
- (12) Hadjipetrou, A.; Anyfantakis, D.; Galanakis, C. G.; Kastanakis, M.; Kastanakis, S. Colorectal Cancer, Screening and Primary Care: A Mini Literature Review. *WJG* **2017**, *23* (33), 6049–6058. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6049>.
- (13) Narula, N.; Ulic, D.; Al-Dabbagh, R.; Ibrahim, A.; Mansour, M.; Balion, C.; Marshall, J. K. Fecal Occult Blood Testing as a Diagnostic Test in Symptomatic Patients Is Not Useful: A Retrospective Chart Review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* **2014**, *28* (8), 421–426. <https://doi.org/10.1155/2014/189652>.
- (14) Kaur, K.; Adamski, J. J. *Fecal Occult Blood Test*, StatPearls Publishing, 2021.
- (15) Mankaney, G.; Sutton, R. A.; Burke, C. A. Colorectal Cancer Screening: Choosing the Right Test. *CCJM* **2019**, *86* (6), 385–392. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.17125>.
- (16) *Le dépistage du cancer colorectal en pratique - Dépistage du cancer colorectal.* <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-colorectal/Le-depistage-en-pratique> (accessed 2022-07-21).
- (17) Wu, Z.; Li, Y.; Zhang, Y.; Hu, H.; Wu, T.; Liu, S.; Chen, W.; Xie, S.; Lu, Z. Colorectal Cancer Screening Methods and Molecular Markers for Early Detection.

- Technol Cancer Res Treat* **2020**, *19*, 153303382098042. <https://doi.org/10.1177/1533033820980426>.
- (18) Liang, Q.; Chiu, J.; Chen, Y.; Huang, Y.; Higashimori, A.; Fang, J.; Brim, H.; Ashktorab, H.; Ng, S. C.; Ng, S. S. M.; Zheng, S.; Chan, F. K. L.; Sung, J. J. Y.; Yu, J. Fecal Bacteria Act as Novel Biomarkers for Noninvasive Diagnosis of Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research* **2017**, *23* (8), 2061–2070. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1599>.
- (19) Hur, K.; Toiyama, Y.; Okugawa, Y.; Ide, S.; Imaoka, H.; Boland, C. R.; Goel, A. Circulating MicroRNA-203 Predicts Prognosis and Metastasis in Human Colorectal Cancer. *Gut* **2017**, *66* (4), 654–665. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308737>.
- (20) Huang, G.; Zhu, H.; Shi, Y.; Wu, W.; Cai, H.; Chen, X. Cir-ITCH Plays an Inhibitory Role in Colorectal Cancer by Regulating the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *PLoS ONE* **2015**, *10* (6), e0131225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131225>.
- (21) Khanbabaei, H.; Ebrahimi, S.; García-Rodríguez, J. L.; Ghasemi, Z.; Pourghadamyari, H.; Mohammadi, M.; Kristensen, L. S. Non-Coding RNAs and Epithelial Mesenchymal Transition in Cancer: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *J Exp Clin Cancer Res* **2022**, *41* (1), 278. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02488-x>.
- (22) Zhou, Q.; Ju, L.-L.; Ji, X.; Cao, Y.-L.; Shao, J.-G.; Chen, L. Plasma CircRNAs as Biomarkers in Cancer. *CMAR* **2021**, *Volume 13*, 7325–7337. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S330228>.
- (23) Geijtenbeek, T. B. H.; Torensma, R.; van Vliet, S. J.; van Duijnhoven, G. C. F.; Adema, G. J.; van Kooyk, Y.; Figdor, C. G. Identification of DC-SIGN, a Novel Dendritic Cell-Specific ICAM-3 Receptor That Supports Primary Immune Responses. *Cell* **2000**, *100* (5), 575–585. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80693-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80693-5).
- (24) Jelski, W.; Zalewski, B.; Chrostek, L.; Szmitkowski, M. The Activity of Class I, II, III, and IV Alcohol Dehydrogenase Isoenzymes and Aldehyde Dehydrogenase in Colorectal Cancer. *Dig Dis Sci* **2004**, *49* (6), 977–981. <https://doi.org/10.1023/b:ddas.0000034557.23322.e0>.
- (25) Hammami, A.; Elloumi, H.; Bouali, R.; Elloumi, H. Les normes de pratique clinique pour une coloscopie de qualité Clinical practice standards for colonoscopy. *LA TUNISIE MEDICALE* **2021**, *99*, 9.
- (26) Inc, D. *Portfolio de medicalstocks: Images, vecteurs, vidéos, musiques*. Depositphotos. <https://fr.depositphotos.com/portfolio-24038376.html?content=vector> (accessed 2022-10-05).
- (27) *Comment se déroule une coloscopie ?* <https://www.ameli.fr/cote-d-opale/assure/sante/examen/exploration/deroulement-coloscopie> (accessed 2022-06-28).
- (28) Coron, E. Classifications des polypes coliques : comment s'y retrouver ? 8.
- (29) Obaro, A. E.; Burling, D. N.; Plumb, A. A. Colon Cancer Screening with CT Colonography: Logistics, Cost-Effectiveness, Efficiency and Progress. *BJR* **2018**, *91* (1090), 20180307. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180307>.
- (30) Yelouassi, E. *Sigmoïdoscopie flexible : Déroulement et Avantages*. Information hospitalière : Lexique et actualité du milieu médical. <https://www.informationhospitaliere.com/sigmoidoscopie-flexible-deroulement-et-avantages> (accessed 2022-07-19).
- (31) Pignon, F. *La vidéo-capsule endoscopique*. <https://www.imad-nantes.org/la-video-capsule-endoscopique> (accessed 2022-10-05).
- (32) Shamsan, Z. A. Spectrum Sharing between Wireless Medical Capsule Endoscopy and LTE System. *Alexandria Engineering Journal* **2022**, *61* (12), 10283–10305. <https://doi.org/10.1016/j.aej.2022.03.072>.



- (33) *videocapsule endoscopie gastro cochin paris*. sitewebcochin. <https://www.gastrocochin.com/videocapsule-endoscopique> (accessed 2022-10-05).
- (34) Han, Y. M.; Im, J. P. Colon Capsule Endoscopy: Where Are We and Where Are We Going. 5.
- (35) *Colon capsule endoscopy for bowel cancer | Cancer Research UK*. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bowel-cancer/getting-diagnosed/tests/colon-capsule-endoscopy> (accessed 2022-07-21).
- (36) *Cancers du côlon: comment est établi le diagnostic? - Cancer du côlon*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Le-diagnostic> (accessed 2022-07-28).
- (37) Daca Alvarez, M.; Quintana, I.; Terradas, M.; Mur, P.; Balaguer, F.; Valle, L. The Inherited and Familial Component of Early-Onset Colorectal Cancer. *Cells* **2021**, *10* (3), 710. <https://doi.org/10.3390/cells10030710>.
- (38) Yurgelun, M. B.; Hampel, H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* **2018**, No. 38, 101–109. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_208341](https://doi.org/10.1200/EDBK_208341).
- (39) Shaikh, T.; Handorf, E. A.; Meyer, J. E.; Hall, M. J.; Esnaola, N. F. Mismatch Repair Deficiency Testing in Patients With Colorectal Cancer and Nonadherence to Testing Guidelines in Young Adults. *JAMA Oncol* **2018**, *4* (2), e173580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3580>.
- (40) Kastrinos, F.; Allen, J. I.; Stockwell, D. H.; Stoffel, E. M.; Cook, E. F.; Mutinga, M. L.; Balmaña, J.; Syngal, S. Development and Validation of a Colon Cancer Risk Assessment Tool for Patients Undergoing Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* **2009**, *104* (6), 1508–1518. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.135>.
- (41) Kastrinos, F.; Uno, H.; Ukaegbu, C.; Alvero, C.; McFarland, A.; Yurgelun, M. B.; Kulke, M. H.; Schrag, D.; Meyerhardt, J. A.; Fuchs, C. S.; Mayer, R. J.; Ng, K.; Steyerberg, E. W.; Syngal, S. Development and Validation of the PREMM<sub>5</sub> Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *JCO* **2017**, *35* (19), 2165–2172. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.6120>.
- (42) Järvinen, H. J.; Aarnio, M.; Mustonen, H.; Aktan–Collan, K.; Aaltonen, L. A.; Peltomäki, P.; Chapelle, A. D. L.; Mecklin, J. Controlled 15-Year Trial on Screening for Colorectal Cancer in Families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* **2000**, *118* (5), 829–834. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70168-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70168-5).
- (43) Carr, S.; Kasi, A. Familial Adenomatous Polyposis. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2022.
- (44) Biondi, A.; Basile, F.; Vacante, M. Familial Adenomatous Polyposis and Changes in the Gut Microbiota: New Insights into Colorectal Cancer Carcinogenesis. *WJGO* **2021**, *13* (6), 495–508. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i6.495>.
- (45) Liang, S.; Mao, Y.; Liao, M.; Xu, Y.; Chen, Y.; Huang, X.; Wei, C.; Wu, C.; Wang, Q.; Pan, X.; Tang, W. Gut Microbiome Associated with APC Gene Mutation in Patients with Intestinal Adenomatous Polyps. *Int. J. Biol. Sci.* **2020**, *16* (1), 135–146. <https://doi.org/10.7150/ijbs.37399>.
- (46) Pleguezuelos-Manzano, C.; Puschhof, J.; Rosendahl Huber, A.; van Hoeck, A.; Wood, H. M.; Nomburg, J.; Gurjao, C.; Manders, F.; Dalmaso, G.; Stege, P. B.; Paganelli, F. L.; Geurts, M. H.; Beumer, J.; Mizutani, T.; Miao, Y.; van der Linden, R.; van der Elst, S.; Genomics England Research Consortium; Ambrose, J. C.; Arumugam, P.; Baple, E. L.; Bleda, M.; Boardman-Pretty, F.; Boissiere, J. M.; Boustred, C. R.; Brittain, H.; Caulfield, M. J.; Chan, G. C.; Craig, C. E. H.; Daugherty, L. C.; de Burca, A.; Devereau, A.; Elgar, G.; Foulger, R. E.; Fowler, T.; Furió-Tarí, P.; Hackett, J. M.; Halai, D.; Hamblin, A.; Henderson, S.; Holman, J. E.; Hubbard, T. J. P.; Ibáñez, K.; Jackson, R.; Jones, L. J.; Kasperaviciute, D.;

- Kayikci, M.; Lahnstein, L.; Lawson, L.; Leigh, S. E. A.; Leong, I. U. S.; Lopez, F. J.; Maleady-Crowe, F.; Mason, J.; McDonagh, E. M.; Moutsianas, L.; Mueller, M.; Murugaesu, N.; Need, A. C.; Odhams, C. A.; Patch, C.; Perez-Gil, D.; Polychronopoulos, D.; Pullinger, J.; Rahim, T.; Rendon, A.; Riesgo-Ferreiro, P.; Rogers, T.; Ryten, M.; Savage, K.; Sawant, K.; Scott, R. H.; Siddiq, A.; Sieghart, A.; Smedley, D.; Smith, K. R.; Sosinsky, A.; Spooner, W.; Stevens, H. E.; Stuckey, A.; Sultana, R.; Thomas, E. R. A.; Thompson, S. R.; Tregidgo, C.; Tucci, A.; Walsh, E.; Watters, S. A.; Welland, M. J.; Williams, E.; Witkowska, K.; Wood, S. M.; Zarowiecki, M.; Garcia, K. C.; Top, J.; Willems, R. J. L.; Giannakis, M.; Bonnet, R.; Quirke, P.; Meyerson, M.; Cuppen, E.; van Boxtel, R.; Clevers, H. Mutational Signature in Colorectal Cancer Caused by Genotoxic Pks+ E. Coli. *Nature* **2020**, *580* (7802), 269–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2080-8>.
- (47) Dejea, C. M.; Fathi, P.; Craig, J. M.; Boleij, A.; Taddese, R.; Geis, A. L.; Wu, X.; DeStefano Shields, C. E.; Hechenbleikner, E. M.; Huso, D. L.; Anders, R. A.; Giardiello, F. M.; Wick, E. C.; Wang, H.; Wu, S.; Pardoll, D. M.; Housseau, F.; Sears, C. L. Patients with Familial Adenomatous Polyposis Harbor Colonic Biofilms Containing Tumorigenic Bacteria. *Science* **2018**, *359* (6375), 592–597. <https://doi.org/10.1126/science.aah3648>.
- (48) Ulger Toprak, N.; Yagci, A.; Gulluoglu, B. M.; Akin, M. L.; Demirkalem, P.; Celenk, T.; Soyletir, G. A Possible Role of Bacteroides Fragilis Enterotoxin in the Aetiology of Colorectal Cancer. *Clinical Microbiology and Infection* **2006**, *12* (8), 782–786. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x>.
- (49) Kostic, A. D.; Chun, E.; Robertson, L.; Glickman, J. N.; Gallini, C. A.; Michaud, M.; Clancy, T. E.; Chung, D. C.; Lochhead, P.; Hold, G. L.; El-Omar, E. M.; Brenner, D.; Fuchs, C. S.; Meyerson, M.; Garrett, W. S. Fusobacterium Nucleatum Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host & Microbe* **2013**, *14* (2), 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>.
- (50) Chung, L.; Thiele Orberg, E.; Geis, A. L.; Chan, J. L.; Fu, K.; DeStefano Shields, C. E.; Dejea, C. M.; Fathi, P.; Chen, J.; Finard, B. B.; Tam, A. J.; McAllister, F.; Fan, H.; Wu, X.; Ganguly, S.; Lebid, A.; Metz, P.; Van Meerbeke, S. W.; Huso, D. L.; Wick, E. C.; Pardoll, D. M.; Wan, F.; Wu, S.; Sears, C. L.; Housseau, F. Bacteroides Fragilis Toxin Coordinates a Pro-Carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. *Cell Host & Microbe* **2018**, *23* (2), 203-214.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.007>.
- (51) Nieminen, T. T.; O'Donohue, M.-F.; Wu, Y.; Lohi, H.; Scherer, S. W.; Paterson, A. D.; Ellonen, P.; Abdel-Rahman, W. M.; Valo, S.; Mecklin, J.-P.; Järvinen, H. J.; Gleizes, P.-E.; Peltomäki, P. Germline Mutation of RPS20, Encoding a Ribosomal Protein, Causes Predisposition to Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma without DNA Mismatch Repair Deficiency. *Gastroenterology* **2014**, *147* (3), 595-598.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.009>.
- (52) Palles, C.; Cazier, J.-B.; Howarth, K. M.; Domingo, E.; Jones, A. M.; Broderick, P.; Kemp, Z.; Spain, S. L.; Guarino, E.; Guarino Almeida, E.; Salguero, I.; Sherborne, A.; Chubb, D.; Carvajal-Carmona, L. G.; Ma, Y.; Kaur, K.; Dobbins, S.; Barclay, E.; Gorman, M.; Martin, L.; Kovac, M. B.; Humphray, S.; CORGI Consortium; WGS500 Consortium; Lucassen, A.; Holmes, C. C.; Bentley, D.; Donnelly, P.; Taylor, J.; Petridis, C.; Roylance, R.; Sawyer, E. J.; Kerr, D. J.; Clark, S.; Grimes, J.; Kearsley, S. E.; Thomas, H. J. W.; McVean, G.; Houlston, R. S.; Tomlinson, I. Germline Mutations Affecting the Proofreading Domains of POLE and POLD1 Predispose to Colorectal Adenomas and Carcinomas. *Nat Genet* **2013**, *45* (2), 136–144. <https://doi.org/10.1038/ng.2503>.
- (53) Rayner, E.; van Gool, I. C.; Palles, C.; Kearsley, S. E.; Bosse, T.; Tomlinson, I.; Church, D. N. A Panoply of Errors: Polymerase Proofreading Domain Mutations

- in Cancer. *Nat Rev Cancer* **2016**, *16* (2), 71–81. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.12>.
- (54) Achatz, M. I.; Porter, C. C.; Brugières, L.; Druker, H.; Frebourg, T.; Foulkes, W. D.; Kratz, C. P.; Kuiper, R. P.; Hansford, J. R.; Hernandez, H. S.; Nathanson, K. L.; Kohlmann, W. K.; Doros, L.; Onel, K.; Schneider, K. W.; Scollon, S. R.; Tabori, U.; Tomlinson, G. E.; Evans, D. G. R.; Plon, S. E. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res* **2017**, *23* (13), e107–e114. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0790>.
- (55) Alexandrov, L. B.; Kim, J.; Haradhvala, N. J.; Huang, M. N.; Tian Ng, A. W.; Wu, Y.; Boot, A.; Covington, K. R.; Gordenin, D. A.; Bergstrom, E. N.; Islam, S. M. A.; Lopez-Bigas, N.; Klimczak, L. J.; McPherson, J. R.; Morganella, S.; Sabarinathan, R.; Wheeler, D. A.; Mustonen, V.; PCAWG Mutational Signatures Working Group; Getz, G.; Rozen, S. G.; Stratton, M. R.; PCAWG Consortium. The Repertoire of Mutational Signatures in Human Cancer. *Nature* **2020**, *578* (7793), 94–101. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1943-3>.
- (56) Weren, R. D. A.; Ligtenberg, M. J. L.; Kets, C. M.; de Voer, R. M.; Verwiel, E. T. P.; Spruijt, L.; van Zelst-Stams, W. A. G.; Jongmans, M. C.; Gilissen, C.; Hehir-Kwa, J. Y.; Hoischen, A.; Shendure, J.; Boyle, E. A.; Kamping, E. J.; Nagtegaal, I. D.; Tops, B. B. J.; Nagengast, F. M.; Geurts van Kessel, A.; van Krieken, J. H. J. M.; Kuiper, R. P.; Hoogerbrugge, N. A Germline Homozygous Mutation in the Base-Excision Repair Gene NTHL1 Causes Adenomatous Polyposis and Colorectal Cancer. *Nat Genet* **2015**, *47* (6), 668–671. <https://doi.org/10.1038/ng.3287>.
- (57) Drost, J.; van Boxtel, R.; Blokzijl, F.; Mizutani, T.; Sasaki, N.; Sasselli, V.; de Ligt, J.; Behjati, S.; Grolleman, J. E.; van Wezel, T.; Nik-Zainal, S.; Kuiper, R. P.; Cuppen, E.; Clevers, H. Use of CRISPR-Modified Human Stem Cell Organoids to Study the Origin of Mutational Signatures in Cancer. *Science* **2017**, *358* (6360), 234–238. <https://doi.org/10.1126/science.aao3130>.
- (58) Volikos, E.; Robinson, J.; Aittomäki, K.; Mecklin, J.-P.; Järvinen, H.; Westerman, A. M.; de Rooji, F. W. M.; Vogel, T.; Moeslein, G.; Launonen, V.; Tomlinson, I. P. M.; Silver, A. R. J.; Aaltonen, L. A. LKB1 Exonic and Whole Gene Deletions Are a Common Cause of Peutz-Jeghers Syndrome. *J Med Genet* **2006**, *43* (5), e18. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.039875>.
- (59) Kidambi, T. D.; Kohli, D. R.; Samadder, N. J.; Singh, A. Hereditary Polyposis Syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol* **2019**, *17* (4), 650–665. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00251-4>.
- (60) Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Goding Sauer, A.; Fedewa, S. A.; Butterly, L. F.; Anderson, J. C.; Cercek, A.; Smith, R. A.; Jemal, A. Colorectal Cancer Statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin* **2020**, *70* (3), 145–164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>.
- (61) Yue, T.; Chen, S.; Zhu, J.; Guo, S.; Huang, Z.; Wang, P.; Zuo, S.; Liu, Y. The Aging-Related Risk Signature in Colorectal Cancer. *Aging* **2021**, *13* (5), 7330–7349. <https://doi.org/10.18632/aging.202589>.
- (62) Clarke, W. T.; Feuerstein, J. D. Colorectal Cancer Surveillance in Inflammatory Bowel Disease: Practice Guidelines and Recent Developments. *WJG* **2019**, *25* (30), 4148–4157. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4148>.
- (63) *Rectocolite hémorragique - symptômes, causes, traitements et prévention*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique.html> (accessed 2022-09-20).
- (64) *Rectocolite hémorragique : symptômes, diagnostic et évolution*. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution> (accessed 2022-09-20).

- (65) Reznicek, E.; Arfeen, M.; Shen, B.; Ghouri, Y. Colorectal Dysplasia and Cancer Surveillance in Ulcerative Colitis. *Diseases* **2021**, *9* (4), 86. <https://doi.org/10.3390/diseases9040086>.
- (66) Robles, A. I.; Traverso, G.; Zhang, M.; Roberts, N. J.; Khan, M. A.; Joseph, C.; Lauwers, G. Y.; Selaru, F. M.; Popoli, M.; Pittman, M. E.; Ke, X.; Hruban, R. H.; Meltzer, S. J.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Harris, C. C.; Papadopoulos, N. Whole-Exome Sequencing Analyses of Inflammatory Bowel Disease–Associated Colorectal Cancers. *Gastroenterology* **2016**, *150* (4), 931–943. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.036>.
- (67) *Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn*. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution> (accessed 2022-09-27).
- (68) Hirsch, D.; Wangsa, D.; Zhu, Y. J.; Hu, Y.; Edelman, D. C.; Meltzer, P. S.; Heselmeyer-Haddad, K.; Ott, C.; Kienle, P.; Galata, C.; Horisberger, K.; Ried, T.; Gaiser, T. Dynamics of Genome Alterations in Crohn’s Disease–Associated Colorectal Carcinogenesis. *Clinical Cancer Research* **2018**, *24* (20), 4997–5011. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0630>.
- (69) Kameyama, H.; Nagahashi, M.; Shimada, Y.; Tajima, Y.; Ichikawa, H.; Nakano, M.; Sakata, J.; Kobayashi, T.; Narayanan, S.; Takabe, K.; Wakai, T. Genomic Characterization of Colitis-Associated Colorectal Cancer. *World J Surg Onc* **2018**, *16* (1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1428-0>.
- (70) Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Hoffmann, G.; Knüppel, S.; Laure Preterre, A.; Iqbal, K.; Bechthold, A.; De Henauw, S.; Michels, N.; Devleeschauwer, B.; Boeing, H.; Schlesinger, S. Food Groups and Risk of Colorectal Cancer. *Int J Cancer* **2018**, *142* (9), 1748–1758. <https://doi.org/10.1002/ijc.31198>.
- (71) Scherübl, H. Alcohol Use and Gastrointestinal Cancer Risk. *Visc Med* **2020**, *36* (3), 175–181. <https://doi.org/10.1159/000507232>.
- (72) Li, Y.; Guo, L.; He, K.; Huang, C.; Tang, S. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages and Fruit Juice and Human Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *J Cancer* **2021**, *12* (10), 3077–3088. <https://doi.org/10.7150/jca.51322>.
- (73) Scherübl, H. Tobacco Smoking and Gastrointestinal Cancer Risk. *Visc Med* **2022**, *38* (3), 217–222. <https://doi.org/10.1159/000523668>.
- (74) Secretan, B.; Straif, K.; Baan, R.; Grosse, Y.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Freeman, C.; Galichet, L.; Coglianò, V.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A Review of Human Carcinogens--Part E: Tobacco, Areca Nut, Alcohol, Coal Smoke, and Salted Fish. *Lancet Oncol* **2009**, *10* (11), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70326-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70326-2).
- (75) Cross, A. J.; Boca, S.; Freedman, N. D.; Caporaso, N. E.; Huang, W.-Y.; Sinha, R.; Sampson, J. N.; Moore, S. C. Metabolites of Tobacco Smoking and Colorectal Cancer Risk. *Carcinogenesis* **2014**, *35* (7), 1516–1522. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu071>.
- (76) Friedenreich, C. M.; Ryder-Burbidge, C.; McNeil, J. Physical Activity, Obesity and Sedentary Behavior in Cancer Etiology: Epidemiologic Evidence and Biologic Mechanisms. *Mol Oncol* **2021**, *15* (3), 790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>.
- (77) Xie, F.; You, Y.; Huang, J.; Guan, C.; Chen, Z.; Fang, M.; Yao, F.; Han, J. Association between Physical Activity and Digestive-System Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sport Health Sci* **2021**, *10* (1), 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.09.009>.

- (78) Thomas, R. J.; Kenfield, S. A.; Jimenez, A. Exercise-Induced Biochemical Changes and Their Potential Influence on Cancer: A Scientific Review. *Br J Sports Med* **2017**, *51* (8), 640–644. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096343>.
- (79) de Boer, M. C.; Wörner, E. A.; Verlaan, D.; van Leeuwen, P. A. M. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* **2017**, *17* (4), 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.01.006>.
- (80) Ye, P.; Xi, Y.; Huang, Z.; Xu, P. Linking Obesity with Colorectal Cancer: Epidemiology and Mechanistic Insights. *Cancers (Basel)* **2020**, *12* (6), E1408. <https://doi.org/10.3390/cancers12061408>.
- (81) Nieman, K. M.; Kenny, H. A.; Penicka, C. V.; Ladanyi, A.; Buell-Gutbrod, R.; Zillhardt, M. R.; Romero, I. L.; Carey, M. S.; Mills, G. B.; Hotamisligil, G. S.; Yamada, S. D.; Peter, M. E.; Gwin, K.; Lengyel, E. Adipocytes Promote Ovarian Cancer Metastasis and Provide Energy for Rapid Tumor Growth. *Nat Med* **2011**, *17* (11), 1498–1503. <https://doi.org/10.1038/nm.2492>.
- (82) Xiao, L.; Wang, J.; Li, J.; Chen, X.; Xu, P.; Sun, S.; He, D.; Cong, Y.; Zhai, Y. ROR $\alpha$  Inhibits Adipocyte-Conditioned Medium-Induced Colorectal Cancer Cell Proliferation and Migration and Chick Embryo Chorioallantoic Membrane Angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* **2015**, *308* (5), C385–396. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00091.2014>.
- (83) Martinez-Outschoorn, U. E.; Sotgia, F.; Lisanti, M. P. Power Surge: Supporting Cells “Fuel” Cancer Cell Mitochondria. *Cell Metab* **2012**, *15* (1), 4–5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.12.011>.
- (84) Renehan, A. G.; Frystyk, J.; Flyvbjerg, A. Obesity and Cancer Risk: The Role of the Insulin-IGF Axis. *Trends Endocrinol Metab* **2006**, *17* (8), 328–336. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.08.006>.
- (85) Chen, J. Is Src the Key to Understanding Metastasis and Developing New Treatments for Colon Cancer? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2008**, *5* (6), 306–307. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1141>.
- (86) Sekharam, M.; Nasir, A.; Kaiser, H. E.; Coppola, D. Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Activates c-SRC and Modifies Transformation and Motility of Colon Cancer in Vitro. *Anticancer Res* **2003**, *23* (2B), 1517–1524.
- (87) Engin, A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol* **2017**, *960*, 381–397. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_16).
- (88) Ogunwobi, O. O.; Beales, I. L. P. The Anti-Apoptotic and Growth Stimulatory Actions of Leptin in Human Colon Cancer Cells Involves Activation of JNK Mitogen Activated Protein Kinase, JAK2 and PI3 Kinase/Akt. *Int J Colorectal Dis* **2007**, *22* (4), 401–409. <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0181-y>.
- (89) Polito, R.; Nigro, E.; Elce, A.; Monaco, M. L.; Iacotucci, P.; Carnovale, V.; Comegna, M.; Gelzo, M.; Zarrilli, F.; Corso, G.; Castaldo, G.; Daniele, A. Adiponectin Expression Is Modulated by Long-Term Physical Activity in Adult Patients Affected by Cystic Fibrosis. *Mediators Inflamm* **2019**, *2019*, 2153934. <https://doi.org/10.1155/2019/2153934>.
- (90) Kim, A. Y.; Lee, Y. S.; Kim, K. H.; Lee, J. H.; Lee, H. K.; Jang, S.-H.; Kim, S.-E.; Lee, G. Y.; Lee, J.-W.; Jung, S.-A.; Chung, H. Y.; Jeong, S.; Kim, J. B. Adiponectin Represses Colon Cancer Cell Proliferation via AdipoR1- and -R2-Mediated AMPK Activation. *Mol Endocrinol* **2010**, *24* (7), 1441–1452. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0498>.
- (91) Ellulu, M. S.; Patimah, I.; Khaza'ai, H.; Rahmat, A.; Abed, Y. Obesity and Inflammation: The Linking Mechanism and the Complications. *Arch Med Sci* **2017**, *13* (4), 851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
- (92) Pikarsky, E.; Porat, R. M.; Stein, I.; Abramovitch, R.; Amit, S.; Kasem, S.; Gutkovich-Pyest, E.; Urieli-Shoval, S.; Galun, E.; Ben-Neriah, Y. NF-KappaB

- Functions as a Tumour Promoter in Inflammation-Associated Cancer. *Nature* **2004**, *431* (7007), 461–466. <https://doi.org/10.1038/nature02924>.
- (93) Wei, X.; Li, X.; Kong, F.; Ma, L.; Sui, Y.; Chen, D.; Xu, F. [TNF- $\alpha$  activates Wnt signaling pathway to promote the invasion of human colon cancer stem cells]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* **2018**, *34* (11), 982–988.
- (94) Zhao, P.; Zhang, Z. TNF- $\alpha$  Promotes Colon Cancer Cell Migration and Invasion by Upregulating TROP-2. *Oncol Lett* **2018**, *15* (3), 3820–3827. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7735>.
- (95) Yoshimura, T. The Chemokine MCP-1 (CCL2) in the Host Interaction with Cancer: A Foe or Ally? *Cell Mol Immunol* **2018**, *15* (4), 335–345. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.135>.
- (96) McClellan, J. L.; Davis, J. M.; Steiner, J. L.; Enos, R. T.; Jung, S. H.; Carson, J. A.; Pena, M. M.; Carnevale, K. A.; Berger, F. G.; Murphy, E. A. Linking Tumor-Associated Macrophages, Inflammation, and Intestinal Tumorigenesis: Role of MCP-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2012**, *303* (10), G1087-1095. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00252.2012>.
- (97) Kaiko, G. E.; Chen, F.; Lai, C.-W.; Chiang, I.-L.; Perrigoue, J.; Stojmirović, A.; Li, K.; Muegge, B. D.; Jain, U.; VanDussen, K. L.; Goggins, B. J.; Keely, S.; Weaver, J.; Foster, P. S.; Lawrence, D. A.; Liu, T.-C.; Stappenbeck, T. S. PAI-1 Augments Mucosal Damage in Colitis. *Sci Transl Med* **2019**, *11* (482), eaat0852. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0852>.
- (98) *Microbiote intestinale (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinale-flore-intestinale/> (accessed 2022-11-28).
- (99) Dai, Z.; Zhang, J.; Wu, Q.; Chen, J.; Liu, J.; Wang, L.; Chen, C.; Xu, J.; Zhang, H.; Shi, C.; Li, Z.; Fang, H.; Lin, C.; Tang, D.; Wang, D. The Role of Microbiota in the Development of Colorectal Cancer. *Int J Cancer* **2019**, *145* (8), 2032–2041. <https://doi.org/10.1002/ijc.32017>.
- (100) Steck, N.; Hoffmann, M.; Sava, I. G.; Kim, S. C.; Hahne, H.; Tonkonogy, S. L.; Mair, K.; Krueger, D.; Pruteanu, M.; Shanahan, F.; Vogelmann, R.; Schemann, M.; Kuster, B.; Sartor, R. B.; Haller, D. Enterococcus Faecalis Metalloprotease Compromises Epithelial Barrier and Contributes to Intestinal Inflammation. *Gastroenterology* **2011**, *141* (3), 959–971. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.05.035>.
- (101) Nakano, M.; Kikushige, Y.; Miyawaki, K.; Kunisaki, Y.; Mizuno, S.; Takenaka, K.; Tamura, S.; Okumura, Y.; Ito, M.; Ariyama, H.; Kusaba, H.; Nakamura, M.; Maeda, T.; Baba, E.; Akashi, K. Dedifferentiation Process Driven by TGF-Beta Signaling Enhances Stem Cell Properties in Human Colorectal Cancer. *Oncogene* **2019**, *38* (6), 780–793. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0480-0>.
- (102) McCool, K. W.; Miyamoto, S. DNA Damage-Dependent NF-KB Activation: NEMO Turns Nuclear Signaling inside Out. *Immunol Rev* **2012**, *246* (1), 311–326. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01101.x>.
- (103) Wang, X.; Yang, Y.; Huycke, M. M. Commensal Bacteria Drive Endogenous Transformation and Tumour Stem Cell Marker Expression through a Bystander Effect. *Gut* **2015**, *64* (3), 459–468. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307213>.
- (104) Olesen, B. Characterization of Four Escherichia Coli Clonal Groups. *APMIS* **2017**, *125 Suppl 139*, 1–28. <https://doi.org/10.1111/apm.12737>.
- (105) Cuevas-Ramos, G.; Petit, C. R.; Marcq, I.; Boury, M.; Oswald, E.; Nougayrède, J.-P. Escherichia Coli Induces DNA Damage in Vivo and Triggers Genomic Instability in Mammalian Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**, *107* (25), 11537–11542. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001261107>.

- (106) Mármol, I.; Sánchez-de-Diego, C.; Pradilla Dieste, A.; Cerrada, E.; Rodriguez Yoldi, M. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *IJMS* **2017**, *18* (1), 197. <https://doi.org/10.3390/ijms18010197>.
- (107) Sears, C. L.; Geis, A. L.; Housseau, F. Bacteroides Fragilis Subverts Mucosal Biology: From Symbiont to Colon Carcinogenesis. *J Clin Invest* **2014**, *124* (10), 4166–4172. <https://doi.org/10.1172/JCI72334>.
- (108) Göktuna, S. I.; Shostak, K.; Chau, T.-L.; Heukamp, L. C.; Hennuy, B.; Duong, H.-Q.; Ladang, A.; Close, P.; Klevernic, I.; Olivier, F.; Florin, A.; Ehx, G.; Baron, F.; Vandereyken, M.; Rahmouni, S.; Vereecke, L.; van Loo, G.; Büttner, R.; Greten, F. R.; Chariot, A. The Prosurvival IKK-Related Kinase IKK $\epsilon$  Integrates LPS and IL17A Signaling Cascades to Promote Wnt-Dependent Tumor Development in the Intestine. *Cancer Res* **2016**, *76* (9), 2587–2599. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1473>.
- (109) Snezhkina, A. V.; Krasnov, G. S.; Lipatova, A. V.; Sadritdinova, A. F.; Kardymon, O. L.; Fedorova, M. S.; Melnikova, N. V.; Stepanov, O. A.; Zaretsky, A. R.; Kaprin, A. D.; Alekseev, B. Y.; Dmitriev, A. A.; Kudryavtseva, A. V. The Dysregulation of Polyamine Metabolism in Colorectal Cancer Is Associated with Overexpression of C-Myc and C/EBP $\beta$  Rather than Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis Infection. *Oxid Med Cell Longev* **2016**, *2016*, 2353560. <https://doi.org/10.1155/2016/2353560>.
- (110) Yu, J.; Chen, Y.; Fu, X.; Zhou, X.; Peng, Y.; Shi, L.; Chen, T.; Wu, Y. Invasive Fusobacterium Nucleatum May Play a Role in the Carcinogenesis of Proximal Colon Cancer through the Serrated Neoplasia Pathway. *Int J Cancer* **2016**, *139* (6), 1318–1326. <https://doi.org/10.1002/ijc.30168>.
- (111) Amitay, E. L.; Werner, S.; Vital, M.; Pieper, D. H.; Höfler, D.; Gierse, I.-J.; Butt, J.; Balavarca, Y.; Cuk, K.; Brenner, H. Fusobacterium and Colorectal Cancer: Causal Factor or Passenger? Results from a Large Colorectal Cancer Screening Study. *Carcinogenesis* **2017**, *38* (8), 781–788. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx053>.
- (112) Gur, C.; Ibrahim, Y.; Isaacson, B.; Yamin, R.; Abed, J.; Gamliel, M.; Enk, J.; Bar-On, Y.; Stanietsky-Kaynan, N.; Copenhagen-Glazer, S.; Shussman, N.; Almog, G.; Cuapio, A.; Hofer, E.; Mevorach, D.; Tabib, A.; Ortenberg, R.; Markel, G.; Miklič, K.; Jonjic, S.; Brennan, C. A.; Garrett, W. S.; Bachrach, G.; Mandelboim, O. Binding of the Fap2 Protein of Fusobacterium Nucleatum to Human Inhibitory Receptor TIGIT Protects Tumors from Immune Cell Attack. *Immunity* **2015**, *42* (2), 344–355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>.
- (113) Papastergiou, V.; Karatapanis, S.; Georgopoulos, S. D. Helicobacter Pylori and Colorectal Neoplasia: Is There a Causal Link? *World J Gastroenterol* **2016**, *22* (2), 649–658. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.649>.
- (114) Inoue, I.; Kato, J.; Tamai, H.; Iguchi, M.; Maekita, T.; Yoshimura, N.; Ichinose, M. Helicobacter Pylori-Related Chronic Gastritis as a Risk Factor for Colonic Neoplasms. *World J Gastroenterol* **2014**, *20* (6), 1485–1492. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i6.1485>.
- (115) Abdulmir, A. S.; Hafidh, R. R.; Abu Bakar, F. The Association of Streptococcus Bovis/Gallolyticus with Colorectal Tumors: The Nature and the Underlying Mechanisms of Its Etiological Role. *J Exp Clin Cancer Res* **2011**, *30* (1), 11. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-11>.
- (116) Shinji, S.; Yamada, T.; Matsuda, A.; Sonoda, H.; Ohta, R.; Iwai, T.; Takeda, K.; Yonaga, K.; Masuda, Y.; Yoshida, H. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. *J Nippon Med Sch* **2022**, *89* (3), 246–254. [https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022\\_89-310](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022_89-310).
- (117) Galema, H. A.; Meijer, R. P. J.; Lauwerends, L. J.; Verhoef, C.; Burggraaf, J.; Vahrmeijer, A. L.; Hutteman, M.; Keereweer, S.; Hilling, D. E. Fluorescence-

- Guided Surgery in Colorectal Cancer; A Review on Clinical Results and Future Perspectives. *European Journal of Surgical Oncology* **2022**, 48 (4), 810–821. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.10.005>.
- (118) Lee, S.; Russ, A. Predicting and Preventing Postoperative Outcomes. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* **2019**, 32 (03), 149–156. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677001>.
- (119) Leung, J. M.; Dzankic, S. Relative Importance of Preoperative Health Status versus Intraoperative Factors in Predicting Postoperative Adverse Outcomes in Geriatric Surgical Patients. *J Am Geriatr Soc* **2001**, 49 (8), 1080–1085. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49212.x>.
- (120) Kirchhoff, P.; Clavien, P.-A.; Hahnloser, D. Complications in Colorectal Surgery: Risk Factors and Preventive Strategies. *Patient Saf Surg* **2010**, 4 (1), 5. <https://doi.org/10.1186/1754-9493-4-5>.
- (121) Franko, J.; O'Connell, B. G.; Mehall, J. R.; Harper, S. G.; Nejman, J. H.; Zebley, D. M.; Fassler, S. A. The Influence of Prior Abdominal Operations on Conversion and Complication Rates in Laparoscopic Colorectal Surgery. *JSLs* **2006**, 10 (2), 169–175.
- (122) *Cancers du côlon: la chirurgie - Cancer du côlon*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/La-chirurgie#toc-quels-sont-les-effets-indesirables-et-complications-possibles-> (accessed 2022-11-15).
- (123) Py, H. La réhabilitation améliorée après chirurgie colorectale. *Rev Med Liege* **6**.
- (124) *Recommandations Cancer colorectal*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-colorectal-3506.html> (accessed 2022-11-30).
- (125) Hoang, T.; Sohn, D. K.; Kim, B. C.; Cha, Y.; Kim, J. Efficacy and Safety of Systemic Treatments Among Colorectal Cancer Patients: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Oncol.* **2022**, 11, 756214. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.756214>.
- (126) *Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments*. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R> (accessed 2022-11-30).
- (127) *Fiche info - XELODA 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments*. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65918903#> (accessed 2023-04-24).
- (128) *Cancer: recherche d'un déficit en enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant chimiothérapie*. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2966449/fr/cancer-recherche-d-un-deficit-en-enzyme-dihydropyrimidine-deshydrogenase-dpd-avant-chimiotherapie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2966449/fr/cancer-recherche-d-un-deficit-en-enzyme-dihydropyrimidine-deshydrogenase-dpd-avant-chimiotherapie) (accessed 2023-04-24).
- (129) *Résumé des caractéristiques du produit - OXALIPLATINE TEVA 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments*. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69634537&typedoc=R> (accessed 2022-12-23).
- (130) *Résumé des caractéristiques du produit - CAMPTO 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (IV) - Base de données publique des médicaments*. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60120812&typedoc=R> (accessed 2022-12-23).



- (131) *Résumé des caractéristiques du produit - TOMUDEX 2 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments.* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60985360&typedoc=R> (accessed 2022-12-23).
- (132) *Lutter contre les effets indésirables des chimiothérapies anticancéreuses.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer.html> (accessed 2023-01-06).
- (133) *Nausées | Fondation contre le Cancer.* <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/que-faire-en-cas-de-naus-es> (accessed 2023-01-06).
- (134) *InfoCancer - Soins de support - nausées - vomissements - traitement - prévention - sétrons - cortisone - NK1 inhibiteur - type de vomissements - vomissements anticipatoires - vomissements retardés - chimiothérapie émétisante.* <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/des-naus-es-et-vomissements.html/> (accessed 2023-01-06).
- (135) *Quels sont les effets indésirables possibles des chimiothérapies et thérapies ciblées? - La chimiothérapie et les thérapies ciblées.* <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/La-chimiotherapie-et-les-therapies-ciblees/Les-effets-indesirables> (accessed 2023-01-25).
- (136) Zitvogel, L.; Galluzzi, L.; Viaud, S.; Vétizou, M.; Daillère, R.; Merad, M.; Kroemer, G. Cancer and the Gut Microbiota: An Unexpected Link. *Sci Transl Med* **2015**, *7* (271), 271ps1. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010473>.
- (137) Touchefeu, Y.; Montassier, E.; Nieman, K.; Gastinne, T.; Potel, G.; Bruley des Varannes, S.; Le Vacon, F.; de La Cochetière, M. F. Systematic Review: The Role of the Gut Microbiota in Chemotherapy- or Radiation-Induced Gastrointestinal Mucositis - Current Evidence and Potential Clinical Applications. *Aliment Pharmacol Ther* **2014**, *40* (5), 409–421. <https://doi.org/10.1111/apt.12878>.
- (138) Wallace, B. D.; Wang, H.; Lane, K. T.; Scott, J. E.; Orans, J.; Koo, J. S.; Venkatesh, M.; Jobin, C.; Yeh, L.-A.; Mani, S.; Redinbo, M. R. Alleviating Cancer Drug Toxicity by Inhibiting a Bacterial Enzyme. *Science* **2010**, *330* (6005), 831–835. <https://doi.org/10.1126/science.1191175>.
- (139) Goubet, A.-G.; Daillère, R.; Routy, B.; Derosa, L.; M. Roberti, P.; Zitvogel, L. The Impact of the Intestinal Microbiota in Therapeutic Responses against Cancer. *Comptes Rendus Biologies* **2018**, *341* (5), 284–289. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2018.03.004>.
- (140) Schwabe, R. F.; Jobin, C. The Microbiome and Cancer. *Nat Rev Cancer* **2013**, *13* (11), 800–812. <https://doi.org/10.1038/nrc3610>.
- (141) Liong, M.-T. Roles of Probiotics and Prebiotics in Colon Cancer Prevention: Postulated Mechanisms and in-Vivo Evidence. *Int J Mol Sci* **2008**, *9* (5), 854–863. <https://doi.org/10.3390/ijms9050854>.
- (142) Bermúdez-Humarán, L. G.; Aubry, C.; Motta, J.-P.; Deraison, C.; Steidler, L.; Vergnolle, N.; Chatel, J.-M.; Langella, P. Engineering Lactococci and Lactobacilli for Human Health. *Curr Opin Microbiol* **2013**, *16* (3), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.002>.
- (143) Rodriguez-Arrastia, M.; Martinez-Ortigosa, A.; Rueda-Ruzafa, L.; Folch Ayora, A.; Ropero-Padilla, C. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health* **2021**, *18* (8), 4265. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084265>.
- (144) *Fiche info - AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments.* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60391646> (accessed 2023-04-24).

- (145) *Fiche info - ERBITUX 5 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments.* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66843357> (accessed 2023-04-24).
- (146) *Fiche info - VECTIBIX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments.* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66403621> (accessed 2023-04-24).
- (147) *Fiche info - ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments.* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60089217> (accessed 2023-04-24).
- (148) *Fiche info - STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments.* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69548508> (accessed 2023-04-24).
- (149) *KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer colorectal métastatique.* Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3272286/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-colorectal-metastatique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272286/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-colorectal-metastatique) (accessed 2023-01-30).
- (150) *Keytruda-Epar-Product-Information\_fr.Pdf.*
- (151) Mare, M.; Colarossi, L.; Veschi, V.; Turdo, A.; Giuffrida, D.; Memeo, L.; Stassi, G.; Colarossi, C. Cancer Stem Cell Biomarkers Predictive of Radiotherapy Response in Rectal Cancer: A Systematic Review. *Genes (Basel)* **2021**, *12* (10), 1502. <https://doi.org/10.3390/genes12101502>.
- (152) *Indications - Radiothérapie.* <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Indications> (accessed 2023-01-26).
- (153) *Qu'est-ce que la radiothérapie? - Traitements.* <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie> (accessed 2023-01-26).
- (154) *Mode d'action - Radiothérapie.* <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Mode-d-action> (accessed 2023-01-26).
- (155) *Cancers du rectum: la radiothérapie - Cancer du rectum.* <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/La-radiotherapie> (accessed 2023-01-27).
- (156) Smolskas, E.; Mikulskytė, G.; Sileika, E.; Suziedelis, K.; Dulskas, A. Tissue-Based Markers as a Tool to Assess Response to Neoadjuvant Radiotherapy in Rectal Cancer-Systematic Review. *Int J Mol Sci* **2022**, *23* (11), 6040. <https://doi.org/10.3390/ijms23116040>.
- (157) Meng, W.-J.; Yan, H.; Zhou, B.; Zhang, W.; Kong, X.-H.; Wang, R.; Zhan, L.; Li, Y.; Zhou, Z.-G.; Sun, X.-F. Correlation of SATB1 Overexpression with the Progression of Human Rectal Cancer. *Int J Colorectal Dis* **2012**, *27* (2), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1302-9>.
- (158) Qin, C.-J.; Song, X.-M.; Chen, Z.-H.; Ren, X.-Q.; Xu, K.-W.; Jing, H.; He, Y.-L. XRCC2 as a Predictive Biomarker for Radioresistance in Locally Advanced Rectal Cancer Patients Undergoing Preoperative Radiotherapy. *Oncotarget* **2015**, *6* (31), 32193–32204. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4975>.
- (159) Qiu, J.; Tao, Y.; Yang, G.; Xu, K.; Lin, A. L.; Li, L. Effect of a Chemical Inhibitor of Human Phosphatidylethanolamine-Binding Protein 4 on Radiosensitivity of Rectal Cancer Cells. *World J Surg Onc* **2016**, *14* (1), 221. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0977-3>.
- (160) Tan, Y.; Shao, R.; Li, J.; Huang, H.; Wang, Y.; Zhang, M.; Cao, J.; Zhang, J.; Bu, J. PITPNC1 Fuels Radioresistance of Rectal Cancer by Inhibiting Reactive

- Oxygen Species Production. *Ann Transl Med* **2020**, 8 (4), 126–126. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.37>.
- (161) Zhang, Y.; Xu, M.; Chen, J.; Chen, K.; Zhuang, J.; Yang, Y.; Liu, X.; Guan, G. Prognostic Value of the FOXK Family Expression in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *OTT* **2020**, Volume 13, 9185–9201. <https://doi.org/10.2147/OTT.S255956>.
- (162) Harpain, F.; Ahmed, M. A.; Hudec, X.; Timelthaler, G.; Jomrich, G.; Müllauer, L.; Selzer, E.; Dörr, W.; Bergmann, M.; Holzmann, K.; Grasl-Kraupp, B.; Grusch, M.; Berger, W.; Marian, B.; Silberhumer, G. R. FGF8 Induces Therapy Resistance in Neoadjuvantly Radiated Rectal Cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* **2019**, 145 (1), 77–86. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2757-7>.
- (163) Ahmed, M. A.; Selzer, E.; Dörr, W.; Jomrich, G.; Harpain, F.; Silberhumer, G. R.; Müllauer, L.; Holzmann, K.; Grasl-Kraupp, B.; Grusch, M.; Berger, W.; Marian, B. Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Induced Resistance to Radiation Therapy in Colorectal Cancer. *Oncotarget* **2016**, 7 (43), 69976–69990. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12099>.
- (164) Gómez del Pulgar, T.; Cebrián, A.; Fernández-Aceñero, M. J.; Borrero-Palacios, A.; del Puerto-Nevado, L.; Martínez-Useros, J.; Marín-Arango, J. P.; Caramés, C.; Vega-Bravo, R.; Rodríguez-Remírez, M.; Cruz-Ramos, M.; Manzarbeitia, F.; García-Foncillas, J. Focal Adhesion Kinase: Predictor of Tumour Response and Risk Factor for Recurrence after Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *J. Cell. Mol. Med.* **2016**, 20 (9), 1729–1736. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12879>.
- (165) Yan, R.; Zhu, K.; Dang, C.; Lan, K.; Wang, H.; Yuan, D.; Chen, W.; Meltzer, S. J.; Li, K. Paf15 Expression Correlates with Rectal Cancer Prognosis, Cell Proliferation and Radiation Response. *Oncotarget* **2016**, 7 (25), 38750–38761. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9606>.
- (166) Zhu, K.; Zhao, Q.; Yue, J.; Shi, P.; Yan, H.; Xu, X.; Wang, R. GOLPH3 Overexpression Correlates with Poor Response to Neoadjuvant Therapy and Prognosis in Locally Advanced Rectal Cancer. *Oncotarget* **2016**, 7 (42), 68328–68338. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12008>.
- (167) Zaanani, A.; Park, J. M.; Tougeron, D.; Huang, S.; Wu, T.-T.; Foster, N. R.; Sinicrope, F. A. Association of Beclin 1 Expression with Response to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced Rectal Carcinoma: **Beclin 1 Predicts Response to Chemoradiation**. *Int. J. Cancer* **2015**, 137 (6), 1498–1502. <https://doi.org/10.1002/ijc.29496>.
- (168) Cebrián, A.; Gómez del Pulgar, T.; Fernández-Aceñero, M. J.; Borrero-Palacios, A.; del Puerto-Nevado, L.; Martínez-Useros, J.; Marín-Arango, J. P.; Caramés, C.; Vega-Bravo, R.; Rodríguez-Remírez, M.; Manzarbeitia, F.; García-Foncillas, J. Decreased PLK1 Expression Denotes Therapy Resistance and Unfavourable Disease-Free Survival in Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Pathology - Research and Practice* **2016**, 212 (12), 1133–1137. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.09.012>.
- (169) Chai, C.-Y.; Zhang, Y.; Song, J.; Lin, S.-C.; Sun, S.; Chang, I.-W. VNN1 Overexpression Is Associated with Poor Response to Preoperative Chemoradiotherapy and Adverse Prognosis in Patients with Rectal Cancers. *Am J Transl Res* **2016**, 8 (10), 4455–4463.
- (170) Tennstedt, P.; Fresow, R.; Simon, R.; Marx, A.; Terracciano, L.; Petersen, C.; Sauter, G.; Dikomey, E.; Borgmann, K. RAD51 Overexpression Is a Negative Prognostic Marker for Colorectal Adenocarcinoma. *Int J Cancer* **2013**, 132 (9), 2118–2126. <https://doi.org/10.1002/ijc.27907>.
- (171) Duldulao, M. P.; Lee, W.; Nelson, R. A.; Li, W.; Chen, Z.; Kim, J.; Garcia-Aguilar, J. Mutations in Specific Codons of the KRAS Oncogene Are Associated with Variable Resistance to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy in Patients with

- Rectal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* **2013**, *20* (7), 2166–2171. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2910-0>.
- (172) Gantt, G. A.; Chen, Y.; DeJulius, K.; Mace, A. G.; Barnholtz-Sloan, J.; Kalady, M. F. Gene Expression Profile Is Associated with Chemoradiation Resistance in Rectal Cancer. *Colorectal Dis* **2014**, *16* (1), 57–66. <https://doi.org/10.1111/codi.12395>.
- (173) Sun, Y.; Zhang, Y.; Wu, X.; Chi, P. A Four Gene-Based Risk Score System Associated with Chemoradiotherapy Response and Tumor Recurrence in Rectal Cancer by Co-Expression Network Analysis. *Onco Targets Ther* **2020**, *13*, 6721–6733. <https://doi.org/10.2147/OTT.S256696>.
- (174) Lee, Y.-E.; He, H.-L.; Shiue, Y.-L.; Lee, S.-W.; Lin, L.-C.; Wu, T.-F.; Chang, I.-W.; Lee, H.-H.; Li, C.-F. The Prognostic Impact of Lipid Biosynthesis-Associated Markers, HSD17B2 and HMGCS2, in Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy. *Tumour Biol* **2015**, *36* (10), 7675–7683. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3503-2>.
- (175) Lopes-Ramos, C. M.; Habr-Gama, A.; Quevedo, B. de S.; Felício, N. M.; Bettoni, F.; Koyama, F. C.; Asprino, P. F.; Galante, P. A.; Gama-Rodrigues, J.; Camargo, A. A.; Perez, R. O.; Parmigiani, R. B. Overexpression of MiR-21-5p as a Predictive Marker for Complete Tumor Regression to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Patients. *BMC Med Genomics* **2014**, *7* (1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12920-014-0068-7>.
- (176) Caramés, C.; Cristobal, I.; Moreno, V.; Marín, J. P.; González-Alonso, P.; Torrejón, B.; Minguez, P.; Leon, A.; Martín, J. I.; Hernández, R.; Pedregal, M.; Martín, M. J.; Cortés, D.; García-Olmo, D.; Fernández, M. J.; Rojo, F.; García-Foncillas, J. MicroRNA-31 Emerges as a Predictive Biomarker of Pathological Response and Outcome in Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Mol Sci* **2016**, *17* (6), 878. <https://doi.org/10.3390/ijms17060878>.
- (177) D'Angelo, E.; Zanon, C.; Sensi, F.; Digito, M.; Rugge, M.; Fassan, M.; Scarpa, M.; Pucciarelli, S.; Nitti, D.; Agostini, M. MiR-194 as Predictive Biomarker of Responsiveness to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma. *J Clin Pathol* **2018**, *71* (4), 344–350. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204690>.
- (178) Baek, D. W.; Kim, G.; Kang, B. W.; Kim, H. J.; Park, S. Y.; Park, J. S.; Choi, G.-S.; Kang, M. K.; Hur, K.; Kim, J. G. High Expression of MicroRNA-199a-5p Is Associated with Superior Clinical Outcomes in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* **2020**, *146* (1), 105–115. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03099-4>.
- (179) Caputo, D.; Caricato, M.; Coppola, A.; La Vaccara, V.; Fiore, M.; Coppola, R. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio (d-NLR) Predict Non-Responders and Postoperative Complications in Patients Undergoing Radical Surgery After Neo-Adjuvant Radio-Chemotherapy for Rectal Adenocarcinoma. *Cancer Invest* **2016**, *34* (9), 440–451. <https://doi.org/10.1080/07357907.2016.1229332>.
- (180) *Les patients sous anticancéreux par voie orale.* <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale> (accessed 2023-02-05).

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : BAY**  
**Prénom : Corentine**

**Titre de la thèse : Le cancer colorectal : Etat des lieux des causes et prise en charge**

**Mots-clés : Cancer colorectal, microbiote, prévention, facteurs de risque, dépistage, prise en charge, chirurgie, chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie, effets indésirables, suivi, pharmacien, entretien**

---

**Résumé :**

Le cancer colorectal est aujourd'hui en France le troisième le plus fréquent et le deuxième le plus meurtrier. Son dépistage précoce est un enjeu de santé publique et a été amélioré par l'intégration récente des pharmaciens d'officine dans le circuit de remise du kit de dépistage. Ses étiologies sont diverses et peuvent être liées à des mutations génétiques, des complications de pathologies chroniques, des habitudes de vie, une dysbiose du microbiote intestinal. Au niveau de la prise en charge, les protocoles thérapeutiques ont évolué, avec une modernisation constante des techniques chirurgicales pour limiter les risques de complications, et la mise sur le marché de molécules de chimiothérapie et thérapie ciblée administrables par voie orale et délivrables en officine. Le pharmacien obtient une place importante dans le parcours soin et le suivi du patient atteint de cancer colorectal. Il participe à l'éducation thérapeutique des patients par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Christophe CARNOY, professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille et investigateur principal au Centre d'infection et d'immunité à Lille

**Assesseur(s) :**

Benôit Foligné, professeur de bactériologie-virologie à la faculté de pharmacie de Lille et investigateur principal à l'Institut de recherche translationnelle dans l'inflammation de Lille

Annie Standaert, docteur en pharmacie et maître de conférences en parasitologie-biologie animale à la faculté de pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Laura Blaret, docteur en pharmacie, pharmacie Lievens à Wasquehal

