

# CCER HORIZON 2030

---

COORDONNÉ PAR ROBERT BENAMOUZIG  
& GABRIEL RAHMI

# CCER HORIZON 2030

---

COORDONNÉ PAR ROBERT BENAMOZIG  
& GABRIEL RAHMI

Réalisé par les éditions du Grand Métier.  
Imprimé sur les presses de Corlet, février 2022

Pour citer ce livre :  
*CCR Horizon 2030*. Benamouzig R, Rahmi G, eds.  
Rouen : LGM, 2022.

## SOMMAIRE

Préface	1
ROBERT BENAMOUZIG, GABRIEL RAHMI	
Facteurs nutritionnels & modes de vie : un rôle clé sur l'incidence du cancer colorectal	5
DAVID DEUTSCH, MÉLANIE DESCHASAUX-TANGUY, JULIE GINHAC, JULIETTE BIGEY, ROBERT BENAMOUZIG, MATHILDE TOUVIER, BERNARD SROUR	
Le dépistage du cancer colorectal en 2030	17
ANTONI CASTELLS	
Quelle sera la place de la coloscopie diagnostique à l'horizon 2030 ?	27
GUILLAUME PERROD, MEHDI CADI, EMMANUEL CORON, GABRIEL RAHMI	
Quelles exigences pour la coloscopie thérapeutique à l'horizon 2030 ?	41
MATHIEU PIOCHE	
La place de la chirurgie dans le traitement du cancer colorectal à l'horizon 2030	49
MEHDI KAROUI	
Quelles seront les cibles et les modalités des chimiothérapies et des thérapies ciblées ?	55
CINDY NEUZILLET	

## SOMMAIRE

La nanomédecine pour la prise en charge du cancer colorectal à l'horizon 2030 ? ANNA C SEBBAGH, GIOVANNA LOLLO, NICOLAS TSAPIS, FLORENCE GAZEAU, NATHALIE MIGNET, AMANDA K A SILVA	67
Quel est l'avenir des nouvelles biothérapies ? Immunothérapies et thérapies cellulaires JAAFAR BENNOUNA	81
Prévention, dépistage et innovation thérapeutique en matière de cancer colorectal en France. Quelles orientations stratégiques pour 2030 ? DANIEL BENAMOUIZIG, JEAN-MARC SABATÉ, ROBERT BENAMOUIZIG	91
La place du gastroentérologue dans la prise en charge du cancer colorectal face aux autres spécialités PIERRE MICHEL	103
Prendre en charge le cancer colorectal à l'horizon 2040. Une vision à long terme est-elle possible ? MICHEL ROBASZKIEWICZ, LUCILLE QUÉNÉHERVÉ	109
Priorités pour la recherche (interview) ERIC VAN CUTSEM	119

# LE CANCER COLORECTAL, QUELLE VISION POUR 2030 ?

## PRÉFACE

Robert Benamouzig <sup>1</sup>, Gabriel Rahmi <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de gastroentérologie et d'oncologie digestive,  
Hôpital Avicenne, Bobigny,

<sup>2</sup> Service de gastroentérologie et d'endoscopie digestive,  
Hôpital Georges Pompidou, Paris

---

*« Notre connaissance des processus dynamiques est forcément inférieure  
à notre capacité à décrire des états stationnaires. »*

OSKAR MORGENSTERN

---

Les auteurs de ce livre sur le cancer colorectal en 2030, tous experts reconnus dans leur domaine, ont abordé cet exercice d'écriture inhabituel avec humilité. À partir de faits scientifiques connus, comment parler non de la médecine d'aujourd'hui, mais de celle de demain ? On reconnaîtra sans peine dans cette appréhension légitime des auteurs la marque même de leur compétence.

Plusieurs difficultés inhérentes à cette projection dans le futur ont été identifiées. Parler du cancer colorectal, c'est parler de sa progression épidémiologique. Les chiffres actuels appellent à une lecture dynamique et à l'analyse de tendances parfois contradictoires, évoluant dans le temps et affectant l'espace de façon différenciée. Maladie du corps humain, le cancer colorectal est aussi une maladie du corps social, et à ce titre soumis à des dynamiques extérieures. Modes de vie, et variations démographiques détermineront la prévalence future, en même temps que grandira notre compréhension des facteurs génétiques et celle de l'influence de l'exposome. Les politiques actuelles de prévention, entées sur des niveaux de preuves établis, sont aussi des phénomènes sociaux et ainsi sujets à mutation au gré des préoccupations sociologiques et économiques du moment. L'année 2020 est un exemple frappant de l'intrication du politique et du médical et il serait naïf de penser que l'année 2030 échappe à la règle...

Le cadre nosologique de la maladie « cancer colorectal » est appelé à évoluer. Le terme cancer colorectal existera-t-il encore en 2030 ? La question paraît provocante mais il n'est pas impossible que la future nomenclature mentionne non pas



un mais des cancers colorectaux, en fonction de leur caractérisation moléculaire et cellulaire. Une meilleure compréhension de la genèse tumorale et une représentation plus fine de son micro-environnement pourraient ainsi radicalement changer notre approche de cette pathologie.

Les trente dernières années ont vu le déploiement de stratégies de dépistage et de prévention qui ont mobilisé à la fois la recherche translationnelle et clinique, la clinique et l'action publique. Ce modèle de soins, axé sur l'identification de populations à risque et le repérage des formes précoces, obéit à une rationalité médicale et économique indéniable. Dans quelle mesure est-il susceptible d'évoluer ? L'avènement de l'intelligence artificielle et celui du big data semblent de prime abord compléter les stratégies existantes plus qu'ils n'annoncent un bouleversement. Néanmoins, la possibilité inédite qu'a la machine d'effectuer des corrélations fines, d'identifier par recoupement de données des profils à risque, comme de modéliser au plus près l'évolution intra-individuelle de la tumeur, ne seront pas sans incidence.

Quelle sera la place des études *in silico* pour développer les traitements de demain ? Quels protocoles de contrôle et de validation mettre en place, quand le dimensionnement des études ne permet plus de procéder de façon classique par mise en regard avec un groupe contrôle ? Cette évolution de nos disciplines est d'autant plus difficile à anticiper qu'elle fera largement appel à notre créativité, le médecin occupant un rôle déterminant dans le design de la recherche future, à la jonction des acteurs institutionnels et industriels.

Par ailleurs, l'étude du cancer colorectal butte sur une difficulté formulée par l'économiste et philosophe Oskar Morgenstern dans les années 1920 : l'acte même de prédire peut affecter la prédiction future. Nos auteurs (et nos lecteurs) devraient ainsi contribuer par leurs représentations à affecter les réalités à venir.

Bien sûr, ces points d'achoppement sont autant de justifications à cette entreprise. Parce que l'avenir n'est pas fixé et parce que nos prédictions influent directement, souvent pour le meilleur sur lui, notre exercice de prospective prend une valeur pratique : formuler des hypothèses, mettre en place des scénarii, mais aussi interroger l'inévitable écart entre nos prévisions et le réel tel qu'il advient, voilà une tâche non seulement stimulante, mais nécessaire à toute pratique désireuse de maîtriser son destin. De même, parce que nos conceptions les mieux ancrées sont susceptibles de bouleversements profonds, il est important que nous préservions notre « sens du possible », notre capacité à penser hors des déterminations présentes, loin d'un pragmatisme étroit et possiblement bientôt dépassé. Parce qu'enfin l'innovation travaille dès aujourd'hui nos méthodes et nos représentations, il importe de comprendre ce qui dans notre société est déjà du futur, de le préserver, de le faire croître, avant au bout du compte de lui laisser la place.

Que le lecteur ne s'attende pas ici à un livre de science-fiction. Les perspectives esquissées dans ces pages s'appuient sur les données les plus rigoureuses.

Plutôt que de lire dans le marc de café, les contributeurs de l'ouvrage ont tenté de définir des dynamiques, de voir comment celles-ci pouvaient jouer, et quelles opportunités, quelles incertitudes, voire quelles tensions pouvaient en découler. Nous n'avons pas tenté d'homogénéiser ni de proposer un tableau artificiellement cohérent : les désaccords ou les différences de point de vue font sens. Nous n'avons pas même repris les auteurs quand ils ont attribué la citation « *Les prédictions sont difficiles, surtout quand elles concernent l'avenir* » à des personnalités aussi différentes que Niels Bohr ou Pierre Dac... Néanmoins, le lecteur trouvera aussi de nombreux points de rencontre et de nombreux échos entre champs disciplinaires. L'idée, de toute façon, n'est pas d'offrir une image statique mais un aperçu mouvant d'un panorama en perpétuelle recomposition.

Nous ne saurions assez marquer notre gratitude envers des auteurs qui se sont pliés à un exercice d'écriture inhabituel dont ils ont perçu l'intérêt et l'originalité.

Un grand merci aussi aux laboratoires Mast Diagnostic dont le soutien a rendu possible la réalisation de ce livre. Dans les circonstances actuelles de méfiance envers le progrès, l'industrie biomédicale voire la médecine, la réflexion sur le futur fait mieux que nous stimuler, elle nous fédère.



4



CCR 2030

# FACTEURS NUTRITIONNELS & MODES DE VIE

## UN RÔLE CLÉ SUR L'INCIDENCE DU CANCER COLORECTAL

David Deutsch <sup>1</sup>, Mélanie Deschasaux-Tanguy <sup>2,3</sup>, Julie Ginhac <sup>3</sup>,  
 Juliette Bigey <sup>3</sup>, Robert Benamouzig <sup>1</sup>, Mathilde Touvier <sup>2,3</sup>, Bernard Srour <sup>2,3</sup>,  
<sup>1</sup> Service de gastroentérologie et oncologie digestive, AP-HP, Hôpital Avicenne,  
 université Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France  
<sup>2</sup> Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (CRESS-EREN),  
 U1153 Inserm, U1125 Inrae, Cnam,  
 université Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France  
<sup>3</sup> Réseau NACRe, Jouy-en-Josas, France\*

---

*« Le progrès impose non seulement de nouvelles possibilités  
pour l'avenir, mais aussi de nouvelles restrictions. »*

Norbert WIENER

---

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique majeur, représentant 10 % de tous les cas de cancers dans le monde. Avec une incidence de 48 061 nouveaux cas et 20 453 morts en 2020, il s'agit du second cancer le plus fréquent chez la femme (après le sein), du troisième chez l'homme (après la prostate et le poumon), et de la seconde cause de mortalité par cancer, tous sexes confondus en France **1**.

L'une des stratégies de prévention du CCR en France repose aujourd'hui sur le dépistage organisé par test immunologique fécal tous les deux ans, proposé à tout individu âgé de 50 à 74 ans asymptomatique et sans antécédent personnel ou familial d'adénome ou cancer colorectaux. En cas de positivité, une coloscopie est réalisée avec pour objectif de détecter des adénomes colorectaux ou un CCR à un stade précoce. En effet, l'exérèse complète des lésions précancéreuses adénomateuses est associée à une diminution de l'incidence et de la mortalité spécifique du CCR **2,3** et un CCR diagnostiqué précocement est associé à un meilleur pronostic et à des taux de survie plus élevés (89 % de survie à 5 ans dans les stades I) **4**. Selon Santé publique France (SpF), en France sur la période 2018-2019, seulement 30,5 % de

\* Le Réseau NACRe ([www.inrae.fr/nacre](http://www.inrae.fr/nacre)) bénéficie d'un soutien financier et institutionnel de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae), de l'Institut national du cancer (INCa), et de la Fondation ARC.



la population concernée a participé au programme de dépistage organisé du CCR **5**. Par ailleurs, on estime qu'en France en 2015 environ 56 % des cas incidents de CCR chez les hommes et 40 % chez les femmes étaient attribuables à des facteurs de risque modifiables, notamment nutritionnels **6**.

Il y a donc urgence à connaître et faire connaître aux patients et citoyens les facteurs associés au risque de CCR afin de pouvoir s'inscrire dans une démarche de médecine préventive.

## FACTEURS ALIMENTAIRES ASSOCIÉS AU RISQUE DE CCR

### Facteurs nutritionnels à risque : viandes rouges et transformées

On considère comme « viandes rouges » les viandes de bœuf (y compris le veau), d'agneau, de porc, de chevreau et de cheval. Selon le dernier rapport d'expertise du WCRF (*World Cancer Research Fund*) **7**, la consommation de viandes rouges est associée à une augmentation de risque de CCR avec un niveau de preuve probable – groupe 2A du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) **6**. L'augmentation du risque de CCR est de 12 % pour une consommation de 100 grammes par jour de viandes rouges (risque relatif (RR) 1,12 [IC 95 % : 1,00-1,25]). Cette augmentation est de 22 % pour le cancer du colon (RR 1,22 [IC 95 % : 1,06-1,39]), mais non significative pour le cancer du rectum **7**. Elles sont donc considérées comme cancérigènes probables.

Les « viandes transformées » regroupent les charcuteries (y compris le jambon blanc), viandes salées, séchées ou fumées (dont les viandes en conserve). Dans son dernier rapport, le WCRF attribue un niveau de preuve convaincant à l'association entre viandes transformées et risque de CCR, avec une augmentation de 16 % du risque par portion de 50 grammes par jour (RR 1,16 [IC 95 % : 1,08-1,26]), significative pour le cancer du colon mais à la limite de la significativité pour le cancer du rectum **7**. Le CIRC classe par ailleurs les viandes transformées comme cancérigène certain (groupe 1) **6**.

En pratique, on estime à respectivement 4,3 % et 9,8 % les nouveaux cas de CCR en France liés aux viandes rouges et viandes transformées **6**.

Santé publique France, à travers le Programme National Nutrition Santé, recommande donc de limiter la consommation de viandes rouges à 500 g par semaine, et de charcuteries à 150 g par semaine, en privilégiant le jambon blanc et le jambon de volaille. La consommation de volaille, de poissons, d'œufs, mais également de légumes secs (protéines végétales) permet de compenser les apports protéiques **8**.

Les hypothèses physiopathologiques pour expliquer le lien entre consommation de viandes rouges et transformées et CCR sont multiples. La cuisson à haute température entraîne la formation d'amines hétérocycliques (HCA) et hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH), composés mutagènes menant à la formation d'adduits avec l'ADN **9**. Les viandes rouges sont également riches en fer hémi-

nique, contenu dans l'hémoglobine, qui stimule la formation endogène de composés N-nitrosés avec un effet sur le transport de l'oxygène, la phosphorylation oxydative, la synthèse d'ADN et la croissance cellulaire **10,11**. De la phosphorylation oxydative découle une quantité importante de dérivés réactifs de l'oxygène, génotoxique, et stimulant la peroxydation lipidique. Concernant les viandes transformées, on évoque le rôle des sels nitrités (utilisés comme conservateurs) qui auraient un effet génotoxique **11**. Enfin, les viandes rouges et surtout les viandes transformées sont riches en graisses saturées, menant à la formation d'acides biliaires secondaires, potentiellement carcinogènes.

### Facteurs nutritionnels protecteurs

#### Aliments riches en fibres

Les fibres alimentaires sont des glucides complexes dont la particularité est d'être indigestibles dans l'intestin grêle. Elles comprennent la cellulose, la pectine, les mucilages, la lignine, etc. Elles sont présentes dans les aliments d'origine végétale, principalement dans les produits céréaliers complets (pains complets ou aux céréales, pâtes, semoule ou riz complets, etc.), les légumes secs ou légumineuses (lentilles, pois, haricots secs, etc.) ainsi que dans les fruits et légumes. Pour le WCRF, le niveau de preuve pour l'association entre la consommation de fibres alimentaires et le risque de CCR est jugé probable. Une méta-analyse dose-réponse a mis en évidence une réduction du risque de 7 % pour une consommation de 10 grammes par jour de fibres alimentaires (RR 0,93 [IC 95 % : 0,87-1,00]) **7**. La consommation de céréales complètes a également été étudiée indépendamment avec une diminution du risque de CCR de 17 % pour une portion de 90 grammes par jour (RR 0,83 [IC 95 % : 0,78-0,89]), significative pour le cancer du colon mais pas pour le cancer du rectum.

Santé publique France recommande donc actuellement de consommer au moins 30 grammes de fibres par jour, ce qui peut être atteint en consommant au moins deux fois par semaines des légumes secs, au moins un produit céréalier complet par jour et au moins 5 portions de fruits et légumes par jour (soit environ 400 grammes par jour) **8**.

De nombreux mécanismes semblent pouvoir expliquer l'effet protecteur des fibres alimentaires et des céréales complètes sur le risque de CCR **12**. Les fibres sont fermentées dans la lumière intestinale par le microbiote, entraînant la formation d'acides gras à chaîne courte (dont le principal est le butyrate) ayant des propriétés anti-inflammatoires et anti-prolifératives. Elles permettent également d'accélérer le temps de transit intestinal et d'augmenter le volume de selles, diminuant donc les contacts entre les carcinogènes présents dans la lumière colique et la muqueuse, ainsi qu'une diminution de la production d'acides biliaires secondaires **13,14**. Un régime riche en fibres permettrait de limiter l'insulino-

résistance et donc la réponse inflammatoire, ainsi que de diminuer les concentrations sanguines en hormones stéroïdiennes et facteurs de croissance, limitant donc la prolifération cellulaire <sup>15</sup>. Les céréales complètes sont riches en vitamine E, sélénium, cuivre, zinc, lignanes, phyto-œstrogènes et autres composés phénoliques, avec de probables effets antitumoraux et une activité anti-oxydante <sup>13,16</sup>. Enfin, elles pourraient également avoir un effet anti-tumoral en liant les carcinogènes et en régulant la réponse glycémique.

### Produits laitiers et calcium

On retrouve sous l'appellation de produits laitiers le lait d'origine animale, les boissons à base de lait, les yaourts, les petits suisses, les fromages blancs et les fromages frais ou affinés. Selon le dernier rapport du WCRF, le niveau de preuve pour l'association entre la consommation de produits laitiers et le risque de CCR est jugé probable, avec une diminution du risque de cancer du colon de 13 % par consommation de 400 grammes par jour (RR 0,87 [IC 95 % : 0,81-0,94]), elle est non significative pour le cancer du rectum <sup>7</sup>. Cette association est également observée pour une consommation de 200 grammes par jour de lait (RR 0,94 [IC 95 % : 0,92-0,96]) ou de 200 mg par jour de calcium alimentaire (RR 0,94 [IC 95 % : 0,93-0,96]) <sup>7</sup>.

Les recommandations actuelles préconisent la consommation chez les adultes de deux portions de produits laitiers par jour. Une portion correspond par exemple à environ 150 mL de lait, 125 mg de yaourt ou 30 g de fromage. Il est également recommandé de privilégier les fromages les plus riches en calcium et les moins riches en graisse, et de varier les produits laitiers <sup>8</sup>.

La majeure partie de l'effet protecteur des produits laitiers sur le risque de cancer colorectal semble être liée au calcium, dont la biodisponibilité est augmentée par la caséine et le lactose, par le biais de plusieurs mécanismes <sup>17</sup>. Il agit en liant les substances toxiques, en limitant la survenue de mutations *KRAS* dans les colonocytes et en inhibant l'effet du fer héminique sur la cancérogénèse colique <sup>18,19</sup>. Il agit directement sur les cellules *via* différentes voies de signalisation, diminuant la prolifération et augmentant la différenciation cellulaire, et favorisant l'apoptose des cellules tumorales <sup>20</sup>. Il exerce un rétrocontrôle sur l'hormone parathyroïdienne et intervient donc dans la multiplication cellulaire <sup>21</sup>. Enfin, il agit également indirectement en se liant aux acides biliaires secondaires non-conjugués et aux acides gras libres, limitant leur toxicité sur la muqueuse colorectale <sup>22</sup>. D'autres éléments présents dans les produits laitiers pourraient également jouer un rôle, notamment les bactéries lactiques, le butyrate, la lactoferrine et la vitamine D <sup>23</sup>.

D'autres facteurs nutritionnels pourraient avoir un effet bénéfique pour prévenir le risque de CCR mais les données restent à ce jour insuffisantes pour atteindre les niveaux de preuve permettant de formuler des recommandations claires (*tableau 1*).

À noter que le Nutri-Score, logo officiel à 5 lettres/5 couleurs en face avant des emballages permet d'orienter les consommateurs vers les aliments les plus sains nutritionnellement (moins riches en calories, graisses saturées, sel, sucre et plus riches en fruits et légumes, légumineuses, fruits à coque, protéines et fibres), les aidant ainsi au quotidien à tendre vers une prévention plus efficace du cancer colorectal et d'autres pathologies chroniques. Il est donc important de sensibiliser les patients et leurs proches à son utilisation <sup>24</sup>.

## FACTEURS NUTRITIONNELS NON ALIMENTAIRES, FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET DE MODE DE VIE ASSOCIÉS AU RISQUE DE CCR

### Tabac

Le tabagisme est associé à un risque augmenté de CCR, avec une longue période de latence et un sur-risque persistant environ 25 ans après sevrage tabagique chez les anciens fumeurs <sup>25-27</sup>. On estime à 6,6 % la fraction attribuable au tabagisme en France <sup>28</sup>. Il faut donc encourager les patients à arrêter de fumer et les accompagner dans le cadre d'un sevrage prolongé.

### Alcool

La consommation d'alcool constitue un facteur de risque de cancer colorectal dont le niveau de preuve est jugé convaincant par le WCRF, tout type d'alcool confondu (vin, bière, spiritueux, etc.). Elle serait responsable de 16,1 % des cas incidents de CCR en France <sup>7</sup>.

Étant donné également son impact sur d'autres localisations de cancer et d'autres problèmes de santé, Santé publique France recommande par ailleurs de limiter la consommation d'alcool à deux verres standard par jour maximum (soit 20 grammes) et ne pas en consommer tous les jours (10 verres maximum par semaine) <sup>8</sup>. À noter toutefois qu'à partir d'un verre par jour en moyenne, le risque de cancer est déjà accru pour le sein par exemple <sup>29</sup>.

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer l'effet de l'alcool sur la cancérogénèse colorectale. La principale repose sur l'acétaldéhyde, métabolite toxique secondaire à l'oxydation de l'éthanol, avec effet carcinogène sur les colonocytes. Une consommation importante d'alcool peut par ailleurs entraîner un stress oxydatif avec production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) génotoxiques. L'alcool peut également favoriser la pénétration cellulaire de carcinogènes d'origine alimentaire, tabagique, ou environnementale à travers un effet solvant, entraîner un déséquilibre hormonal, mais également agir sur le métabolisme de la vitamine A ou interférer avec les mécanismes de réparation de l'ADN. Une carence en folates (vitamine B9) pourrait favoriser l'effet génotoxique de l'alcool et perturber



TABLEAU 1. Niveaux de preuve des associations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancer colorectal selon le WCRF (*World Cancer Research Fund*) <sup>7</sup>.

Niveau de preuve		Diminue le risque	Augmente le risque
Élevé	Convaincant	Activité physique <sup>1,2</sup>	Viandes transformées et charcuterie <sup>3</sup> Boissons alcoolisées <sup>4</sup> Surpoids/obésité <sup>5</sup> Taille à l'âge adulte <sup>6</sup>
	Probable	Céréales complètes Aliments contenant des fibres alimentaires <sup>7</sup> Produits laitiers <sup>8</sup> Apports en calcium <sup>9</sup>	Viandes rouges <sup>10</sup>
Limité	Limité (en faveur)	Aliments riches en vitamine C <sup>11</sup> Poisson Vitamine D <sup>12</sup> Compléments multivitaminés <sup>13</sup>	Faible apport en légumes non féculents <sup>14</sup> Faible apport en fruits <sup>14</sup> Aliments contenant du fer hémunique <sup>15</sup>
	Limité (pas de conclusion possible dans l'état actuel des connaissances)	Céréales et dérivés ; pommes de terre ; graisse animale ; volailles ; fruits de mer ; acides gras ; cholestérol ; acides gras oméga-3 (huile de poisson) ; légumineuses ; ail ; sources de calcium non alimentaires ; aliments contenant du sucre ajouté ; sucre (sucrose) ; café ; thé ; caféine ; glucides ; matière grasse ; amidon ; charge glycémique ; index glycémique ; folates ; vitamine A ; vitamine B6 ; vitamine E ; sélénium ; produits allégés ; méthionine ; β-carotène ; α-carotène ; lycopène ; rétinol ; apport calorique ; fréquence des repas ; habitudes alimentaires	

1. Tout type d'activité physique : habituelle, ménagère, transport, loisirs.
2. Convaincant pour le cancer du colon, sans conclusion possible pour le cancer du rectum.
3. Charcuteries, viandes salées, séchées, fumées, ou viandes avec conservateurs.
4. Sur la base d'une consommation d'environ 30 g/jour (2 verres par jour).
5. Surpoids évalué par l'indice de masse corporelle (IMC), le périmètre abdominal, l'adiposité abdominale (rapport tour de taille/tour de hanche).
6. La taille à l'âge adulte n'influence pas directement le risque de cancer mais est un marqueur des facteurs de croissance environnementaux, hormonaux, nutritionnels.
7. Comprend à la fois les aliments naturellement riches en fibres et les aliments avec fibres ajoutées.
8. Incluant les produits laitiers en général, le lait, le fromage, et le calcium alimentaire.
9. Sur la base d'apports en calcium > 200 mg par jour.
10. Comprend le bœuf, le porc, l'agneau et la chèvre.
11. Niveau de preuve limité pour le cancer du colon, sans conclusion possible pour le cancer du rectum.
12. Aliments contenant de la vitamine D, concentration sérique en vitamine D, supplémentation en vitamine D
13. Définition non standardisée.
14. Augmentation du risque observée pour des apports < 100 g par jour.
15. Incluant la viande +/- transformée, le poisson et la volaille.

la méthylation de l'ADN, en modifiant l'expression de gènes impliqués dans la cancérogénèse **30**.

### Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité constituent un problème majeur de santé publique, avec près de la moitié des adultes considérés en surcharge pondérale en France, et une prévalence d'autant plus élevée que le contexte social est défavorisé **31**.

Le WCRF a réalisé une méta-analyse dose-réponse permettant d'attribuer un niveau de preuve convaincant pour l'association entre le surpoids et le risque de CCR, aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'augmentation du risque était de 7 % pour le cancer du colon (RR 1,07 [IC 95 % : 1,05-1,09]) et de 2 % pour le cancer du rectum (RR 1,02 [IC 95 % : 1,01-1,04]) pour chaque augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'indice de masse corporelle (IMC). Cette association devenait encore plus forte au-delà d'un IMC de 27 kg/m<sup>2</sup>. Concernant le tour de taille, reflétant l'obésité abdominale, chaque augmentation de 10 cm était associée à un risque relatif de 1,04 (IC 95 % : 1,02-1,06) pour le cancer du colon, mais pas pour le cancer du rectum.

En France, en 2015, respectivement 13,6 % et 7,1 % des cas incidents de cancer du colon et du rectum étaient attribuables au surpoids.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'augmentation du risque de CCR associée au surpoids, le principal étant l'insulinorésistance entraînant une hypersécrétion d'insuline par le pancréas. Cette hyperinsulinisme chronique va stimuler la prolifération cellulaire *via* la production d'IGF-1 et inhiber les mécanismes d'apoptose **32-36**. La surcharge pondérale permet le développement d'un état inflammatoire chronique, avec augmentation des taux sériques de facteurs pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, leptine) favorisant le stress oxydatif et la peroxydation lipidiques, dont les produits sont génotoxiques **37,38**.

Pour limiter la surcharge pondérale, Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa) recommandent donc :

- ◆ de limiter la consommation d'aliments à forte densité énergétique, trop riches en graisses et/ou en sucres;
- ◆ de privilégier les aliments à faible densité énergétique (par exemple, les fruits et légumes) ;
- ◆ de consommer des aliments contenant des fibres alimentaires ;
- ◆ de limiter la consommation de boissons sucrées ;
- ◆ de surveiller son poids de façon régulière (se peser au moins une fois par mois) **8** ;
- ◆ de pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique dynamique par jour et de limiter la sédentarité, facteurs influençant eux-mêmes le risque de CCR (voir *infra*).

### Activité physique

Il existe une association significative entre le niveau d'activité physique et le risque de cancer du colon, non retrouvée pour le cancer du rectum, d'un niveau de preuve convaincant que ce soit pour l'activité physique totale ou celle liée aux sports et loisirs **7**.

Dans la méta-analyse du WCRF, une diminution du risque de CCR était observée pour les niveaux d'activité physique les plus élevés, respectivement de 19 % (RR 0,81 [IC 95 % : 0,69-0,95]) pour l'activité physique totale et de 16 % (RR 0,84 [IC 95 % : 0,78-0,91]) pour l'activité physique liée aux sports et loisirs **7**. On considère que 3,6 % des cancers du colon seraient attribuables au manque d'activité physique **6**.

Parmi les mécanismes évoqués pour expliquer l'effet préventif de l'activité physique, l'accélération du temps de transit intestinal permettrait de diminuer l'exposition de la muqueuse aux carcinogènes présents dans la lumière colique **39**. Plus indirectement, l'activité physique permettrait de diminuer l'insulinorésistance et l'inflammation en luttant contre le surpoids et l'obésité, sans qu'un effet propre soit clairement démontré **32-38**.

### CONCLUSION

Il devient désormais clair qu'un certain nombre de facteurs, principalement nutritionnels, mais également liés au mode de vie, peuvent avoir un impact positif ou négatif sur le risque de développer un CCR. Le CCR étant un cancer évitable, il est important de diffuser le plus largement possible les recommandations de prévention primaire et secondaire établies par les sociétés savantes nationales et internationales, en multipliant les canaux de communication et en s'aidant des nouveaux outils numériques et des campagnes de terrain. Il est également important d'aller plus loin dans la recherche épidémiologique et expérimentale afin d'identifier de nouveaux facteurs de risque, et comprendre les mécanismes sous-jacents. L'établissement de départements de médecine préventive, éléments clés de la santé du futur, permettrait, à l'aide d'un suivi personnalisé d'espérer à terme une diminution significative de l'incidence du CCR et donc de la mortalité par cancer.



## RÉFÉRENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021 ; 71 : 209-49.
2. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 687-96.
3. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1095-105.
4. Drouillard A, Bouvier A-M, Rollot F, Faivre J, Jooste V, Lepage C. Conditional net survival: Relevant prognostic information for colorectal cancer survivors. A French population-based study. *Dig Liver Dis* 2015 ; 47 : 597-601.
5. Santé publique France. *Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2018-2019, 2020.* www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-colorectal-2018-2019
6. International Agency for Research on Cancer. *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine, 2018* [https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF\\_FR\\_report.pdf](https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf).
7. Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer. *World Cancer Res Fund Am Inst Cancer Res* 2017 ; 111.
8. Santé publique France. *Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes, 2019.* www.santepubliquefrance.fr
9. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004 ; 44 : 44-55.
10. Cross AJ, Pollock JRA, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 2358-60.
11. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer* 2008 ; 60 : 131-44.
12. Réseau NACRe. *Fibres alimentaires et risque de cancer, les principales données, 2020.* www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Facteurs-nutritionnels/Fibres-alimentaires-et-cancer
13. Slavin JL. Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk. *J Am Coll Nutr* 2000 ; 19 : 300S-307S.
14. Bingham SA. Mechanisms and experimental and epidemiological evidence relating dietary fibre (non-starch polysaccharides) and starch to protection against large bowel cancer. *Proc Nutr Soc* 1990 ; 49 : 153-71.
15. Pi-Sunyer X. Do glycemic index, glycemic load, and fiber play a role in insulin sensitivity, disposition index, and type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2978-9.
16. Kim K-H, Tsao R, Yang R, Cui SW. Phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions. *Food Chem* 2006 ; 95 : 466-73.
17. Guéguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19 : 119S-136S.
18. Llor X, Jacoby RF, Teng BB, Davidson NO, Sitrin MD, Brasitus TA. K-ras mutations in 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Res* 1991;51 : 4305-9.
19. Pierre FHF, Martin OCB, Santarelli RL, et al. Calcium and  $\alpha$ -tocopherol suppress cured-meat promotion of chemically induced colon carcinogenesis in rats and reduce associated biomarkers in human volunteers. *Am J Clin Nutr* 2013 ; 98 : 1255-62.
20. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, et al. Effects of Vitamin D and Calcium on Proliferation and Differentiation in Normal Colon Mucosa: A Randomized Clinical Trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009 ; 18 : 2933-41.
21. Fedirko V, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Pre-diagnostic Circulating Parathyroid Hormone Concentration and Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2011 ; 20 : 767-78.
22. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1984 ; 72 : 1323-5.
23. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr* 2003 ; 57 : 1-17.
24. Santé publique France. *Nutri-Score, 2021.* www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/nutri-score.
25. Tsoi KKF, Pau CYY, Wu WKK, Chan FKL, Griffiths S, Sung JJY. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 682-8.e1-5.
26. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 2406-15.
27. Gong J, Hutter C, Baron JA, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2012 ; 21 : 1974-85.
28. Cao B, Hill C, Bonaldi C, et al. Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015. *Eur J Public Health* 2018 ; 28 : 707-12.
29. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet,*

- nutrition, physical activity and breast cancer*, 2018. [www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Breast-cancer-report.pdf](http://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Breast-cancer-report.pdf)
30. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006 Feb; 7 : 149-56. doi : 10.1016/S1470-2045(06)70577-0.
  31. Santé publique France/Équipe de surveillance et d'épidémiologie. Activité physique et sédentarité. In: *Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016 Volet Nutrition*. Deuxième édition. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. [www.santepublique-france.fr](http://www.santepublique-france.fr)
  32. Murphy N, Cross AJ, Abubakar M, *et al.* A Nested Case-Control Study of Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS Med* 2016 ; 13 : e1001988.
  33. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, *et al.* A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst.* 7 avr 2004;96(7):546-53.
  34. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, *et al.* Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 368-76.
  35. Koohestani N, Tran TT, Lee W, Wolever TM, Bruce WR. Insulin resistance and promotion of aberrant crypt foci in the colons of rats on a high-fat diet. *Nutr Cancer* 1997 ; 29 : 69-76.
  36. Tran TT, Naigamwalla D, Oprescu AI, *et al.* Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology* 2006 ; 147 : 1830-7.
  37. Ho GYF, Wang T, Gunter MJ, *et al.* Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 3029-37.
  38. Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC* 2014 ; 25 : 1397-405.
  39. Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil* 2012 ; 18: 64-9.



# LE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL EN 2030

Antoni Castells <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Département de gastroentérologie, Hospital Clinic of Barcelona, Université de Barcelone, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelone, Catalogne Espagne

---

*« L'art du progrès est d'assurer l'ordre dans le changement  
et de préserver au sein de l'ordre la place du changement. »*

Alfred North WHITEHEAD

---

L'importance du cancer colorectal (CCR) dans le monde lui vaut de figurer parmi les 10 maladies que la Banque mondiale considère comme des fardeaux majeurs pour le système de santé. Si l'incidence du CCR est l'objet de considérables variations géographiques, elle augmente actuellement dans les pays qui voient leur richesse croître. On peut prédire qu'en 2040, le nombre de cas aura encore augmenté, évoluant ainsi de 1,8 million à présent jusqu'à 3,1 millions <sup>1</sup>, et ce malgré la notion qui fait consensus parmi les experts que le CCR est un des cancers les plus accessibles à la prévention.

Il y a cinq décennies, l'Organisation mondiale de la santé a développé des critères afin de déterminer si le niveau de preuve scientifique et le poids d'une maladie en terme de santé publique justifiaient son dépistage et le rendaient possible. Dans les 20 dernières années, un tel niveau de preuve a émergé dans le cas du CCR. En effet, on a pu montrer que les tests de recherche de saignement occulte dans les selles réduisaient la mortalité du CCR, tandis que la coloscopie en réduisait à la fois l'incidence et la mortalité. Ces données ont entraîné le développement d'actions de dépistage du CRC partout dans le monde. En 2018, plus de 50 pays avaient mis en place des programmes de dépistage organisé en population, programmes dont la vaste majorité suivent une démarche en deux temps, la détection de sang dans les selles par un test immunologique (FIT) étant la première, suivie en cas de test positif d'une coloscopie. Actuellement, seuls l'Italie et le Royaume-Uni considèrent la rectosigmoïdoscopie comme un test de dépistage inaugural, et peu de pays ont adopté la coloscopie comme test de dépistage de première ligne **1**. L'absence de réelles preuves

---

<sup>1</sup> <http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>

issues d'essais randomisés contrôlés a contribué à ce scénario hétérogène où aucune stratégie unique de dépistage n'est universellement adoptée.

« *Il est toujours difficile de faire des prédictions surtout lorsqu'il s'agit de l'avenir !* » disait Niels Bohr, prix Nobel de physique et père du modèle atomique. Prédire ce que sera le dépistage du CCR en 2030 n'échappe pas à ce type de difficulté. Cependant, il est peu douteux que les efforts extraordinaires des sociétés scientifiques et des organisations internationales impliquées dans cette recherche, notamment le World Endoscopy Organization Colorectal Cancer Screening Committee <sup>2</sup>, contribueront à « définir » ce futur. Dans ce chapitre, je voudrais essayer d'identifier certains besoins actuellement non satisfaits (les fameux « *unmet needs* ») les plus pertinents et si possible d'anticiper ce que pourraient être les solutions potentielles.

### PARTICIPATION AU DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CCR

L'objectif d'un dépistage en population générale est de découvrir une maladie latente et de détecter des lésions précoces accessibles à un traitement adapté. De façon à optimiser au maximum l'impact d'une campagne de dépistage et de lui assurer une large couverture il est particulièrement recommandé de mettre en place des programmes organisés, à l'inverse de dépistages effectués au cas par cas dits « opportunistes » ; cette approche organisée implique de disposer d'une structure administrative responsable de l'accès au service proposé, de l'assurance qualité, et de l'évaluation <sup>3</sup>.

Le développement d'un programme de dépistage du CCR demeure une entreprise difficile comme en témoigne des taux de participation restant de l'ordre de 40-65 % dans la plupart des pays européens <sup>1</sup>. De façon à surmonter cette difficulté, plusieurs stratégies ont été proposées telles que l'envoi de rappels auprès des non-répondeurs, des campagnes d'information à visée pédagogique, des campagnes de publicité, une simplification des tests de dépistage, l'entraînement des personnels impliqués, la suppression des obstacles administratifs, économiques et/ou des barrières géographiques pour ne citer que ces exemples <sup>4</sup>.

L'une des stratégies les plus attractives destinée à accroître la participation est de proposer plusieurs alternatives de dépistage à la population cible et, à mon humble avis, c'est dans cette direction que nous devrions continuer d'avancer.

L'approche multimodale permet aux participants de choisir leur test après avoir discuté les bénéfices et les risques de chaque option disponible. Récemment, un essai randomisé pragmatique a démontré qu'une stratégie qui combine FIT et coloscopie augmente la participation de 60 à 70 % par rapport à une stratégie fondée sur la seule coloscopie <sup>5</sup>. Dans la stratégie séquentielle, la plupart des participants ont d'emblée une coloscopie, alors que dans la stratégie fondée sur le choix du participant, la majorité réalise d'abord un test FIT. En valeur absolue, l'augmentation des taux de participation n'est que de 8-10 %, montrant ainsi qu'il est nécessaire de continuer à améliorer l'approche multimodale <sup>5</sup>.

### PRÉSENT ET AVENIR DES TESTS DE DÉPISTAGE

Plusieurs études ont prouvé que le dépistage du CCR était dans une population à risque moyen non seulement efficace <sup>6</sup> mais aussi coût-efficace <sup>7</sup>. Les stratégies recommandées pour le dépistage du CCR appartiennent globalement à deux catégories :

1. les tests fécaux, qui incluent la détection d'un saignement occulte et plus récemment la recherche d'une exfoliation d'acides nucléiques (ADN ou miARN) ;
2. les examens morphologiques, qui incluent la rectosigmoidoscopie, la coloscopie, la coloscopie virtuelle (CT scan) et la capsule endoscopique.

La recherche d'un saignement occulte et la rectosigmoidoscopie sont les plus utilisées en Europe et en Australie, où il existe des programmes de dépistage organisé, alors que la coloscopie est la modalité la plus utilisée aux États-Unis, pays où le dépistage est principalement opportuniste <sup>3</sup>.

#### Coloscopie

La coloscopie est considérée comme la méthode la plus précise pour la détection précoce des lésions et la prévention du CCR <sup>6,8</sup>. Bien que l'on ne dispose pas de données issues d'essais randomisés concernant les effets de la coloscopie sur la mortalité liée au CCR, elle est recommandée comme méthode de dépistage de première ligne sur la base de constatations indirectes et d'études observationnelles. En fait, des études de population cas-témoins ont suggéré que la coloscopie diminuait l'incidence du CCR <sup>10</sup> et sa mortalité <sup>11</sup> ; parallèlement des données indiquent que les patients ayant eu une coloscopie négative ont un risque significativement réduit de développer un CCR <sup>12, 13</sup>. Une méta-analyse de 6 études observationnelles évaluant l'efficacité de la coloscopie de dépistage chez des sujets à risque moyen a conclu que cette stratégie était associée à une réduction de l'incidence et de la mortalité liée au CCR atteignant respectivement <sup>14</sup> 69 % et 68 %. Finalement, des études de cohortes de patients porteurs d'adénomes suggèrent également que la coloscopie avec polypectomie pourrait prévenir jusqu'à 80 % des CCR <sup>15</sup>.

Bien que la coloscopie joue un rôle majeur dans toutes les stratégies de dépistage du CCR, non seulement chez les individus à risque moyen mais aussi chez ceux à risque élevé <sup>16</sup>, elle a également ses limites car des lésions peuvent être manquées et ceci selon des taux variables. En ce sens, le taux de détection des adénomes (TDA) est devenu l'indicateur de qualité de la coloscopie le plus important <sup>17</sup>, car directement corrélé à des paramètres cliniquement pertinents tels que le taux de cancers d'intervalle et qu'il est le reflet indirect de marqueurs comme la qualité de la préparation, le caractère complet de la coloscopie, le temps de retrait de l'endoscope ou la motivation et l'expérience de l'endoscopiste <sup>18</sup>.

Au cours des dernières années, certains travaux ont suggéré que la détection automatique des polypes grâce à des systèmes utilisant l'intelligence artificielle (IA) pour-



rait améliorer le TDA. Ainsi dans un essai ouvert, sans double insu, cette approche a permis une augmentation du nombre de polypes hyperplasiques et de micro-polypes détectés, sans différence cependant en ce qui concerne les plus gros adénomes <sup>19</sup>. Ces résultats sont très voisins de ceux d'un essai randomisé, au cours duquel l'usage d'un système informatique a permis d'améliorer le taux de détection des adénomes de moins de 6 mm ainsi que de ceux de 6 to 9 mm, ceci sans augmentation du temps d'examen au retrait <sup>20</sup>. L'efficacité des algorithmes utilisés en IA pour améliorer le TDA a été confirmée par une récente méta-analyse <sup>21</sup>, de même que leur aptitude à différencier avec une bonne précision <sup>22</sup> les petits adénomes des polypes hyperplasiques.

Les difficultés concernant l'emploi de la coloscopie comme outil de première ligne pour le dépistage en population générale sont le niveau de ressources nécessaires et la survenue d'éventuelles complications. En effet, on estime que le coût nécessaire pour mener à bien un dépistage dans l'ensemble d'une population à risque moyen en Europe (soit environ 146 millions de sujets concernés) dépasserait 3 650 millions d'euros par an. De plus, dans ce contexte, bien que le taux de complications graves de la coloscopie (perforation et hémorragie) soit relativement faible (2,4 %) <sup>23</sup>, en valeur absolue le nombre total de complications ne peut être considéré comme négligeable dans une perspective de santé publique. Toutes ces considérations prises en compte et surtout le fait que la prévalence des cancers avancés, cible principale du dépistage du CCR en population à risque moyen, ne dépasse pas 10 % <sup>24</sup>, l'approche la plus rationnelle semble celle qui consiste à limiter l'utilisation de la coloscopie inaugurale aux sujets ayant le plus de risque de présenter de telles lésions.

La sélection des individus qui bénéficient le plus de la coloscopie de dépistage est fondée sur le concept de stratification des risques. L'utilisation de scores mathématiques pour estimer la probabilité de détecter une lésion avancée à la coloscopie est souvent discutée. En effet, plusieurs modèles dérivés d'analyses de régression à partir de larges cohortes d'individus explorés par coloscopie ont été proposés <sup>25-27</sup>. En dépit de différences mineures, la plupart d'entre eux incluent comme facteurs de risque l'âge, le sexe, des antécédents familiaux de CCR, le tabagisme, et l'index de masse corporelle. Cette approche peut se révéler utile dans le cadre d'un dépistage opportuniste où l'information est facilement accessible, mais devient beaucoup plus problématique lors de la mise en œuvre d'un dépistage organisé. Le recours au « profiling » génétique ou génomique a été plus récemment proposé pour sélectionner les sujets principalement prédisposés au développement de tumeurs colorectales. En fait, des variants génétiques fréquents (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ont été identifiés en association avec le risque de CCR par de grandes études pangénomiques et ils semblent jouer un rôle déterminant <sup>28</sup>; cependant l'utilité de ce type de stratification dans une optique de dépistage reste à démontrer. Finalement, l'approche la plus fréquemment employée dans les programmes de dépistage organisé consiste à combiner des méthodes non invasives (ou moins invasives que la coloscopie) pour sélectionner les sujets ayant une

probabilité accrue de présenter des lésions coliques avancées. Dans ce scénario, la recherche d'un saignement occulte dans les selles (FIT) est la stratégie la plus souvent retenue <sup>1</sup>, même si la détection de biomarqueurs moléculaires dans le sang ou les selles semble une alternative prometteuse.

### Recherche d'un saignement occulte dans les selles

Dans le contexte d'un dépistage organisé, la grande majorité des pays ont adopté une stratégie en deux phases, le FIT représentant la première <sup>1</sup>. La recherche d'un saignement occulte dans les selles a prouvé son efficacité pour réduire la mortalité du CCR <sup>29-31</sup> lors d'essais contrôlés randomisés. D'autre part, plusieurs études ont confirmé la supériorité du FIT sur les tests au gaiac, notamment concernant la détection des lésions avancées <sup>32,33</sup>. L'aspect quantitatif du FIT permet la sélection d'un seuil optimal pour une population cible donnée, permettant ainsi d'ajuster le taux de positivité aux ressources locales <sup>1</sup>, ainsi que l'identification des individus dont le risque de développer une néoplasie colorectale avancée est le plus élevé. Ces sujets deviennent ainsi prioritaires dans les centres de dépistage où la demande de coloscopie est importante <sup>34</sup>.

Certaines données suggèrent que le FIT, du fait d'une meilleure acceptabilité, pourrait être plus efficace en population générale que les autres stratégies. En effet, les résultats d'une première analyse de l'étude COLONPREV, un essai multicentrique randomisé et contrôlé conduit en Espagne, ont montré que le dépistage basé sur un seul test FIT était équivalent à la coloscopie pour la détection du CCR en termes de rendement diagnostique, de détection et de *staging* tumoral. Il est intéressant de noter que le FIT était mieux accepté que la coloscopie, nécessitant cinq fois moins d'endoscopies pour détecter une lésion avancée, avec parallèlement moins de complications <sup>24</sup>. Les résultats à long terme de cette étude et d'autres en cours – les études SCREESCO <sup>35</sup> et CONFIRM <sup>36</sup> qui comparent l'efficacité de la coloscopie et du FIT pour le dépistage du CCR dans des populations à risque moyen – permettront d'établir de façon définitive le réel impact de ces stratégies sur la mortalité liée au CCR.

### Biomarqueurs moléculaires

Bien que le niveau de preuve concernant l'efficacité du dépistage basé sur le FIT soit en faveur de la mise en œuvre de cette stratégie, celle-ci comporte certaines limites notamment une sensibilité encore trop faible pour la détection des adénomes avancés, un taux élevé de faux positifs conduisant à des coloscopies inutiles, et enfin un taux de participation encore insuffisant. L'utilisation de biomarqueurs pourrait permettre de surmonter ces limites.

Durant les dernières décennies, de nombreux événements moléculaires intervenant dans les processus d'initiation et de développement du CCR ont été identifiés. Ainsi, des modifications géniques et épigénétiques peuvent constituer des biomarqueurs non

invasifs s'ils sont mesurables dans les liquides biologiques. En fait, l'exfoliation de cellules néoplasiques dans les selles est un processus continu chez les patients atteints de CCR ; parallèlement les cellules cancéreuses peuvent migrer vers la circulation systémique à la faveur du processus d'angiogénèse tumorale.

Les premières études utilisant des tests de détection de l'ADN dans les selles ont montré une sensibilité décevante. Cependant, au cours des dernières années, des progrès techniques importants sont apparus tels que :

- ◆ une meilleure stabilité des tampons,
- ◆ l'utilisation de marqueurs plus discriminants,
- ◆ une meilleure sensibilité des méthodes analytiques.

L'ensemble de ces progrès aboutit à une meilleure sensibilité diagnostique à la fois pour les cancers et les lésions précancéreuses. Le test fécal ADN multicibles (Cologuard<sup>®</sup>, Exact Sciences, Madison, WI) est basé sur un test moléculaire quantitatif recherchant des mutations *KRAS*, des altérations aberrantes de la méthylation de *NDRG4* et *BMP3*, et de la  $\beta$ -actine, associé à la recherche de l'hémoglobine. Ce test multicibles détecte plus de lésions néoplasiques que le FIT, au prix cependant d'une moindre spécificité [37](#).

Plus récemment nous avons validé, techniquement et cliniquement, un algorithme basé sur une signature miARN dans les selles – le miRFec test. L'algorithme est généré par un ordinateur (*Gradient Boosting Machine*) et il inclut deux miARN fécaux (miR-421 and miR-27a-3p) et la concentration d'hémoglobine fécale, ainsi que l'âge et le sexe. Cet algorithme identifie les patients atteints de néoplasies colorectales avancées avec plus de précision que la seule concentration d'hémoglobine chez les sujets FIT-positifs [38](#), [39](#). Une grande étude prospective comparant l'efficacité et le coût-efficacité du miRFec test et du FIT est en cours de planification.

L'utilisation de biomarqueurs sanguins est également envisagée car elle pourrait faciliter les prélèvements en situation de dépistage. Dans ce but, deux stratégies différentes ont été évaluées. La première consiste en la détection de profils de méthylation aberrants de l'ADN, tels qu'ils ont été constatés dans le plasma et le sérum de patients atteints de CCR [40](#). Malheureusement, la plupart des études fondées sur cette approche a certes montré une sensibilité élevée pour le diagnostic de CCR, mais des résultats médiocres pour la détection des adénomes. Ainsi, les résultats de l'étude PRESEPT, le plus grand essai multicentrique évaluant la méthylation de septine 9, et le seul concernant un test disponible commercialement, ont été très décevants, avec des sensibilités respectives de 48 et 11 % pour la détection du CCR et des adénomes avancés [41](#).

Une seconde stratégie est basée sur le fait que les miARN peuvent également être détectés dans le plasma et le sérum [40](#). Récemment, nous avons identifié un panel de six miARN (miR18a, miR19a, miR19b, miR15b, miR29a, and miR335) qui sont significativement up-régulés chez les patients atteints de CCR [42](#). Une étude de validation menée dans une cohorte indépendante de patients a montré que cette signature

moléculaire permettait d'atteindre une sensibilité de 85 % et une spécificité de 90 % lorsqu'il s'agissait de distinguer des patients atteints de néoplasies colorectales avancées d'individus sains [43](#). Ces résultats confortent l'idée d'utiliser les miARN comme biomarqueurs pour le dépistage du CCR. Cependant, de grands essais comparatifs sont nécessaires pour valider cette alternative.

## RÉFÉRENCES

1. Young GP, Rabeneck L, Winawer SJ. The Global Paradigm Shift in Screening for Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2019 ; 156 : 843-51.
2. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, *et al.* World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2018;155:909-925.
3. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2010.
4. Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, *et al.* Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13:464.
5. Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P, *et al.* Participation in Competing Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Randomized Health Services Study (PIC-COLINO Study). *Gastroenterology* 2021 ; 160 : 1097-105.
6. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, *et al.* Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
7. Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ. Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation. *PLoS Med* 2010; 7: e1000370. doi : 10.1371/journal.pmed.1000370
8. Winawer S, Fletcher R, Rex D, *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 544-60.
9. Gonzalez-Suarez B, Pages M, Araujo IK, *et al.* Colon capsule endoscopy versus



- CT colonography in FIT-positive colorectal cancer screening subjects: a prospective randomised trial-the VICOCA study. *BMC Med* 2020 ; 18 : 255.
10. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 22-30.
  11. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 1-8.
  12. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1218-24.
  13. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 2011 ; 61 : 1576-82.
  14. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014 ; 348 : g2467.
  15. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 687-96.
  16. Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 404-9.
  17. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1795-803.
  18. Jover R, Zapater P, Polania E, et al. Modifiable endoscopic factors that influence the adenoma detection rate in colorectal cancer screening colonoscopies. *Gastrointest Endosc* 2013 ; 77 : 381-9.
  19. Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019 ; 68 : 1813-9.
  20. Repici A, Badalamenti M, Maselli R, et al. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020 ; 159 : 512-20.
  21. Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, et al. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021 ; 93 : 77-85.
  22. Byrne MF, Chapados N, Soudan F, et al. Real-time differentiation of adenomatous and hyperplastic diminutive colorectal polyps during analysis of unaltered videos of standard colonoscopy using a deep learning model. *Gut* 2019 ; 68:94-100.

23. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 849-57.
24. Quintero E\*, Castells A\*, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 697-706. \*Premiers auteurs.
25. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014 ; 63 : 1112-9.
26. Wong MC, Lam TY, Tsoi KK, et al. Predictors of advanced colorectal neoplasia for colorectal cancer screening. *Am J Prev Med* 2014 ; 46 : 433-9.
27. Ma GK, Ladabaum U. Personalizing colorectal cancer screening: a systematic review of models to predict risk of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1624-34.
28. Huyghe JR, Bien SA, Harrison TA, et al. Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer. *Nat Genet* 2019 ; 51 : 76-87.
29. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996 ; 348 : 1472-7.
30. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996 ; 348 : 1467-71.
31. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1365-71.
32. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guIAac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007 ; 56 : 210-4.
33. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guIAac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 82-90.
34. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 628-36.
35. Wangmar J, Jervaeus A, Fritzell K, Wangdahl J, Hultcrantz R, Wengstrom Y. Health literacy levels and views about being invited to a colorectal cancer screening program. *Acta Oncol* 2018 ; 57 : 743-9.
36. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ, et al. Colonoscopy vs. Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM): Rationale for Study Design. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112 : 1736-46.
37. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA tes-

- ting for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1287-97.
38. Duran-Sanchon S, Moreno L, Auge JM, *et al.* Identification and Validation of MicroRNA Profiles in Fecal Samples for Detection of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020 ; 158 : 947-57.
  39. Duran-Sanchon S, Moreno L, Gomez-Matas J, *et al.* Fecal MicroRNA-Based Algorithm Increases Effectiveness of Fecal Immunochemical Test-Based Screening for Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19 : 323-30.
  40. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, *et al.* Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ; 105 : 10513-8.
  41. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, *et al.* Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014 ; 63 : 317-25.
  42. Giraldez MD, Lozano JJ, Ramirez G, *et al.* Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 681-8.
  43. Herreros-Villanueva M, Duran-Sanchon S, Martin AC, *et al.* Plasma MicroRNA Signature Validation for Early Detection of Colorectal Cancer. *Clin Transl Gastroenterol* 2019 ; 10 : e00003.



# QUELLE SERA LA PLACE DE LA COLOSCOPIE DIAGNOSTIQUE À L'HORIZON 2030 ?

Guillaume Perrod <sup>1</sup>, Mehdi Cadi <sup>2</sup>, Emmanuel Coron <sup>3</sup>, Gabriel Rahmi <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital européen Georges Pompidou,  
APHP.Centre, université de Paris

<sup>2</sup>Service de radiologie, Hôpital européen Georges Pompidou,  
APHP.Centre, université de Paris

<sup>3</sup>Service de médecine interne, Genève, Suisse

---

*« L'ingénierie, la médecine, les affaires, l'architecture et la peinture se soucient  
non du nécessaire mais du contingent – non de comment les choses sont,  
mais de comment elles pourraient être – en bref, du design. »*

Herbert SIMON

---

Le principal examen endoscopique en 2022 pour explorer parfaitement la lumière colique est la coloscopie optique. Elle permet de faire le diagnostic des lésions précancéreuses et des cancers. Elle est, en France, majoritairement réalisée sous anesthésie générale après une préparation colique par voie orale, souvent mal vécue par les patients.

Il est difficile de prévoir quelle sera la place de cet examen à l'horizon 2030 mais il est sûr que de nouvelles techniques purement diagnostiques représenteront autant d'alternatives efficaces et lui raviront probablement la première place au moins dans certaines indications. La technique d'exploration diagnostique acceptable par l'ensemble des patients et qui sera privilégiée devra répondre à plusieurs caractéristiques, en dehors bien sûr d'être performante pour détecter les lésions néoplasiques colorectales et d'avoir un faible coût. Tout d'abord, il faudrait qu'elle soit sûre et idéalement sans complication, ce qui n'est pas le cas avec la coloscopie optique, même si les hémorragies et les perforations sont rares, voire exceptionnelles. Il faudrait un examen qui ne nécessite pas de préparation colique par voie orale, inconfortable et toujours contraignante. Enfin, un examen sans anesthésie générale devrait être privilégié compte tenu de sa disponibilité limitée, de son coût et du risque éventuel de complications propres à l'anesthésie.

Parmi les techniques qui pourraient répondre en totalité ou en partie à ces critères figurent la capsule colique, les examens radiologiques comme la coloscopie

virtuelle et la tomographie par émissions de positons ou TEP-scan (figure 1). Nous n'aborderons pas dans ce chapitre le rôle éventuel de la « biopsie liquide » et des marqueurs biologiques dont le développement est encore en cours de validation.

## QUELLES SERONT LES ALTERNATIVES DIAGNOSTIQUES EN 2030 ?

### La coloscopie de 2030 ne sera plus celle de 2022

Ce point mérite en effet d'être souligné avant toute comparaison entre les alternatives possibles en matière d'exploration colique. Parmi les avancées hautement probables car déjà engagées il faut souligner le rôle de l'intelligence artificielle (IA). L'IA s'impose progressivement en médecine; elle représente une aide précieuse pour la prise en charge des patients et ceci n'est pas spécifique de l'endoscopie digestive mais concerne aussi d'autres disciplines, notamment l'imagerie radiologique.

L'IA fait appel à « l'apprentissage machine » (ou *machine learning*), à travers des méthodes de résolution de problèmes appelées « algorithmes ». Les applications de l'IA les plus immédiates en médecine concernent le traitement de l'image. Dans le domaine de la coloscopie, des systèmes spécifiques de traitement de l'image en temps réel ont été développés, apportant une aide majeure aux opérateurs pour la détection et la caractérisation des lésions coliques.

Actuellement, le taux de détection d'adénomes (TDA) est défini par la détection d'au moins un adénome lors de la coloscopie. Il s'agit de l'un des critères de qualité majeur de la coloscopie car il est directement lié au risque de survenue d'un cancer colorectal d'intervalle <sup>1</sup>. Ainsi, les études ont montré une corrélation inverse entre ces entre le TDA et le taux de cancer d'intervalle <sup>2</sup>. Malheureusement, il existe une grande variabilité interopérateurs du TDA et les études en tandem ont montré que le taux d'adénome manqués était lui aussi largement variable, allant de 6 à 41 % <sup>3</sup>. Parmi ces lésions manquées, on distingue celles qui sont liées à une amputation des champs visuels (plis muqueux, résidus, etc.) de celles qui sont manquées par l'opérateur. Pour les premières, l'utilisation d'outils endoscopiques se fixant à l'extrémité de l'endoscope (capuchon, système de ballons, etc.) ou permettant une augmentation du champ visuel ont montré une amélioration du TDA <sup>3</sup>. En revanche, pour les lésions manquées par l'opérateur, plusieurs solutions ont été proposées sans résultats probants <sup>4</sup>.

Avec le développement de l'IA, les dispositifs d'aide à la détection (CADE) ont été développés spécifiquement pour la coloscopie. Ces systèmes simples d'utilisation ont montré des résultats très prometteurs comparativement à lumière blanche haute définition (HD). En effet, les données de la première méta-analyse regroupant cinq essais contrôlés randomisés (4 354 patients) ont confirmé un TDA significativement plus élevé dans le groupe CADE que dans le groupe HD (36,6 %

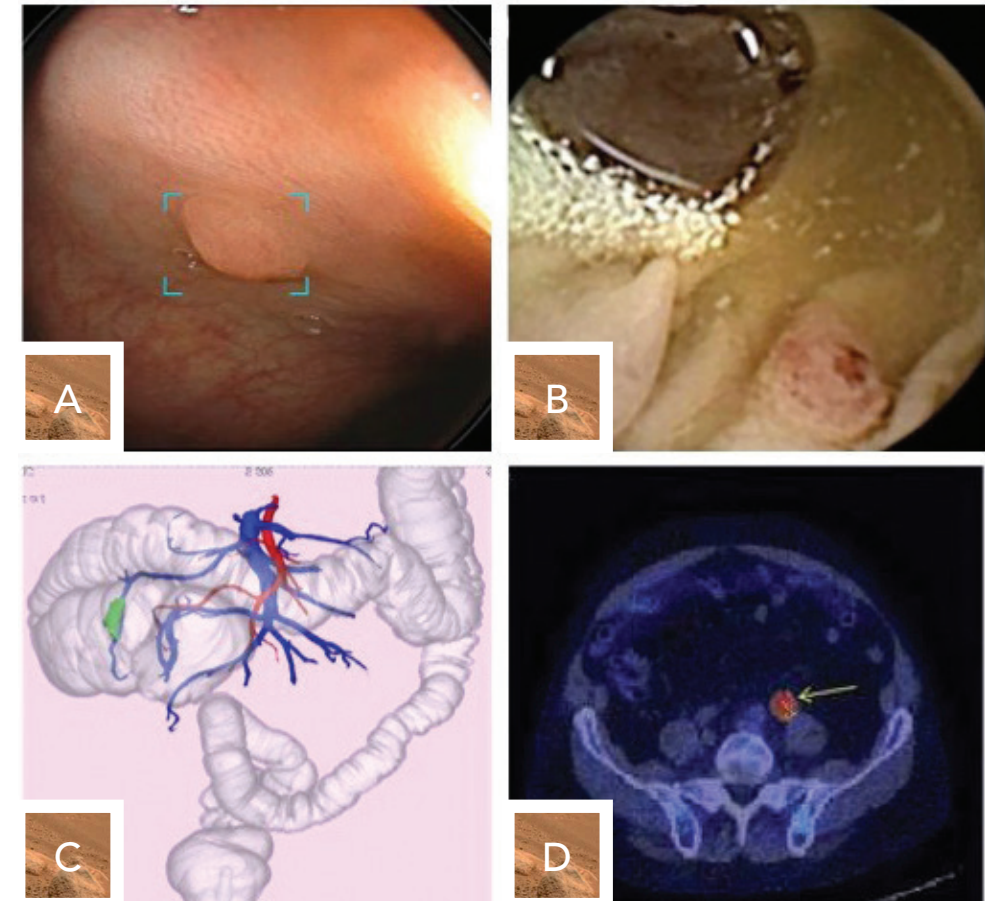


FIGURE 1. Différentes modalités d'exploration de la lumière colorectale. A) Détection automatique avec un système d'intelligence artificielle (Système CADEYE, Fujifilm®) d'un polype colique (lumière blanche, le polype est entouré par un marquage bleu); B) petit polype colique vu à la vidécapsule (Pill-Cam VCC2, Medtronic®) dans le cadran inféro-droit; C) coloscopie virtuelle avec injection de produit de contraste iodé et reconstructions spatiales en trois dimensions (angiocoloscaner 3D [ACS 3D]) d'un adénocarcinome du colon droit (en vert); D) tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) couplé au scanner (TEP-scan) montrant une zone de captation accrue (flèche) révélant un adénocarcinome invasif du rectum.



contre 25,2 % ;  $p < 0,01$ ) **5**. Cette aide à la détection des adénomes paraît une réelle avancée technologique car elle semble aussi supérieure aux techniques de chromo-endoscopie, particulièrement pour les lésions  $< 5$  mm. Les données récentes d'une autre méta-analyse couplant les résultats de 50 essais randomisés contrôlés (34 445 coloscopies), confirment la supériorité des dispositifs CADe pour la détection des lésions adénomateuses coliques **6**. Dans ce travail comparant différentes modalités d'aide à la détection au *gold standard* (HD), les TDA étaient supérieurs de 7,4 % dans les groupes CADe (OR 1,78 [IC 95 % : 1,44–2,18]) et de 4,4 % dans le groupe chromo-endoscopie (1,22 [1,08–1,39]). De manière intéressante, la comparaison du TDA entre ces deux groupes (analyse par comparaisons croisées) était elle aussi en faveur du groupe CADe (OR 1,45 [1,14–1,85]), confirmant la supériorité de l'IA.

Il en est de même pour la caractérisation des polypes coliques. Actuellement, il est recommandé de réséquer tous les polypes détectés lors de la coloscopie, ce qui représente un coût économique et sociétal considérable. Une étude médico-économique américaine, évalue le coût des polypectomies endoscopiques à 179 \$ par personne et un coût d'analyse anatomopathologique à 46 \$ par personne **7**. Dans ce contexte, plusieurs équipes suggèrent de ne réséquer que les petits polypes correspondant à des polypes adénomateux et de laisser en place les petits polypes hautement probables d'être hyperplasiques (stratégie dite de « *predict-and-leave* »). D'autres, proposent de réséquer et « jeter » les petits polypes sans analyse histologique complémentaire (stratégie dite de « *predict-resect-and-discard* ») **8**. Dès lors, l'enjeu majeur consiste à distinguer les polypes adénomateux des polypes hyperplasiques afin de déterminer la nécessité d'une polypectomie et d'une analyse histologique. L'Association américaine de gastroentérologie recommande d'utiliser une méthode diagnostique des polypes adénomateux extrêmement fiable (valeur prédictive négative [VPN]) de 90 % pour pouvoir utiliser les stratégies dites de « *predict-resect-and-discard* » **9**. Actuellement, la coloscopie HD et la chromo-endoscopie virtuelle ne permettent pas de se substituer à l'analyse histologique **10**.

L'utilisation de l'IA pour détecter et prédire l'histologie des polypes percoloscopie permettrait de s'affranchir de l'analyse histologique (biopsie optique). L'évaluation de ces dispositifs de type CADx est en cours. Des premiers travaux sur images fixes d'adénomes ont permis de confirmer des performances diagnostiques similaires des dispositifs CADx comparativement à celles d'experts (sensibilité, spécificité et précision de 92,9 %, 90,6 % et 91,7 % respectivement) **11,12**. Ces résultats sont très prometteurs mais doivent encore être validés prospectivement pour confirmer leur VPN élevé. D'autre part, ce système de caractérisation ne peut prédire que deux sortes de polypes, les hyperplasiques et les néoplasiques, sans faire la distinction entre dysplasie de haut grade, cancer superficiel ou cancer infiltrant.

### La vidéo-capsule colique

L'endoscopie capsulaire a connu une révolution technologique ces vingt dernières années. Le principal avantage de la capsule du colon est son caractère non invasif ne nécessitant pas d'anesthésie générale. Après l'ingestion d'une caméra embarquée qui se présente sous la forme d'une grosse gélule, les images du colon sont envoyées et stockées dans un enregistreur qui permettra ensuite de recréer tout le film du colon. Cet examen est généralement organisé en externe et dans de nombreux centres, dans le cadre de la délégation des tâches, c'est une infirmière qui est en charge d'expliquer l'examen au patient, de sa réalisation et de la surveillance du patient, voire d'une première sélection des images d'intérêt.

La principale limite de la capsule, outre le fait qu'il ne s'agit que d'un examen diagnostique et non thérapeutique, est la nécessité d'une préparation orale renforcée. Une bonne préparation est cependant indispensable pour obtenir un résultat fiable. La capsule colique est composée de deux têtes de lecture qui permettent l'analyse de la quasi totalité de la muqueuse colique. Le temps de lecture du film généré peut également être considéré comme une limite car il prend en moyenne une heure. Cependant la lecture est simple pour un opérateur entraîné.

Plusieurs études prospectives contrôlées ont validé la sensibilité et la spécificité de la capsule colique de seconde génération dans l'indication de dépistage des néoplasies colorectales **13-18**. Sur la base de ces données, la HAS (Haute Autorité de santé) a autorisé en 2016 en France la réalisation de la capsule colique « *chez un sujet adulte pour la recherche de polypes et de cancers dans un contexte de coloscopie optique incomplète non imputable à un défaut de préparation colique ou à une sténose digestive* ».

La capsule colique dans l'avenir pourrait être l'examen de choix pour l'exploration diagnostique endoscopique colique. En effet on peut imaginer la possibilité de recevoir sa capsule à domicile sur ordonnance médicale, de faire sa préparation et de réaliser l'enregistrement sans avoir à se rendre à l'hôpital. La société Medtronic a déjà lancé un tel programme en s'associant à Amazon aux États-Unis pendant la crise sanitaire liée au SRAS-Cov-2. Les images pourraient être transmises *via* un cloud (solution de stockage à distance) vers un centre de lecture automatisée qui générerait un compte rendu pour le gastroentérologue. Cette lecture automatisée sera demain très probablement la règle grâce au développement de l'intelligence artificielle.

### La coloscopie virtuelle

La coloscopie virtuelle (CV) ou coloscaner est une modalité d'imagerie colique non invasive. La CV existe depuis plus de 20 ans, ses performances lui ont permis de remplacer définitivement les méthodes d'imagerie conventionnelle (la-

vement baryté) maintenant dépassées. Malgré cela, elle est encore peu connue par les médecins et le public, et donc peu prescrite. Elle permet non seulement de détecter lésions coliques précancéreuses et cancers coliques, mais également d'explorer les organes extra-digestifs à la recherche d'éventuelles anomalies cliniquement significatives [19,20](#).

Cette technique d'imagerie digestive en coupe se distingue du scanner abdomino-pelvien conventionnel par la nécessité d'une préparation colique la veille de l'examen, qui repose sur l'administration *per os* d'un laxatif (citrate de magnésium) et l'adjonction de deux produits de contraste oraux pour un double marquage des selles résiduelles. Une autre étape est la distension à basse pression par le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) du cadre colique à l'aide d'un insufflateur automatique. Cette étape est réalisée sous le contrôle d'un manipulateur en radiologie formé à la technique et entièrement autonome. L'interprétation des images à l'aide d'un logiciel dédié permet d'obtenir une vue 3D de la lumière colique et effectuer une navigation endoluminale antérograde et rétrograde du rectum vers le caecum. La CV est un examen que l'on réalise sans injection intraveineuse de produit de contraste iodé. En cas de tumeur colique suspecte, l'injection d'iode par voie intraveineuse permet de réaliser dans le même temps le bilan d'extension tumorale à distance en réalisant un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et un bilan tumoral local par un angiocoloscanner 3D (ACS 3D) permettant de compléter le bilan préopératoire. La CV est une méthode très peu invasive et le taux de perforation décrit chez des patients asymptomatiques dans le cadre d'un dépistage est d'environ 0,003 %.

La CV joue un rôle important dans la prévention du CCR et le diagnostic des formes précoces. Si l'on se base sur les essais cliniques randomisés [21,22](#), les essais multicentriques [23](#) ou monocentriques [24](#) et les méta-analyses [25](#) ayant étudié la détection par CV des CCR et des adénomes de grande taille (> 10 mm), toutes les données s'accordent sur le fait que les performances diagnostiques de la CV sont similaires à celles de la coloscopie optique, aussi bien chez les patients symptomatiques que chez les sujets asymptomatiques (95 %). En revanche la sensibilité de la coloscopie optique semble meilleure que la CV dans la littérature pour détecter les polypes intermédiaires (6-9 mm). Selon les recommandations des sociétés européennes d'endoscopie et d'imagerie digestive, une polypectomie endoscopique est recommandée à la suite d'une CV montrant un polype [26](#).

La CV joue également un rôle dans le bilan avant chirurgie par laparoscopie d'une tumeur non résécable par voie endoscopique. Le bilan préopératoire d'un cancer colique repose sur la coloscopie optique et le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté. La coloscopie optique permet d'établir le diagnostic histologique de la tumeur, d'en préciser la topographie et de rechercher la présence de lésions coliques synchrones (2-11 %). Cependant, en cas de tumeur non franchissable, ou

lorsque la tumeur siège au niveau du colon transverse ou du colon gauche, en particulier en cas de dolichocolon, la coloscopie optique a ses limites. Dans ces situations, la CV avec injection de produit de contraste iodé et reconstructions spatiales en trois dimensions (angiocoloscanner 3D : ACS 3D), permet d'apprécier la morphologie de l'ensemble du colon sous la forme d'un modèle 3D orientable et d'établir le siège précis de la tumeur. La fusion des images coliques avec celles de l'angioscanner permet de réaliser dans le même temps une cartographie vasculaire, artérielle et veineuse de l'ensemble du colon et du segment colique où siège la tumeur. Elle permet aussi de rechercher des tumeurs coliques synchrones en cas de coloscopie incomplète et de préciser le T-score en évaluant le degré de pénétration de la tumeur au travers de la paroi digestive dans le mésocolon. Ainsi, les tumeurs localement avancées pourraient bénéficier d'une chimiothérapie préopératoire. L'ACS 3D permet de réaliser, en un seul passage, le bilan tumoral locorégional préopératoire et de le compléter si nécessaire par un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour le bilan d'extensions à distance de la tumeur. La CV est également indiquée en cas de coloscopies optiques incomplètes : un dolichocolon, une sténose inflammatoire, un sigmoïde fixé par suite d'adhérences post-opératoires ou une tumeur non franchissable par l'endoscope.

Cette technique radiologique est très peu invasive, nécessite une préparation moins agressive que la coloscopie optique et est très peu irradiante. Elle pourrait donc dans l'avenir trouver sa place comme outil de diagnostic des lésions précancéreuses et des formes précoces de cancer colorectal.

#### La tomoscintigraphie par émission de positons couplé au scanner

La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) couplée au scanner (TEP-scan ou PET-Scan en anglais) est une méthode d'imagerie métabolique qui analyse le corps entier. Elle est principalement utilisée en oncologie digestive pour détecter plus précocement les métastases. Néanmoins, la question se pose de son efficacité pour détecter également des lésions colorectales cancéreuses voire précancéreuses, du fait des progrès technologiques récents et de l'amélioration des protocoles d'injection des radio-isotopes.

Ainsi, Kim *et al.* [27](#) rapportent les résultats d'une étude coréenne portant sur 345 patients ayant eu un TEP-Scan pour cancer colique sténosant empêchant l'exploration du colon d'amont par coloscopie, puis finalement opérés. Quatorze patients avaient une hyperfixation focale de fluoro-désoxyglucose (FDG), un analogue radio-pharmaceutique du glucose (n = 39 zones de fixation suspecte). Par patient, les performances du TEP-Scan pour détecter un cancer synchrone d'amont étaient les suivantes : sensibilité (Se) 100 %, spécificité (Sp) 94 %, valeur prédictive positive (VPP) 41 %, valeur prédictive positive (VPN) 100 %. Par lésion, les performances étaient : Se 100 %, Sp 93 %, VPP 36 %, VPN 100 %. En revanche, la Se et la Sp du TEP-scan étaient nettement moins bonnes pour les adénomes avancés (46 % et 93 %, respectivement).



La détection de zones focales d'hyperfixation de 18-FDG a fait l'objet d'une étude rétrospective à partir de 41 538 TEP-scan réalisés sur 10 ans dans le centre de la Mayo Clinic [28](#). Dans cette étude, la majorité des examens étaient réalisés pour le bilan d'extension d'une tumeur (74 % solide, 26 % hématologique). Une hyperfixation colique focale était notée dans 0,7 % des cas, mais associée à une lésion colique précancéreuse ou cancéreuse dans 32 % et 14 % des cas, respectivement. La localisation colique droite était le plus souvent associée à des lésions coliques (42 %) alors que la localisation sigmoïdienne était le plus souvent associée à une hyperfixation non spécifique. Enfin, il est remarquable de noter que figuraient, parmi les lésions précancéreuses mises en évidence, des adénomes tubuleux (n = 36) ou tubulovilleux (n = 27) en dysplasie de bas grade, et des lésions festonnées sessiles (n = 4), ce qui témoigne des progrès continus de l'imagerie métabolique.

Une étude japonaise [29](#), portant sur un petit nombre de patients (n = 48) et bien que plus récente, battait en brèche ces performances. La revue rétrospective de 51 zones d'hyperfixation focale en 18-FDG montrait que seulement la moitié de ces zones correspondait à des lésions cancéreuses (n = 14) ou à des adénomes (n = 16). Le reste correspondait à des polypes hyperplasiques, des érosions coliques, des diverticules, et un lymphome. De manière intéressante, les auteurs rapportaient un indice de captation (précoce et retardée) plus élevé dans les lésions cancéreuses et les adénomes, ce qui pourrait permettre de mieux discriminer les lésions à explorer par endoscopie. Cependant, les explorations endoscopiques montraient que 4 lésions avaient été manquées par le TEP-scan, dont 2 adénomes avancés (< 10 mm) et 2 tumeurs à extension latérale (LST) avec adénocarcinome intra-muqueux.

Une autre étude japonaise [30](#) apporte des informations complémentaires sur les performances du TEP-scan en fonction de la taille des adénomes. L'indication de l'examen était l'exploration du colon d'amont, avec coloscopie complémentaire avant chirurgie ou dans l'année qui suivait la chirurgie. À partir de 83 patients, les auteurs ont déterminé que la Se et la VPP du TEP-scan étaient de 25 % et 78 %, respectivement. La Se était meilleure pour les lésions plus grosses : 3 % si < 5 mm, 30 % si 6-10 mm, 45 % si 11-20 mm, 71 % si > 21 mm. La Se était également meilleure pour les lésions plus avancées histologiquement : 15 % si dysplasie de bas grade, 38 % si dysplasie de haut grade, 67 % si carcinome superficiel, 100 % si carcinome invasif. De façon intéressante, les lésions apparaissant plus rondes au TEP-scan étaient prédictives de lésions néoplasiques.

En résumé, si le TEP-scan offre l'avantage d'une méthode non invasive, réalisable en ambulatoire, sans préparation contraignante ni anesthésie générale (AG), les performances diagnostiques demeurent clairement inférieures, dans l'état actuel de développement de la technique, aux autres méthodes diagnostiques : coloscopie, vidéocapsule et coloscopie virtuelle. De plus se pose le problème de l'accès à un examen de ce type pour des indications aussi fréquentes que celles de l'examen morphologique du colon.

## L'EMBARRAS DU CHOIX : VERS DES INDICATIONS PLUS PERSONNALISÉES EN 2030 ?

Dans un contexte où l'offre en matière d'examens morphologiques performants du colon va augmenter, il conviendra sans doute de s'orienter vers une approche plus individualisée imposant dès maintenant une réflexion prospective.

Le *tableau 1* résume les avantages et limites des quatre types d'investigation morphologique développées ci-dessus. On peut sans grand risque affirmer dès maintenant qu'aucun de ces examens « ne cochera toutes les cases » en 2030, l'une des limites majeures restant notamment la préparation (sauf pour le TEP-scan). En revanche, les incertitudes en matière de coût sont importantes dans la mesure où il est difficile de prévoir les décisions des agences de santé, celles-ci devant également tenir compte de l'environnement économique, sociétal, politique ainsi que de la démographie médicale. Il est, enfin, souhaitable de ne pas se diriger vers un scénario de compétition interdisciplinaire (à savoir gastroentérologie *vs* radiologie *vs* médecine nucléaire), mais plutôt de prendre en compte les avantages et limites de chaque examen et de l'adapter au cas du patient et à son environnement personnel.

TABLEAU 1. Avantages et limites des examens morphologiques du colon à l'horizon 2030

	Coloscopie	Vidéocapsule	Coloscopie virtuelle	TEP-scan
Préparation	++++	+++	+++	0
Inconfort	0 si AG	0 ou +	+	0
Performance diagnostique	++++	+++	+++	+
Accès à l'examen	+++	++++	+++	Limité
Acte thérapeutique dans le même temps	Oui	Non	Non	Non
Coût *	+++ (AG)	+++	++	?
Risque	+	0 (si pas CI)	+ (Rx)	0

\* En fonction de la tarification actuelle susceptible de changer ; coûts réels à déterminer. AG : anesthésie générale ; CI : contre-indications ; Rx : radiations.

La figure 2 représente de façon schématique une tentative de positionnement de chaque examen en essayant de prendre en compte plusieurs paramètres décisionnels, en plus de la performance diagnostique, tels que :

- ◆ l'indication diagnostique (symptômes d'intestin irritable *vs* antécédents familiaux de CCR par exemple),
- ◆ la tolérance à la préparation et le vécu d'examens antérieurs,
- ◆ le désir d'éviter une AG et/ou de faire l'examen à domicile, l'accessibilité à l'examen, la probabilité d'avoir à faire dans le même temps un acte thérapeutique (coloscopie d'emblée si polypectomie probable), présence de contre-indications (comorbidités, signes d'obstruction contre indiquant la capsule notamment)...

Par ailleurs, le risque, même minime, sera sans doute de moins en moins accepté par la société, ce qui conduira à privilégier la sécurité (pour le malade comme pour le médecin). Il est probable que des modélisations basées sur des approches plus ou moins complexes seront développées, avec là encore la possibilité d'une aide fondée sur l'IA. Ces modèles pourront également intégrer des scénarii plus complexes tel que l'usage en alternance de plusieurs examens pour le suivi des malades, par exemple capsule et coloscopie.

## CONCLUSION

La coloscopie à l'horizon 2030 va donc sûrement encore occuper une place importante dans le diagnostic des cancers colorectaux. Les évolutions technologiques très rapides vont permettre à cet examen d'être encore plus performant, notamment grâce à l'IA en améliorant le TDA et en réduisant au maximum le risque de cancer d'intervalle.

Cependant, un des enjeux majeurs sera d'augmenter l'acceptabilité d'un examen dont l'objectif est de diagnostiquer une forme précancéreuse ou cancéreuse superficielle colorectale. Cette acceptabilité passe par une logistique plus facile (envoi de la capsule à domicile sur simple commande internet par exemple, aucune anesthésie ou préparation colique, aucune complication, aucune irradiation...) et le caractère le moins invasif possible de la technique.

Ainsi, les techniques non invasives ne nécessitant pas d'hospitalisation l'emporteront probablement, sans même envisager un contexte de crise sanitaire retentissant fortement sur l'organisation des soins.

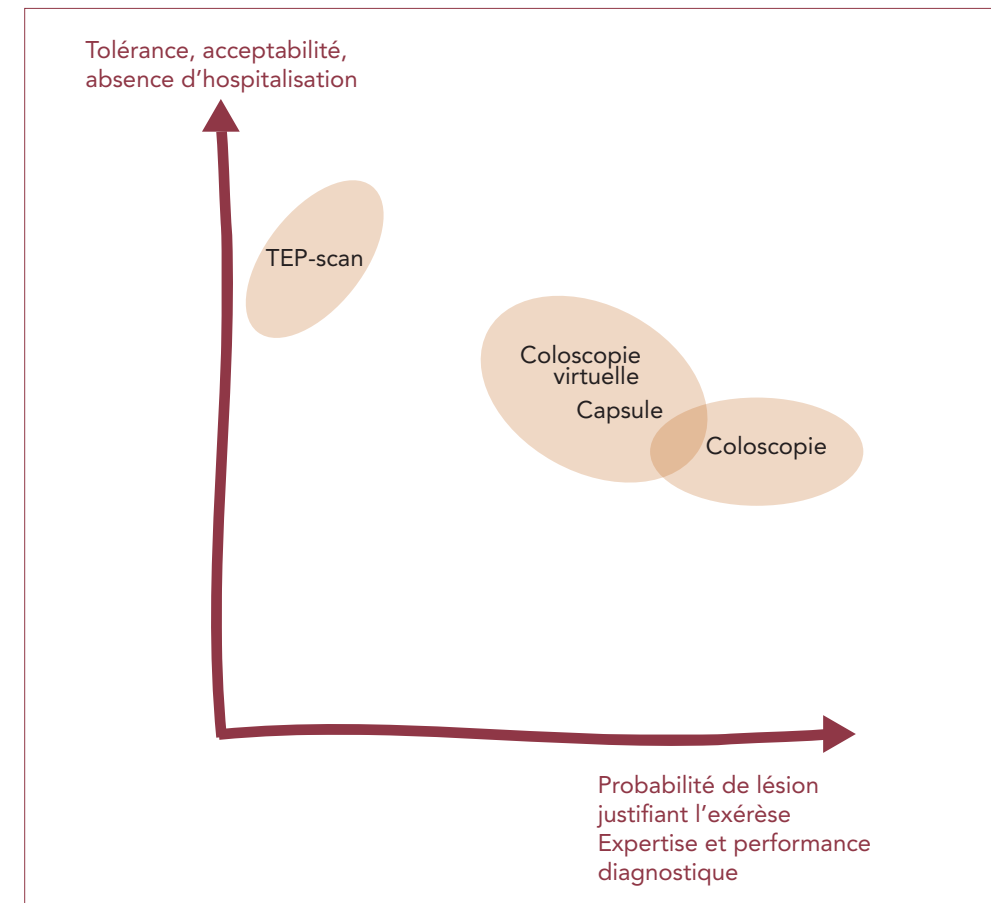


FIGURE 2. Tentative de positionnement des examens morphologiques du colon en vue de la détection de cancer colorectal ou de lésion précancéreuse. Les cercles ocres délimitent les indications des différents examens. Comme on peut le constater, les indications de la coloscopie virtuelle, de la capsule et de la coloscopie se chevauchent.



## RÉFÉRENCES

1. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 96-102.
2. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, *et al.* Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1298-306.
3. Ahn SB, Han DS, Bae JH, Byun TJ, Kim JP, Eun CS. The Miss Rate for Colorectal Adenoma Determined by Quality-Adjusted, Back-to-Back Colonoscopies. *Gut Liver* 2012 ; 6 : 64-70.
4. Ngu WS, Bevan R, Tsiamoulos ZP, *et al.* Improved adenoma detection with Endocuff Vision: the ADENOMA randomised controlled trial. *Gut* 2019 ; 68 : 280-8.
5. Wang P, Berzin TM, Brown JRG, *et al.* Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019 ; 68 : 1813-9.
6. Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, *et al.* Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021 ; 93 : 77-85.e6.
7. Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, *et al.* Computer-aided detection versus advanced imaging for detection of colorectal neoplasia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 6 : 793-802.
8. Hassan C, Pickhardt PJ, Rex DK. A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 865-9, 869.e1-3.
9. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, *et al.* The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 419-22.
10. Rees CJ, Rajasekhar PT, Wilson A, *et al.* Narrow band imaging optical diagnosis of small colorectal polyps in routine clinical practice: the Detect Inspect Characterise Resect and Discard 2 (DISCARD 2) study. *Gut*. 2017;66(5):887-95.
11. Sakamoto T, Nakashima H, Nakamura K, Nagahama R, Saito Y. Performance of Computer-Aided Detection and Diagnosis of Colorectal Polyps Compares to That of Experienced Endoscopists. *Dig Dis Sci* 2021; epub. doi: 10.1007/s10620-021-07217-6.
12. Hann A, Troya J, Fitting D. Current status and limitations of artificial intelligence in colonoscopy. *United European Gastroenterol J* 2021 ; 9 : 527-33.
13. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, *et al.* Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 581-589 e1.
14. Eliakim R, Yassin K, Niv Y, *et al.* Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 1026-31.
15. Sacher-Huvelin S, Coron E, Gaudric M, *et al.* Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 32 : 1145-53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04458.x
16. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, *et al.* Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 264-70.
17. Spada C, Pasha SF, Gross SA, *et al.* Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 1533-43 e8.
18. Spada C, Hassan C, Barbaro B, *et al.* Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut* 64 : 272-81.
19. Pickhardt PJ, Graffy PM, Perez Alberto A *et al.* Screening at abdominal CT : use of automated body composition biomarkers for added cardiometabolic value. *Radiographics* 2021 ; 41 : 524-42.
20. Pickhardt PJ, Graffy PM, Zea R, *et al.* Automated CT biomarkers for opportunistic prediction of future cardiovascular events and mortality in an asymptomatic screening population: a retrospective cohort study. *Lancet Digit Health* 2020 ; 2 : e192-e200.
21. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, *et al.* SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 1194-202.
22. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, *et al.* Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 55-64.
23. Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY, *et al.* Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1207-17.
24. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, *et al.* Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2191-200.
25. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, *et al.* Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 1747-63.



26. Spada C, Hassan C, Bellini D, *et al.* Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsule. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline - Update 2020. *Eur Radiol* 2020 ; 52 : 1127-41. doi : 10.1055/a-1258-4819.
27. Kim WS, Lee HS, Lee JM, *et al.* Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of proximal synchronous lesions in patients with obstructive colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 32 : 401-8. doi : 10.1111/jgh.13486.
28. Shmidt E, Nehra V, Lowe V, *et al.* Clinical significance of incidental [18 F] FDG uptake in the gastrointestinal tract on PET/CT imaging: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2016 ; 16 : 125. doi : 10.1186/s12876-016-0545-x.
29. Kashiwagi K, Nakazato Y, Arai M, *et al.* Limited Identification of Dual-time-point Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Advanced Colorectal Neoplasms. *Intern Med* 2017 ; 56 : 1287-92. doi : 10.2169/internal-medicine.56.8037.
30. Hojo D, Tanaka T, Takahashi M, *et al.* Efficacy of 18-fluoro deoxy glucose-positron emission tomography computed tomography for the detection of colonic neoplasia proximal to obstructing colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018 ; 97 : e11655. doi : 10.1097/MD.0000000000011655

# QUELLES EXIGENCES POUR LA COLOSCOPIE THÉRAPEUTIQUE À L'HORIZON 2030 ?

Mathieu Pioche <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Service d'hépatogastroentérologie,  
Hôpital Édouard Herriot, Hospices civils de Lyon

---

*« Demain ne sera pas comme hier, il sera nouveau et il dépendra de nous.  
Il est moins à découvrir qu'à inventer »*

Gaston BERGER

---

Nous sommes en octobre 2021 pour écrire ce chapitre. En 2030, bien malin qui peut dire quelles seront les avancées technologiques qu'aura connu notre discipline tant les choses évoluent vite ? Ce qui est probable, c'est que le traitement mini-invasif des cancers colorectaux deviendra encore plus fréquent qu'aujourd'hui, que les indications vont s'élargir vers des lésions plus invasives, que les traitements adjuvants non chirurgicaux vont devenir plus fréquents mais que la qualité de nos résections va s'améliorer en visant systématiquement le R0. En effet, il paraît peu probable que l'incertitude qui accompagne les résections fragmentées reste longtemps acceptable, tant parce qu'elle représente une prise en charge imprécise et non parfaitement individualisée que parce qu'elle conduit à des examens de surveillance pour dépister une récurrence de plus en plus rare. La seule chose qui pourrait permettre de crédibiliser la mucoséctomie fragmentée serait que la caractérisation endoscopique, *via* l'IA par exemple, avoisine la perfection au point que jamais un cancer ne soit manqué au sein d'une lésion. Personnellement, je crois beaucoup plus à la simplification des techniques de résection R0 pour que nous visions ce graal de manière systématique, et qu'il soit atteint dans l'immense majorité des cas. Sauf à ce qu'un jour des techniques permettent une analyse de l'ensemble du volume tumoral (sorte de coupe microscopique de toute l'épaisseur), il est peu probable que l'analyse de la surface tumorale puisse conduire à un diagnostic parfait, car une partie des tumeurs dégénère en profondeur sans que la surface ne soit altérée. Tant que la caractérisation ne sera pas parfaite, le gold standard, bien qu'à parfaire, restera l'analyse histologique de la lésion réséquée R0. Il y'a ici aussi un besoin non couvert pour nos anatomopathologistes d'homogénéité et de qualité pour obtenir une réponse aussi proche que possible

de la réelle histologie la plus péjorative d'une lésion. L'immunohistochimie et la numérisation systématique des lames pourraient améliorer les choses d'autant que l'intelligence artificielle devrait là encore faire mieux que les experts et ainsi permettre à chacun des centres d'offrir une analyse de qualité identique sans disparité d'expertise.

Je vous propose du coup l'esquisse d'un voyage dans le futur en 2030, sous la forme d'un retour sur notre congrès national et son lot d'avancées sur la coloscopie et la prise en charge des lésions colorectales.

Les JFHOD 2030 seront probablement majoritairement numériques et l'on pourrait imaginer que les programmes soient encore plus individualisés avec des parcours automatiques orientés par intelligence artificielle en fonction de nos centres d'intérêt et de nos envies du moment. Voici quelques exemples de sessions qui pourraient être brûlantes en 2030 lors de notre congrès national.

### LA PRÉPARATION DU FUTUR SE DEVRA D'ÊTRE PLUS SIMPLE

La prise en charge thérapeutique de nos patients venant de loin pourrait être nettement simplifiée par une préparation de nouvelle génération permettant à l'aide d'une prise unique d'un comprimé d'obtenir une préparation colique de bonne qualité moins de 3 h après la prise. Cela permettrait de concentrer le parcours patient pour la coloscopie sur une seule et même journée et ainsi simplifier les problèmes de transfert patient, et les nécessités d'hospitalisation la veille pour les patients fragiles.

### LA DÉTECTION MODERNE, UN DÉFI RÉSOLUMENT ASSISTÉ PAR LE NUMÉRIQUE

Le taux de détection d'adénome, qui avait été longtemps le critère de qualité permettant de différencier bons et mauvais détecteurs, deviendra possiblement moins important quand les systèmes IA comme l'EndoAngel <sup>1</sup> viendront nous montrer en temps réel les polypes d'une part, mais surtout les zones aveugles non vues lors de la descente en orientant par des flèches la zone à explorer plus distinctement. Il restera à démontrer que des taux de détection très élevés (> 55 %) ont un réel impact patient sur la réduction des cancers d'intervalle car la discussion fait rage en 2021 sur la pertinence clinique de trouver des petits adénomes de moins de 5 mm. Par contre un des éléments clés à résoudre sont les faux négatifs de la coloscopie assistée par intelligence artificielle comme les lésions LST (*Laterally Spreading Tumors*) non granulaires ou les festonnées sessiles <sup>2</sup>. Pour aller encore plus loin, les premiers prototypes de coloscopes à conduite semi-autonome aidant le gastroentérologue à réaliser la manœuvre pourraient permettre d'exposer au mieux ces zones aveugles. En tout cas, la valeur ajoutée humaine et la motivation pourraient un jour être supplantées par des systèmes quasi autonomes. Dans ce cas, une évolution majeure sera nécessaire sur les cotations pour valoriser la qualité et non la quantité, valorisant plus le fait de

détecter et d'enlever des lésions que de multiplier des examens « blancs ». L'énorme bénéfice de ces systèmes sera d'homogénéiser les pratiques et leur niveau de qualité, permettant ainsi de proposer une prise en charge égalitaire sur tout le territoire quel que soit le niveau d'expertise et de spécialisation de l'endoscopiste local.

### LA CARACTÉRISATION COLORECTALE DU VOLUME TUMORAL PAR TECHNIQUE MIXTE (ENDOSCOPIE ET TOMOGRAPHIE)

Une des limites de la caractérisation endoscopique est l'impossibilité de scanner tout le volume tumoral, car nous ne pouvons pour l'instant qu'examiner la partie visible en surface. De ce fait, la caractérisation restera imparfaite jusqu'à l'apparition de nouvelles techniques comme par exemple la tomographie à cohérence optique pour avoir une image de tout le volume tumoral et non exclusivement de la partie visible. Certains foyers dégénéralant dans la profondeur des lésions, ceci explique une partie des discordances entre la prédiction endoscopique (y compris avec la classification CONECCT<sup>3</sup>) et l'histologie finale. Ainsi, l'intelligence artificielle de caractérisation, basée sur des algorithmes complexes de « *machine/deep learning* » combinant les intérêts de ces deux techniques, permettront peut-être d'approcher la caractérisation parfaite pour prédire précisément la nature des polypes et ainsi proposer un traitement à la carte.

### LA RÉVOLUTION R0 : LE *PIECE MEAL* SERA PROBABLEMENT MOINS FRÉQUENT

Pour autant, même si la prédiction s'améliore, les résections fragmentées vont probablement disparaître dans le futur grâce à la simplification des techniques permettant d'obtenir une résection R0 dans la quasi totalité des cas. Les futures études randomisées devraient mesurer la perte d'information induite par le *piece meal* (nombre d'emboles manqués, mesure de la profondeur d'invasion erronée), et si cette perte d'information est significative, le *piece meal* deviendra probablement inacceptable pour les patients. En effet, la nécessité d'une résection de qualité carcinologique pour les lésions dégénérées devrait devenir incontournable pour nos patients, de manière à être certain du caractère curatif de nos résections sans aléa secondaire à la résection fragmentée.

### LA TRIANGULATION EN ENDOSCOPIE : NÉCESSITÉ D'UNE TRIANGULATION INDÉPENDANTE

Les dispositifs de traction (magnétique ou non) vont probablement envahir notre quotidien pour la dissection sous-muqueuse mais également pour les autres techniques d'endoscopie : mieux cathétériser les voies biliaires, mieux accéder à l'intestin grêle... En effet, avoir une « main supplémentaire » réversible (force magnétique) semble être



un des besoins non couverts actuellement de l'endoscopie thérapeutique, et les dispositifs récemment introduits (traction élastique, traction magnétique, traction à mémoire de forme en nitinol) sont amenés à devenir encore plus efficace et à se diffuser.

On pourrait aussi imaginer des aides numériques pour guider l'opérateur en cours de procédure, par exemple en augmentant la vision des vaisseaux, du plan musculaire avec une sorte de réalité augmentée pour prévenir les complications en aidant l'opérateur à identifier les structures de la sous-muqueuse.

### LA PERFORATION NE FERA PLUS PEUR

Bien que les données actuelles soient déjà rassurantes avec plus de 97 % de succès de la fermeture endoscopique des perforations de petite taille < 5 mm, les mentalités n'ont pas encore réellement évolué et la perforation fait toujours aussi peur. Pourtant, fort de ces chiffres, nous devrions évoluer progressivement vers une surveillance simple de 12h des perforations refermées efficacement, sans scanner ni antibiothérapie systématique. La perforation asymptomatique refermée endoscopiquement par clips ne devrait plus être considérée comme un critère justifiant d'une imagerie ou d'une chirurgie sous réserve d'une nuit de surveillance. Dans le futur, il est probable qu'aucune perforation ne soit envoyée d'emblée en chirurgie sans tentative de fermeture endoscopique, et pas non plus tant que le patient reste asymptomatique après cette fermeture.

### LA PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DES LÉSIONS COLIQUES DEVRAIT S'ÉTENDRE

Si les dissections sous-muqueuse colique se faisaient en majorité sous anesthésie générale avec intubation, la très faible morbidité rapportée fin 2021 dans le protocole RESECT Colon pourrait faire évoluer les pratiques avec d'une part un renversement total vers la sédation sans intubation systématique et d'autre part la généralisation de la prise en charge ambulatoire des lésions avec accès à des lits tampons en cas de perforation en cours de procédure afin de surveiller le patient les 12 premières heures. En effet, les gestes endoscopiques thérapeutiques sont moins invasifs que de nombreuses chirurgies réalisées en ambulatoire et la prise en charge de nos patients gagnerait en souplesse avec de telles prises en charge ambulatoires.

### VERS UN ÉLARGISSEMENT DES RÉSECTIONS ENDOSCOPIQUES SEULES OU COMBINÉES À DES TRAITEMENTS ADJUVANTS CONSERVATEURS

La tendance actuelle est déjà à revoir à la baisse le risque de métastase ganglionnaire des lésions T1 sans *budding* ni infiltration lymphovasculaire. Il est très probable

que la surveillance devienne une option de premier choix pour ces lésions réséquées endoscopiquement R0 quelle que soit la profondeur d'invasion dans la sous-muqueuse. Pour aller plus loin, il se pourrait que l'on développe des résections transmuraux de grande taille comme le FTRD (*Full Thickness Resection Device*) le permet déjà pour les petites lésions, permettant une conservation d'organe en associant une chimiothérapie péri-opératoire pour stériliser les risques métastatiques locaux et distants pour les lésions T1b ou T2. Il est très probable que des traitements combinés résection endoscopique-chimiothérapie deviennent un standard de l'arsenal thérapeutique pour ne plus avoir ce paradoxe actuel où les T1b avec critère péjoratif sont traités par chirurgie (gold standard TNCD) alors que les T2 du rectum répondant à la radiochimiothérapie peuvent être traités conservativement dans une attitude « *watch and see* ».

### L'HISTOLOGIE DOIT AUSSI ÉVOLUER POUR DIMINUER SES BIAIS

Pour l'instant, les pièces de résection endoscopique sont coupées tous les 2 mm, avec de ce fait une seule coupe de quelques microns (5-10 microns) tous les 2 mm, soit environ 0,5 % du volume tumoral exploré. Ceci constitue un biais d'échantillonnage considérable et ne reflète pas forcément l'histologie la plus défavorable au point d'invasion le plus profond. Ainsi, on considère comme gold standard une histologie qui n'est malheureusement que la meilleure option pour analyser le volume tumoral actuellement mais qui pourrait considérablement s'améliorer si l'on pouvait déterminer la position du point d'invasion le plus profond. Si un jour des scanners tumoraux permettaient de déterminer la zone d'invasion maximale, avec une vision 3D du volume tumoral, il serait intéressant de mesurer les différences entre histologie conventionnelle et histologie optimisée en 3D. La machine, grâce à un algorithme d'intelligence artificielle pourra sûrement aussi détecter le point d'invasion le plus profond sur les lames numérisées ainsi que le budding ou les infiltrations lymphovasculaires et ainsi permettre à l'anatomopathologiste de concentrer son examen sur la coupe la plus péjorative en recoupant la pièce imprimée en 3D et non plus sur des dizaines de lames ne représentant qu'une fraction infime de la lésion avec un biais d'échantillonnage majeur.

### ÉCOLOENDOSCOPIE : L'EXIGENCE DÉVELOPPEMENT DURABLE !

Enfin, et c'est peut-être le plus important pour les générations futures, la coloscopie à impact carbone négatif devra être notre objectif pour 2030. En effet, nous polluons énormément, et en particulier avec nos dispositifs jetables. La fin de la réglementation européenne DASRI (Déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés) devrait permettre de recycler la majorité de nos déchets et semble donc

incontournable pour réduire notre impact environnemental. Le plus important est qu'après des débuts balbutiants <sup>4,5</sup>, l'écologie soit enfin solidement considérée dans les murs des services d'endoscopie, alors que ces unités représentaient en 2020 le troisième pollueur du système de santé britannique <sup>6</sup>. Il est désormais inenvisageable pour les générations arrivantes d'avoir un impact aussi fort et l'endoscopie de 2030 n'a d'autre avenir que d'être verte.

### LA FORMATION EN 2030

Les congrès seront de plus en plus virtuels probablement, dans une logique écoresponsable tout en essayant de garder de la convivialité. Si les dispositifs de coloscopie automatisée sans opérateur ne semblent pas encore pour le futur proche, des simulateurs beaucoup plus fidèles, avec retour de force ou encore avec des correcteurs limitant les mouvements parasites des débutants pourraient devenir des armes efficaces du quotidien pour nos apprenants.

### CONCLUSION

Nul doute que les neuf années à venir vont être riches en innovations, et que les techniques mini-invasives endoscopiques devraient encore gagner du terrain (sauf si un jour un médicament venait détruire les polypes sans avoir à les enlever). En 2030, je pense que la coloscopie thérapeutique sera plus simple, en ambulatoire, sans intubation, plus rapide mais visant toujours le R0, avec une morbidité moindre mais maîtrisée. L'endoscopie de demain sera verte, concernée et impliquée dans le développement durable car aujourd'hui notre impact carbone est tout simplement inacceptable avec 3 kg de déchets par patient et par jour, et envoyés en DASRI pour incinération dans leur majorité <sup>6</sup>.

### REMERCIEMENTS

Je remercie les anatomo-pathologistes Valérie Hervieu et Tanguy Fenouil, ainsi que le groupe de recherche conjoint avec Jérémie Jacques, Jérôme Rivory, Timothée Wallenhorst, Romain Legros, Jean-Baptiste Chevaux, Marion Schaefer, Jérémie Albuys, Vincent Lépilliez, Sarah Leblanc, Florian Rostain et le professeur Ponchon.

### RÉFÉRENCES

1. Gong D, Wu L, Zhang J, *et al.* Detection of colorectal adenomas with a real-time computer-aided system (ENDOANGEL): a randomised controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5: 352-61. doi:10.1016/S2468-1253(19)30413-3
2. Lafeuille P, Lambin T, Yzet C, *et al.* Flat colorectal sessile serrated polyp: an example of what artificial intelligence does not easily detect. *Endoscopy* 2021; epub. doi :10.1055/a-1486-6220
3. Fabritius M, Gonzalez J-M, Becq A, *et al.* A simplified table mixing validated diagnostic criteria is effective to improve characterization of colorectal polyps: the CONECCT teaching program. *Endoscopy International Open* 2019 ; 7 : e1197-206. doi: 10.1055/a-0962-9737
4. Leddin D, Omary MB, Veitch A, *et al.* Uniting the Global Gastroenterology Community to Meet the Challenge of Climate Change and Non-Recyclable Waste. *Gastroenterology* 2021 ; 161 : 1354-60. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.001
5. Leddin D, Omary MB, Veitch A, *et al.* Uniting the global gastroenterology community to meet the challenge of climate change and non-recyclable waste. *Gut* 2021 ; 70 : 2025-9. doi : 10.1136/gutjnl-2021-325789
6. Vaccari M, Tudor T, Perteghella A. Costs associated with the management of waste from healthcare facilities: An analysis at national and site level. *Waste Manag Res* 2018 ; 36 : 39-47. doi : 10.1177/0734242X17739968





# LA PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL À L'HORIZON 2030

Mehdi Karoui <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Université de Paris, Assistance publique – Hôpitaux de Paris,  
Service de chirurgie digestive et oncologique,  
Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

---

*« Les chemins de la science sont étroits. Aussi, ceux qui les arpentent  
doivent ou rester en arrière ou se rencontrer. »*

Samuel JOHNSON

---

Ces trente dernières années, la chirurgie colorectale pour cancer a connu une révolution avec l'avènement de la chirurgie mini-invasive, qu'elle soit laparoscopique ou robotique. La chirurgie mini-invasive consiste à réaliser une intervention après confection d'un pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> à travers de courtes incisions permettant l'introduction d'une caméra et de micro-instruments, réduisant ainsi le traumatisme abdominal, la douleur et la morbidité postopératoires tout en respectant les principes fondamentaux de la chirurgie par voie ouverte (laparotomie). La chirurgie mini-invasive, couplée à une prise en charge périopératoire optimisée (préhabilitation, réhabilitation améliorée après chirurgie [RAAC], chirurgie ambulatoire) permet de réduire la durée d'hospitalisation, d'améliorer la qualité de vie des patients opérés et de débiter plus précocement la chimiothérapie adjuvante si elle est nécessaire. Les progrès dans le domaine de l'informatique et de la robotique avec le développement de l'intelligence artificielle (IA), les progrès dans le domaine de la radiologie et de l'endoscopie gastro-intestinale, le développement des traitements ciblés en oncologie avec l'avènement de l'immunothérapie, l'évolution de la radiothérapie et l'efficacité des traitements néoadjuvants par chimiothérapie et/ ou radiothérapie vont profondément modifier la technique et la place de la chirurgie du cancer colorectal dans les 10 prochaines années.

## ÉVOLUTIONS TECHNIQUES

À l'horizon 2030, la chirurgie sera toujours plus mini-invasive, assistée par ordinateur, guidée par l'image, la robotique et l'IA et sera hybride, associant radiologie et endoscopie interventionnelle ce qui conduira inéluctablement à une transformation des blocs opératoires. Le recours à la réalité virtuelle permettra d'élaborer un modèle virtuel 3D du patient (« avatar virtuel ») à partir de l'imagerie en coupes et offrira la possibilité de planifier et de simuler l'intervention avant de la réaliser sur le patient réel **1**. Ce modèle pourra également être superposé à l'imagerie réelle du patient en peropératoire, la réalité augmentée permettant au chirurgien de mieux voir et de mieux identifier des structures anatomiques, améliorant ainsi la qualité de son geste. L'introduction de l'IA au bloc opératoire pourrait de même guider le geste opératoire grâce à l'apprentissage automatique, en utilisant la mémoire de grands nombres d'interventions semblables enregistrées auparavant, pour lui permettre de s'adapter automatiquement aux variations anatomiques **2**. C'est le concept de chirurgie assistée par ordinateur consistant en un mélange d'automatisation robotisée et de guidage par l'image qui facilitera le geste et optimisera les performances du chirurgien. Les capacités de l'IA pourraient aussi servir à aider à la communication des différents acteurs, chirurgiens, anesthésistes, infirmier(e)s de salle d'opération, à coordonner leur activité et à alerter quand la procédure s'écarte des standards **2**. Ces enregistrements pourraient aussi être utilisés *a posteriori* pour analyser les causes de complications et améliorer ainsi la sécurité des interventions via le retour d'expérience. L'augmentation de la vue par des technologies de captation d'images *via* des caméras fixées sur la tête de l'opérateur qui filmeront ce que regarde le chirurgien, permettra non seulement cette analyse rétrospective du geste mais aussi de réaliser de la télé-expertise, de la formation et de la « vision par ordinateur » afin d'identifier les différentes phases d'une chirurgie qui pourront aider à la décision peropératoire **1**. L'augmentation de la parole *via* un assistant vocal (chatbot) peropératoire permettra au chirurgien de disposer d'informations concernant le patient et demain de disposer de « conseils » de l'IA *via* l'identification visuelle des différentes phases chirurgicales **1**. L'utilisation de « cobots » (version agile du robot chirurgical actuel avec 3-4 bras articulés au bout desquels sont passés des instruments et une caméra permettra au chirurgien d'être assisté au cours du geste (fluidité du geste, stabilisation des mouvements, aide à l'exposition...) **1**.

L'amélioration de la voie d'abord mini-invasive, avec en particulier la chirurgie NOTES (*Natural Orifical Trans Endoscopic Surgery*) permettra de repousser les limites de la chirurgie mini-invasive. La chirurgie NOTES, qui consiste en une incision planifiée à travers la paroi d'orifices naturels pour accéder à la cavité péritonéale et réaliser une intervention chirurgicale sans incision cutanée, impliquera l'acquisition par le chirurgien de compétences et d'expertises en endoscopie interventionnelle. Cette chirurgie mini-invasive hybride (endoscopie chirurgicale) qui

reposera sur une collaboration étroite entre chirurgiens et endoscopistes interventionnels, révolutionnera la prise en charge du cancer colorectal et nécessitera, là encore, de restructurer l'organisation du bloc opératoire afin d'intégrer un ou plusieurs systèmes d'imagerie et d'endoscopie.

## ÉVOLUTION DE CONCEPT

Si le traitement standard du cancer colorectal repose jusqu'à aujourd'hui sur la chirurgie radicale d'exérèse (colectomie ou proctectomie) avec curage ganglionnaire systématique, le développement de la médecine personnalisée avec en particulier l'identification de marqueurs moléculaires tumoraux – statut d'instabilité micro-satellitaire (MSI), mutations *KRAS*, *BRAF* – pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement a et aura un impact important sur la place de la chirurgie dans le traitement curatif de ce cancer. L'efficacité démontrée de l'immunothérapie dans le cancer colorectal non métastatique avec instabilité des microsattellites (MSI ou *MisMatch Repair* [dMMR]) avec des taux de réponses histologiques complètes élevés posera la question dans les années à venir de la possibilité de ne pas opérer ces patients **3**. Les données encourageantes des essais de chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer colorectal localisé **4** et des traitements anti-BRAF associés à des anti-EGFR (*Epithelial Growth Factor Receptor*) et à des anti-MEK en situation métastatique **5** amèneront à évaluer l'efficacité de ces traitements chez les patients non métastatiques mutés *BRAF*. Enfin, les résultats de essais de chimiothérapie d'induction ou de consolidation à la radiothérapie (TNT [*Total Neoadjuvant Treatment*]) dans le cancer du rectum avec des taux de réponses complètes élevés permettront de proposer une épargne rectale **6**. Ces données, couplées au développement de l'imagerie, en particulier métabolique, dans la prédiction de la réponse complète après traitement (PET-IRM, par exemple) amèneront progressivement au glissement de l'exérèse radicale d'organe systématique du cancer colorectal à des stratégies de conservation d'organe avec comme objectif la diminution de la morbi-mortalité et l'amélioration de la qualité de vie des patients sans impact négatif sur les résultats oncologiques à long terme **7**. Cette évolution reposera également sur les progrès de l'endoscopie diagnostique (prédiction de la réponse complète) et thérapeutique avec des techniques de dissection sous-muqueuse en monobloc permettant d'avoir une analyse histologique de la zone préalablement traitée. L'évolution de la radiothérapie ciblée – radiothérapie de contact, curiethérapie – et l'intensification des traitements néoadjuvants permettront de proposer ces stratégies de conservation d'organes à un nombre croissant de patients.

## CONCLUSION

La chirurgie colorectale pour cancer à l'horizon 2030 sera mini-invasive et reposera sur l'association de techniques assistées par ordinateur, de guidage par



l'image et de robotique avec pour objectif l'amélioration des résultats de la chirurgie. Les progrès de la chirurgie, de l'endoscopie interventionnelle et de la radiologie permettront de proposer une approche hybride dans le traitement curatif du cancer colorectal. Cette nouvelle approche thérapeutique hybride « d'endoscopie chirurgicale » justifie une formation spécifique en endoscopie et en chirurgie pour les jeunes chirurgiens et endoscopistes et imposera des modifications au sein du bloc opératoire pour y intégrer des outils d'imagerie et d'endoscopie nécessaires au guidage du geste chirurgical. Enfin l'efficacité des traitements néoajduvants et la possibilité de proposer un traitement ciblé sur le statut moléculaire de la tumeur sont autant d'éléments qui permettront de ne plus proposer une chirurgie radicale d'exérèse systématique au profit de stratégies de conservation d'organe chez les patients pris en charge pour un cancer colorectal.

## RÉFÉRENCES

1. Vibert E. Surgery: An old profession with an expanding future. *J Visc Surg* 2021 ; 158 : S1-3. doi : 10.1016/j.jviscsurg.2021.01.006.
2. Nordlinger B. Surgery and artificial intelligence: Just around the corner? *J Visc Surg* 2021 ; 158 : S4-S5. doi : 10.1016/j.jviscsurg.2021.01.007.
3. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020 ; 26 : 566-76. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8.
4. Arredondo J, Pastor E, Simó V, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review. *Tech Coloproctol* 2020 ; 24 : 1001-15. doi : 10.1007/s10151-020-02289-4.
5. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, *et al.* Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAFV600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1632-43. doi : 10.1056/NEJMoa1908075.
6. Kong JC, Soucisse M, Michael M, *et al.* Total Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis of Oncological and Operative Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2021 ; 28 : 7476-86. doi: 10.1245/s10434-021-09837-8.
7. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, *et al.* Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 465-74. doi : 10.1016/S2468-1253(19)30410-8





# QUELLES SERONT LES CIBLES ET LES MODALITÉS DES CHIMIOTHÉRAPIES ET DES THÉRAPIES CIBLÉES ?

Cindy Neuzillet<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Saint-Cloud

« Le présent n'est rien qu'une hypothèse que l'on n'a pas encore pu dépasser. »

Robert MUSIL

## BRÈVE HISTOIRE DES CHIMIOTHÉRAPIES ET THÉRAPIES CIBLÉES JUSQU'EN 2022

55

La prise en charge du cancer colorectal (CCR) métastatique a été marquée depuis 30 ans par une série de révolutions (*figure 1*). Le CCR était jusque dans les années 1990 considéré comme particulièrement chimiorésistant, avec une activité antitumorale très limitée du 5 fluorouracile (5-FU). Dans les années 1990, l'optimisation du mode d'administration du 5-FU avec la modulation de son activité par l'acide folinique (schéma LV5FU2) a permis d'en augmenter l'efficacité **1**. Puis dans les années 2000, les bi-chimiothérapies associant le 5-FU (ou sa forme orale la capécitabine) avec l'oxaliplatine (FOLFOX) et l'irinotécan (FOLFIRI), puis la tri-chimiothérapie (FOLFIRINOX), ont été développées **1**. La trifluridine-tipiracile est venue ultérieurement compléter l'arsenal de chimiothérapie.

Les années 2000 et 2010 ont été celles des premières thérapies ciblées, ciblant l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) – cetuximab, panitumumab – et l'angiogénèse – bevacizumab, aflibercept, régorafenib –, évaluées pour la plupart en association avec ces chimiothérapies **2**. La surexpression d'HER2 (2% des CCR métastatiques) a aussi émergé comme une cible pour les anticorps – trastuzumab, pertuzumab – et les inhibiteurs multikinases – lapatinib, tucatinib – **2**, et plus récemment pour une nouvelle classe thérapeutique, celle des anticorps conjugués – trastuzumab deruxtecan. De plus, la mutation de *BRAF*<sup>V600E</sup> (8-10%), initialement identifiée dans les mélanomes et décrite dans le CCR métastatique d'abord comme biomarqueur pronostique, avec une survie globale (SG) nettement réduite (2 à 3 fois moindre que chez les non-mutés), et associée à un phénotype spécifique (tumeurs coliques

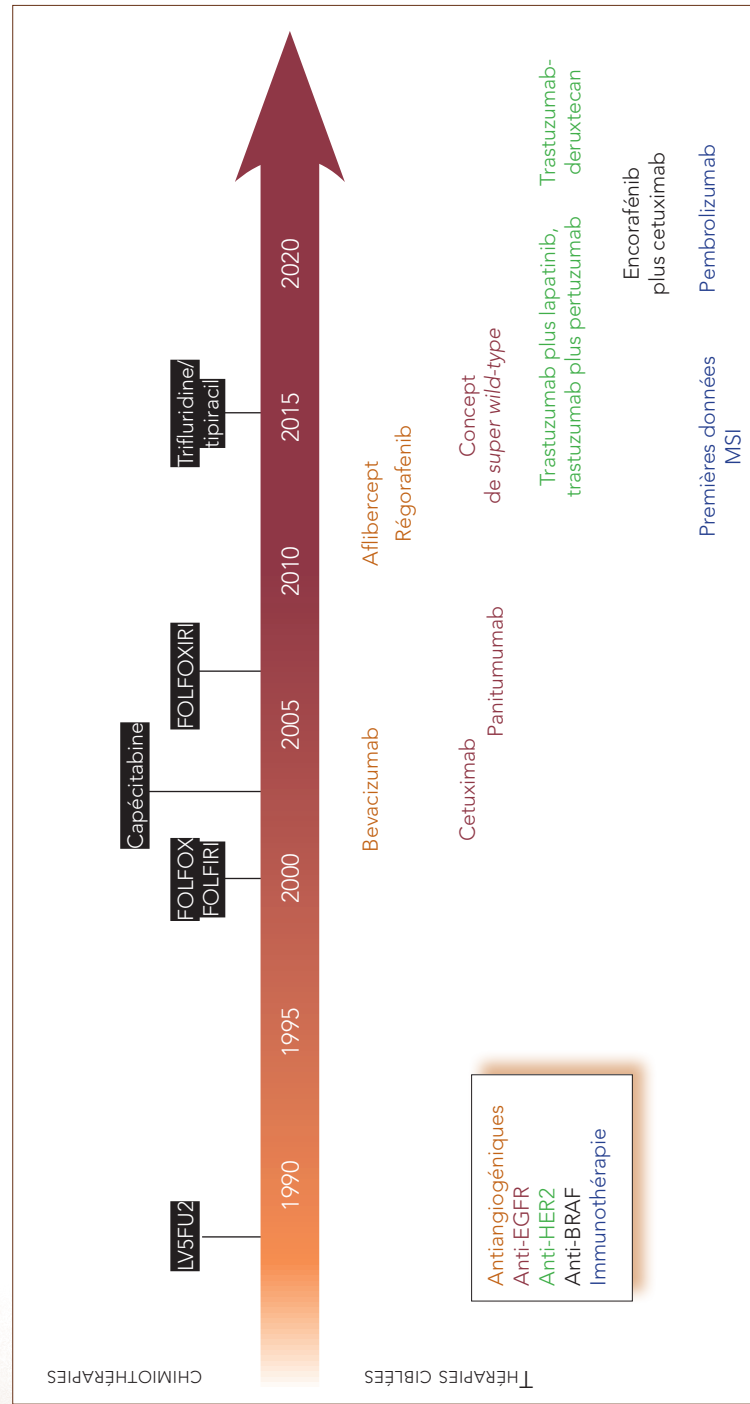


FIGURE 1. Historique des principales avancées dans le traitement du cancer colorectal depuis les années 1990. MSI : instabilité microsatellitaire.

droites, souvent mucineuses, préférentiellement chez la femme âgée, avec des métastases ganglionnaires et péritonéales), est devenue une cible pour l'association de molécules anti-BRAF et anti-EGFR (encorafenib plus cetuximab) <sup>3</sup>. Enfin, comme développé dans le chapitre suivant, les CCR avec instabilité des microsatellites (MSI : 4-5 %) ont vu leur prise en charge révolutionnée par les immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab plus ipilimumab) <sup>4</sup>. Ainsi, le CCR a été segmenté en de multiples sous-entités moléculaires accessibles à des stratégies thérapeutiques spécifiques <sup>5</sup>.

Le développement clinique des antiangiogéniques a suivi une voie très différente des agents anti-EGFR, anti-HER2 ou anti-BRAF <sup>2</sup> :

- ◆ les antiangiogéniques ont été développés sur la base d'un concept que l'on croyait universel (celui du « *switch angiogénique* »), d'abord dans les lignes métastatiques précoces, et sans aucun biomarqueur compagnon, et la question des biomarqueurs prédictifs de la réponse à ces agents n'est pas résolue à ce jour ;
- ◆ tandis que les anti-EGFR ont été développés d'abord dans les lignes métastatiques tardives, et parallèlement au raffinement de leur biomarqueur compagnon, en partant de l'hypothèse erronée que la réponse serait corrélée avec l'expression de l'EGFR en immunohistochimie (IHC), en découvrant ensuite le rôle prédictif des mutations *KRAS*, puis en restreignant davantage le spectre des tumeurs sensibles à celles sans mutation des exons 2, 3, 4 de *KRAS* et *NRAS* (soit environ 40 % des CCR métastatiques), et avec la mise en évidence récente de l'impact de la latéralité du cancer (plus grande sensibilité des tumeurs du colon gauche) ;
- ◆ les anti-HER2 ont été développés dès le départ uniquement dans les tumeurs HER2-positives (IHC 3+ ou 2+/ISH positive) sur la base d'une précédente preuve de concept dans le cancer du sein et de l'estomac ;
- ◆ le ciblage de *BRAF* en monothérapie, sur le modèle du mélanome, avait échoué initialement et a demandé la compréhension du rôle du rétrocontrôle par l'EGFR pour développer des combinaisons efficaces dans le CCR.

Ces améliorations se sont traduites par une augmentation régulière des taux de réponse tumorale et de la SG des patients, passée d'environ 12 mois en médiane dans les années 1990 à plus de 30 mois aujourd'hui <sup>5</sup>.

Dans ce chapitre, nous allons exposer les pistes de progrès dans les années à venir pour les traitements de chimiothérapies et de thérapies ciblées dans le CCR métastatique.

## CIBLAGE DES CELLULES TUMORALES

Si la chimiothérapie à base de 5-FU reste la pierre angulaire du traitement des CCR métastatiques et le socle de la plupart des combinaisons avec des thérapies ciblées, on observe le développement de stratégies de thérapies ciblées sans chimiothérapie, comme c'est le cas pour le pembrolizumab ou l'association encorafenib plus cetuximab, pour des altérations moléculaires définies.



L'identification de sous-types « actionnables » (tableau 1) de CCR a été une source de progrès de survie, et cette stratégie se poursuit avec l'identification de nouvelles entités pour certaines très rares [6]. Par exemple, les CCR portant des transcrits de fusion (*NTRK*, *RET*, *ALK*...), sont extrêmement rares dans une population « tout venant » (< 1%) et des inhibiteurs sont disponibles (ex. larotrectinib pour les fusions *NTRK*). Néanmoins, la rareté de ces entités pose le problème de la démonstration de l'efficacité de ces agents thérapeutiques, les études de type phase III randomisées n'étant pas les plus adaptées à cette médecine de précision mais restant la référence pour les autorités réglementaires. Ainsi, le larotrectinib a pu obtenir une autorisation de mise sur le marché européenne mais son remboursement pour les patients adultes ayant une tumeur avec fusion *NTRK* n'a pas été validé en France, principalement sur l'argument de l'absence de groupe contrôle, que la fréquence de l'altération (0,1-0,5%) n'aurait pas permis raisonnablement de constituer. Ceci pose la question de critères alternatifs pour juger du bénéfice clinique pour ces patients atteints de sous-entités « orphelines » de CCR (le taux de réponse?). Une autre problématique est celle de la « rentabilité » diagnostique de ces tests s'ils sont réalisés chez des patients non sélectionnés. En effet, la recherche de transcrits de fusion s'appuie sur des analyses non pas sur ADN comme pour la recherche des mutations *RAS* ou *BRAF*, mais sur ARN, et utilise des panels spécifiques de type séquençage de nouvelle génération (NGS), coûteux, qu'il n'est pas envisageable de déployer de façon systématique chez tous les patients. Toutefois, la meilleure connaissance moléculaire des CCR a révélé que ces altérations rares peuvent être enrichies dans certains groupes de patients : ainsi, les transcrits de fusion sont plus fréquents chez les MSI (5%) et bien plus encore s'ils sont *RAS/BRAF* non mutés (pouvant alors atteindre plus de 50%) [7]. Ceci rejoint un concept plus global en oncologie digestive, selon lequel lorsqu'un *driver* oncogénique fort de type mutation *KRAS* ou *BRAF* est présent, il est extrêmement peu probable d'identifier une autre altération potentiellement ciblable. Par exemple, dans les cancers du pancréas, porteurs dans plus de 90% d'une mutation activatrice de *KRAS*, les transcrits de fusion ne sont détectés quasi exclusivement que chez les patients sans mutation de *KRAS*, ce qui permet de réserver la recherche par panel ARN NGS aux patients *RAS wild-type* [8]. Une stratégie similaire en deux étapes pourrait ainsi être proposée dans le CCR, débutant par la recherche de mutations *RAS/BRAF* et du statut MSI et HER2, pour sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier de panels moléculaires larges ADN et ARN (qui pourraient être réservés aux *RAS/BRAF* non mutés), même si les coûts de ces analyses sont voués à diminuer au fil des années.

Par ailleurs, une problématique non résolue à ce jour reste celle du ciblage des mutations *KRAS*, longtemps considérées comme non accessibles aux thérapies ciblées. Ces dernières années, des inhibiteurs ont été développés pour cibler la mutation *KRAS G12C* (adagrasib, sotorasib), s'appuyant sur les particularités physico-chimiques de l'acide aminé cystéine (G12C) [9]. Le ciblage de cette mutation avait

TABLEAU 1. Principales altérations ciblables dans le cancer colorectal selon la classification de l'ESMO (ESCAT [ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets]) [24].

ALTÉRATION MOLECULAIRE	PRÉVALENCE (%)	MOLECULES	CLASSE ESCAT	SIGNIFICATION
Mutations <i>KRAS</i> Mutations <i>NRAS</i>	44 4	Cetuximab, panitumumab	Non applicable	
Mutation <i>BRAF</i> <sup>v600E</sup>	8,5	Encorafenib plus cetuximab	IA	Le traitement ciblé administré aux patients présentant l'altération moléculaire a montré une amélioration des résultats cliniques dans les essais cliniques prospectifs. <b>L'accès au traitement doit être considéré comme la référence thérapeutique.</b>
Instabilité des micro-satellites (MSI)	4-5	Pembrolizumab	IA	
Fusions <i>NTRK</i>	0,5	Larotrectinib, entrectinib	IC	
Amplification <i>ERBB2</i> (HER2)	2	Trastuzumab plus pertuzumab, trastuzumab plus lapatinib	II B	Le traitement ciblé administré à des patients définis sur le plan moléculaire est susceptible d'améliorer les résultats cliniques dans un type de tumeur, mais des données supplémentaires sont nécessaires. <b>Traitement à évaluer prospectivement (registre ou essai clinique).</b>

ESMO : European Society for Medical Oncology.

d'abord été développé dans les cancers bronchiques où elle est fréquente (14%), et où l'inhibition par molécule anti-G12C en monothérapie s'est révélée active (taux de réponse autour de 40%). En revanche, comme pour le ciblage de *BRAF*, les monothérapies anti-G12C ont montré des taux de réponse plus limités (10-20%) dans le CCR, et le cociblage de l'EGFR a permis d'augmenter significativement leur efficacité (40%) et est actuellement exploré en phase III (KRYSTAL-10, NCT04793958) **9**. Néanmoins, les mutations G12C restent rares (4%) dans les CCR, et il n'existe pas encore d'inhibiteur efficace pour les mutations les plus fréquentes de *KRAS* (G12D, G12V), même si plusieurs molécules sont en cours de développement.

Une solution alternative est de ne pas cibler directement *KRAS* mais la vulnérabilité cellulaire que cette mutation induit en raison du stress répliatif qui lui est associé, en particulier quand une mutation de *TP53* est également présente. Ainsi, des inhibiteurs des points de contrôle du cycle cellulaire (anti-WEE1) ont montré un signal d'activité dans les CCR avec mutations *KRAS* et *TP53* (étude FOCUS-4C) par mécanisme de létalité synthétique, et d'autres molécules sont en développement (anti-ATR, anti-CHK) **10**.

Enfin, si l'évaluation du statut moléculaire de la tumeur sur biopsie liquide n'est pas encore validée pour la pratique de routine clinique, les données prospectives s'accumulent et l'amélioration de la sensibilité des techniques de détection des mutations au niveau de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) devrait permettre dans un futur proche de s'affranchir du tissu tumoral pour la détermination du statut *RAS/BRAF* **11**. Ces techniques pourront permettre aussi de disposer de nouveaux outils pour le suivi thérapeutique par la mesure de la charge d'ADNtc et la détection de l'émergence de mutations de résistance. Cependant, la pertinence clinique de stratégies thérapeutiques guidées par l'ADNtc reste à démontrer par des études dédiées.

### CIBLAGE DU MICRO-ENVIRONNEMENT

Les modèles d'oncogénèse ont évolué d'un référentiel centré sur la cellule tumorale, vers des visions plus globales intégrant le micro-environnement tumoral **12**. Cela avait été illustré par le développement des antiangiogéniques, puis plus récemment de l'immunothérapie.

En effet, les cellules tumorales doivent être considérées non pas isolément, mais dans le contexte de leur micro-environnement ou stroma, structure complexe composée de matrice extracellulaire et de cellules endothéliales, immunitaires, nerveuses et fibroblastiques. Ces différents partenaires cellulaires interagissent avec les cellules tumorales et entre eux par de multiples médiateurs (contacts intercellulaires, contraintes physiques, facteurs solubles, vésicules extracellulaires, métabolites...) et modulent la prolifération, l'invasion, et la résistance aux traitements des cellules tumorales **12**. Il est donc essentiel de les prendre en considération pour mieux comprendre les échecs thérapeutiques et explorer de nouvelles pistes thérapeutiques.

Les CCR sont ainsi des entités hétérogènes à la fois en termes d'altérations moléculaires des cellules tumorales elles-mêmes, mais aussi de composition de ce microenvironnement, qui peut être plus ou moins fibreux, vascularisé, ou inflammatoire. Cet aspect apparaissait notamment dans la classification moléculaire consensuelle (CMS) proposée en 2015, où le CMS1 correspond à un sous-type riche en infiltrats lymphocytaires et le CMS4 décrit un sous-type mésenchymateux, marqué par un stroma abondant, inflammatoire et vascularisé en lien avec l'activation de la voie du TGFβ **13**.

De même qu'il existe différents sous-types de cellules immunitaires (par exemple, les macrophages M1 plutôt antitumorales et M2 protumorales), différents types de fibroblastes, pour certains pro- et pour d'autres antitumorales, ont été décrits **14**. L'affinement de ces classifications cellulaires et la meilleure compréhension fonctionnelle de ces sous-types de fibroblastes sont nécessaires afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à cibler spécifiquement les « mauvais » fibroblastes ou à les reprogrammer si possible en « bons » fibroblastes.

Enfin, un nouveau partenaire a été identifié ces dernières années dans le micro-environnement tumoral : le microbiote intra-tumoral. En effet, il a été décrit, qu'outre les bactéries présentes dans la lumière digestive (microbiote intestinal), des bactéries sont présentes au sein des tumeurs, pour la plupart intracellulaires dans les cellules tumorales ou immunitaires, et sont impliquées dans la carcinogénèse (effet mutagène de certaines toxines bactériennes **15**), le recrutement de cellules inflammatoires, et la modulation de la réponse aux traitements **16**. Parmi elles, le *Fusobacterium nucleatum* est associé à des tumeurs coliques plutôt latéralisées à droite et à un mauvais pronostic, et il a été montré que lorsque cette bactérie est détectée au niveau de la tumeur primitive on la retrouve aussi au niveau des métastases, formant ainsi un écosystème avec la tumeur et son stroma **17**. Ces bactéries émergent comme nouvelles sources de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques.

Le micro-environnement tumoral est ainsi riche d'information biologique et de potentiel thérapeutique. L'un des obstacles à son exploitation en clinique est l'accès au matériel tissulaire et l'hétérogénéité intra-tumorale et interlésions chez un même patient. Les progrès de l'analyse d'images scanner et IRM, notamment avec les apports de l'intelligence artificielle (radiomique), et leur couplage à l'imagerie fonctionnelle – PET FDG, nouveaux traceurs (par exemple, anti-FAP pour les fibroblastes) –, et leur corrélation avec les données anatomo-pathologiques, devraient permettre de mieux capturer cette hétérogénéité à l'échelle du patient **18**.

### CIBLAGE DE L'HÔTE

Pour finir, les progrès dans la prise en charge du CCR métastatique viennent et viendront aussi de l'amélioration des soins de support. La démonstration a été faite il y a maintenant plus de 10 ans dans les cancers bronchiques que les patients qui



survivent le plus longtemps ne sont pas ceux qui reçoivent le plus de chimiothérapie, mais ceux qui bénéficient d'un accompagnement précoce en soins de support <sup>19</sup>.

Les soins de support désignent l'ensemble des interventions multidisciplinaires visant à contrôler les symptômes en lien avec la tumeur ou les traitements, pour optimiser la tolérance à ces derniers et la qualité de vie des patients. Ils comprennent la prise en charge de la douleur, des effets secondaires de la chimiothérapie (nausées, troubles du transit, mucite, neuropathie...), de la fatigue, de l'anxiété, des complications thrombo-emboliques, la prise en compte des fragilités gériatriques et l'accompagnement de l'entourage.

En particulier, l'accompagnement nutritionnel et en activité physique sont deux piliers majeurs des soins de support des CCR. Un chapitre dédié du *Thésaurus national de cancérologie digestive* a été ajouté afin d'en souligner l'importance <sup>20</sup>. La majorité des patients atteints de CCR métastatique sont dénutris au diagnostic, et cette dénutrition a un impact négatif sur toutes les dimensions de la vie des patients : leur survie, leur qualité de vie, le risque de complications des traitements, d'infections, d'hospitalisation ; et elle est aussi associée à une moindre efficacité des traitements. Il s'agit donc d'une véritable perte de chance pour les patients.

La dénutrition est réversible par les interventions thérapeutiques aux stades précoces, mais devient réfractaire lorsqu'elle est installée de façon avancée. Aussi, il est crucial de dépister le plus tôt possible dans le parcours patient la dénutrition (critères de la Haute Autorité de Santé 2019 pour les moins de 70 ans <sup>21</sup> et 2021 pour les plus de 70 ans <sup>22</sup>), de la réévaluer à chaque consultation, et de mettre en œuvre les interventions diététiques – conseils diététiques, compléments nutritionnels oraux, nutrition entérale, parentérale – et d'activité physique – exercices d'endurance et de renforcement musculaire – pour y remédier <sup>23</sup>.

Ces mesures permettent non seulement d'améliorer la qualité de vie des patients en luttant contre la dénutrition et la fatigue, mais ont aussi leur place après les traitements du CCR. En effet, la pratique d'activité physique permet de réduire le risque de récurrence et la mortalité globale et spécifique par cancer colorectal dans les études observationnelles en situation adjuvante ; une large étude randomisée (CHALLENGE, NCT00819208) est en cours.

## CONCLUSION : IMPORTANCE DU MOLÉCULAIRE ET DE LA MULTIDISCIPLINARITÉ

Des progrès considérables ont été réalisés au cours de ces dernières décennies dans la prise en charge du CCR métastatique. Ces progrès se sont appuyés notamment sur l'avènement des analyses moléculaires avec le développement de stratégies thérapeutiques ciblées en regard des altérations identifiées. Les perspectives pour l'avenir sont tournées vers la rationalisation de l'utilisation de ces outils, les promesses de la biopsie liquide, non invasive, et le développement de nouveaux inhi-

biteurs, notamment pour cibler « l'incible » *KRAS*. Il est essentiel aussi de s'appuyer sur les volets ancillaires des essais cliniques pour comprendre les mécanismes d'échappement à ces nouvelles thérapies et développer de nouvelles stratégies de « rattrapage ». Le deuxième maître mot est l'intégration à la fois de la tumeur dans son micro-environnement (cellules immunitaires, fibroblastes, bactéries comme nouvelles pistes thérapeutiques), et de la prise en charge antitumorale dans une approche multidisciplinaire où les soins de support occupent une place tout aussi importante que les traitements spécifiques.

## RÉFÉRENCES

1. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, *et al.* A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015 ; 14 : 1-10.
2. Neuzillet C, Rousseau B, Kocher H, *et al.* Unravelling the pharmacologic opportunities and future directions for targeted therapies in gastro-intestinal cancers Part 1: GI carcinomas. *Pharmacol Ther* 2017 ; 174 : 145-72.
3. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, *et al.* Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAFV600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381: 1632-43.
4. Andre T, Shiu KK, Kim TW, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207-18.
5. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA *et al.* Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-80.
6. Mosele F, Remon J, Mateo J, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020. doi : 10.1016/j.annonc.2020.07.014
7. Wang J, Li R, Li J, *et al.* Comprehensive analysis of oncogenic fusions in mismatch repair deficient colorectal carcinomas by sequential DNA and RNA next generation sequencing. *J Transl Med* 2021 ; 19 : 433. doi : 10.1186/s12967-021-03108-6
8. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, *et al.* Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. *Gastroenterology* 2019 ; 156 : 2242-53.
9. Pfeiffer P, Qvortrup C. KRAS(G12C) inhibition in colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2021 ; epub. doi : 10.1016/S1470-2045(21)00652-5
10. Seligmann JF, Fisher DJ, Brown LC, *et al.* Inhibition of WEE1 Is Effective in TP53- and RAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial (FOCUS4-C) Comparing Adavosertib (AZD1775) With Active Monitoring. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 3705-15.
11. Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, *et al.* ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 ; 17 : 757-70.
12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144 : 646-74.
13. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-6.
14. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016 ; 16 : 582-98.
15. Berger H, Meyer TF. Mechanistic dissection unmasks colibactin as a prevalent mutagenic driver of cancer. *Cancer Cell* 2021 ; 39 : 1439-41.
16. Nejman D, Liviyatan I, Fuks G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020 ; 368 : 973-80.
17. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, *et al.* Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* 2017 ; 358 : 1443-8.
18. Maclean D, Tsakok M, Gleeson F, *et al.* Comprehensive Imaging Characterization of Colorectal Liver Metastases. *Front Oncol* 2021 ; 11 : 730854.
19. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 733-42.
20. Neuzillet C, Anota A, Foucaut AM, *et al.* Nutrition and physical activity: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC, SFP-APA, SFNCM, AFSOS). *BMJ Support Palliat Care* 2020. doi : 10.1136/bmjspcare-2020-002751
21. HAS, Fédération française de nutrition. *Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte.* Recommandation de bonne pratique. HAS, 2019. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277\_recommandations\_rbp\_denuitration\_cd\_2019\_11\_13\_v0.pdf.
22. HAS, Fédération française de nutrition. *Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Recommander les bonnes pratiques.* HAS, 2021. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368\_recommandations\_denuitration\_pa\_cd\_20211110\_v1.pdf.
23. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021 ; 40 : 2898-913.
24. Mosele F, Remon J, Mateo J, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020 ; 31 : 1491-505.





# LA NANOMÉDECINE POUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER COLORECTAL À L'HORIZON 2030 ?

Anna C Sebbagh<sup>1</sup>, Giovanna Lollo<sup>2</sup>, Nicolas Tsapis<sup>3</sup>,  
Florence Gazeau<sup>1</sup>, Nathalie Mignet<sup>4</sup>, Amanda K A Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Paris, CNRS (UMR 7057),  
Laboratoire Matière et Systèmes complexes (MSC), Paris, France

<sup>2</sup> Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS,  
LAGEPP UMR 5007, Villeurbanne, France

<sup>3</sup> Université Paris-Saclay, CNRS,  
Institut Galien Paris-Saclay, Châtenay-Malabry, France

<sup>4</sup> Université de Paris, CNRS, Inserm,  
Unité des technologies chimiques et biologiques pour la santé (UTCBS),  
Paris, France

---

*« L'idée de l'avenir est plus féconde que l'avenir lui-même. »*

**Henri BERGSON**

---

Les nanomédicaments sont des particules de taille nanométrique qui peuvent encapsuler une ou plusieurs substances actives pour la ou les délivrer sur le site pathologique d'intérêt augmentant le ratio bénéfice/risque, ou qui peuvent de par leur composition amplifier l'activité d'une thérapie existante comme la radiothérapie. Les avancées dans ce domaine ont vu l'émergence de nanomédicaments avec des propriétés et avantages multiples (*figure 1*) grâce à la variété de leur composition, de leur architecture et de leurs propriétés de surface. La surface de ces objets peut être modifiée chimiquement afin de leur conférer des propriétés de ciblage et les rendre spécifiques. L'ensemble de ces propriétés leur permet d'être de bons agents d'imagerie et de les concevoir comme agents de diagnostic, agents thérapeutiques, ou comme agents théranostiques combinant ces deux aspects au sein d'un même système.

À ce jour, les nanomédicaments les plus commercialisés sont conçus à base de lipides, que ce soit les liposomes incorporant un anticancéreux tel que le Doxil™, ou les vaccins contre la COVID-19 Pfizer ou Moderna qui sont des particules lipidiques délivrant un ARNm. Dans le cadre du cancer colorectal, plusieurs essais cliniques



sont actuellement en cours (tableaux 1 et 2) pour tester des thérapies à base de liposomes ou d'autres nano-objets afin de répondre aux enjeux actuels de la médecine personnalisée, notamment en termes de ciblage, d'administration et d'imagerie. Ce chapitre, conçu par des membres de la Société française de nanomédecine et de la *Controlled Release Society BeNeLux & France Local Chapter*, est consacré à ces aspects et montre comment la nanomédecine pourrait contribuer à la prise en charge du cancer colorectal à l'horizon 2030.

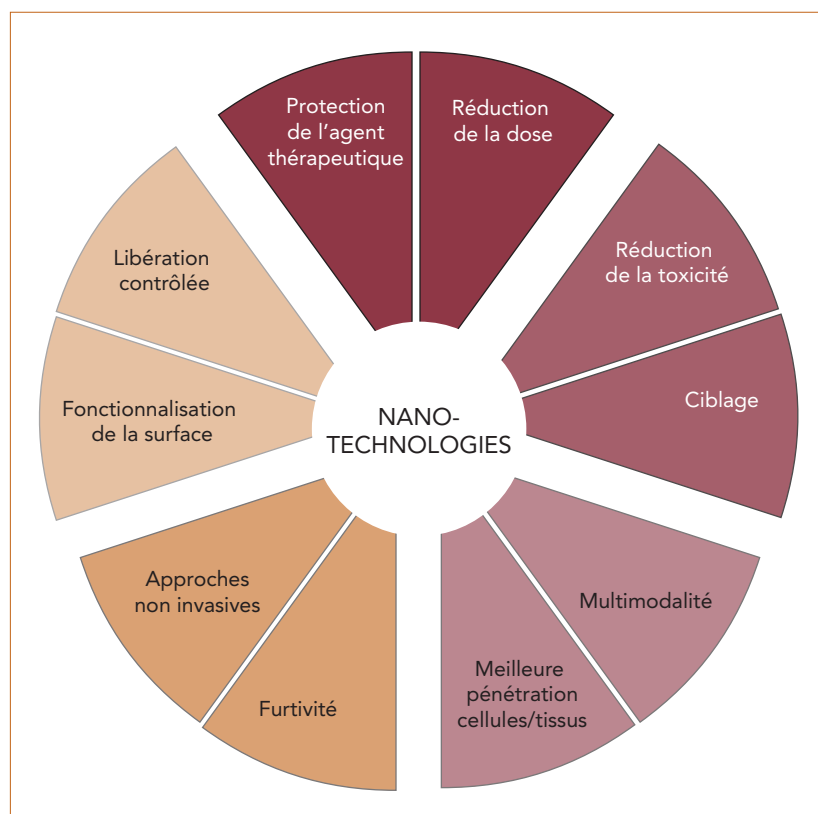


FIGURE 1. Atouts des nanomédicaments pouvant contribuer à une meilleure prise en charge du cancer colorectal à l'horizon 2030.

### LA NANOMÉDECINE POUR LE CIBLAGE

L'un des principaux intérêts de la nanomédecine pour la prise en charge des carcinomes colorectaux demeure la possibilité de ciblage passif ou actif des tissus tumoraux, favorisant une meilleure efficacité des traitements en limitant les effets indésirables liés à l'atteinte des tissus sains environnants.

Le ciblage passif ou effet EPR (effet de perméabilité et de rétention accrues [*Enhanced Permeability and Retention effect*]) désigne l'accumulation préférentielle de macromolécules dans la tumeur *via* les anomalies vasculaires associées. Ce principe est largement utilisé par les formulations liposomales de traitements antinéoplasiques commercialisés. Notamment, une étude de phase II PEPCOL (n°NCT01375816) (tableau 1) <sup>1</sup> a comparé le régime FOLFIRI à l'administration de 5-fluorouracile et de leucovorine en combinaison avec PEP02 – une formulation nanoparticulaire liposomale d'irinotécan <sup>2</sup> – en deuxième ligne pour traiter le cancer colorectal métastatique résistant à l'oxaliplatine. Le profil de sécurité était similaire dans les deux groupes, et l'efficacité du traitement expérimental supérieure au régime FOLFIRI-1 et comparable au régime mFOLFIRI-3. Des nanoparticules plus concentrées en substance active, comme les nanocristaux, devraient dans le futur conforter cette stratégie d'accumulation passive du traitement anti-néoplasique dans les tumeurs <sup>3</sup>.

Toutefois, l'effet EPR dépend fortement des caractéristiques de la tumeur (taille, localisation, foyer primaire versus métastases, etc). Pour pallier cet inconvénient, des approches de ciblage actif des cellules tumorales ont été proposées dans des études précliniques sur des modèles murins de cancer induits par xénogreffe de lignées de cellules tumorales coliques et/ou des modèles *in vitro*. On peut notamment citer la fonctionnalisation de nanomédicaments avec des molécules d'adressage comme des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur VEGFR2 <sup>4</sup> ou des aptamères (oligonucléotides synthétiques capables de fixer un ligand spécifique) dirigés contre la mucine MUC1 <sup>5</sup>.

En complément des approches de délivrance locale <sup>6,7</sup>, ces approches de ciblage passif ou actif pourraient être mises à profit pour améliorer la prise en charge des métastases, par exemple de la carcinose péritonéale, par rapport à la chimiohyperthermie intrapéritonéale <sup>8</sup>. Il a notamment été proposé dans la littérature d'induire une hyperthermie en per-opératoire de la chirurgie cytoréductive par photoactivation de nanoparticules d'or complexées au 5-fluorouracile afin que seules les cellules ayant internalisé les nanoparticules soient soumises à la chimiohyperthermie <sup>9</sup>. L'accumulation préférentielle des nanoparticules d'or dans les nodules tumoraux a entraîné une toxicité amoindrie ainsi qu'une meilleure efficacité avec une nécrose tumorale plus importante par rapport au 5-fluorouracile seul sur un modèle murin de carcinose péritonéale. Ce même modèle a été utilisé pour étudier l'intérêt de vectoriser un agent thérapeutique dans des vésicules extracellulaires produites par des cellules stromales mésenchymateuses <sup>10</sup>. Les vésicules extracellulaires sont des corps d'échelle subcellulaire (40-5 000 nm) délimités par une membrane contenant des lipides, protéines et acides nucléiques, et sécrétés par les cellules comme vecteurs de communication intercellulaire. Le principe est de mettre à profit le tropisme inhérent des vésicules extracellulaires de cellules stromales mésenchymateuses pour les tumeurs. Par exemple, la vectorisation du photosensibilisateur témoporfine dans

TABLEAU 1. Exemples d'essais cliniques de nanomédecine pour la prise en charge du cancer colorectal colorectal, les essais cliniques non achevés et/ou dont les résultats n'ont pas encore été publiés,

– essais cliniques achevés. Les essais cliniques incluant d'autres pathologies que le cancer ainsi que les essais cliniques non identifiés par un numéro NCT ont été exclus.

NUMÉRO NCT	PHASE	VISÉE DE L'INTERVENTION	INTERVENTION	EFFECTIF
NCT01375816	II	Traitement de 2e ligne du cancer colorectal métastatique après l'oxaliplatine	PEP02 (irinotécan nanoliposomal) + leucovorine + 5-fluorouracile ; IV	28
			Irinotécan + leucovorine + 5-fluorouracile ; IV	27
NCT00043199	II	Traitement du cancer colorectal métastatique, non résecable ou récurrent localement résistant au 5-fluorouracile /leucovorine ou à la capécitabine, et à l'irinotécan	L-NDDP (aroplatine incorporée dans des liposomes multilamellaires) ; IV	20
NCT0201056	Ib/II	Traitement néoadjuvant du cancer colorectal localement avancé	CRLX101 (nanoparticules contenant de la camptothécine) IV en association avec un régime standard de radiochimio-thérapie néoadjuvante (capécitabine p.o.)	32
NCT0170500	Ia/Ib	Traitement du cancer colorectal avancé réfractaire à la chimiothérapie	Prodrogue de mitomycine C encapsulée dans des liposomes pégylés +/- Capécitabine +/- Bevacizumab ; IV	53
NCT00361842	II	Traitement du cancer colorectal avancé en 2e ligne après l'oxaliplatine et/ou l'irinotécan	CPX-1 (liposome d'irinotécan HCl et de floxuridine) ; IV	59

TAUX DE RÉPONSE TUMORALE				SURVIE	SÉCURITÉ	LIEN VERS LES RÉSULTATS
RÉPONSE COMPLÈTE	RÉPONSE PARTIELLE	STABILISATION	PROGRESSION			
0	4		7	Survie sans progression médiane 5 mois ; survie globale médiane 14,6 mois	10 effets indésirables sévères dont 6 liés au PEP02	doi : 10.1002/cam4.635
0	3		6	Survie sans progression médiane 6,8 mois ; survie globale médiane 10,5 mois	13 effets indésirables sévères	doi : 10.1007/s00280-006-0235-4
0	1	3	14	N.A.	17 effets indésirables de grade 3/4 liés au traitement	doi : 10.1016/j.nano.2019.02.021
6 (pCR)	17 réponses modérées à l'histologie	7 réponses minimales (à l'histologie)		N.A.	13 patients ont eu un effet indésirable de grade 3/4	doi : 10.1007/s10637-020-00897-3
0	0	15	21	Survie globale médiane 6,4 mois	50 effets indésirables sévères dont 2 possiblement liés au traitement	doi : org/10.1007/s10637-020-00897-
0	2	23	19	Survie sans progression moyenne 4,69 mois chez les patients naïfs d'irinotécan et 3,48 mois chez les patients exposés antérieurement à l'irinotécan	24 effets indésirables sévères	www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00361842?term=Liposomes&cond=Colon+Cancer&draw=2&rank=4



TABLEAU 2. Exemples d'essais cliniques de nanomédecine pour la prise en charge du cancer colorectal les essais cliniques déjà achevés, ainsi que les essais cliniques non identifiés par un numéro

– essais cliniques en cours. Les essais cliniques incluant d'autres pathologies que le cancer colorectal, NCT ont été exclus.

NUMÉRO NCT	STATUT	PHASE	VISÉE DE L'ÉTUDE	EFFECTIF ESTIMÉ
NCT03774680	En recrutement	I	Traitement du cancer colorectal	30
NCT04759820	En recrutement	II/III	Détection peropératoire des ganglions lymphatiques	298
NCT03350945	Inconnu (dernière mise à jour nov. 2017)	N.A.	Détection de la tumeur et des ganglions lymphatiques	150
NCT03563157	En cours (recrutement terminé)	I/II	Traitement du cancer colorectal métastatique ou récurrent après traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, anti-VEGF +/- anti-EGFR selon statut RAS	332

INTERVENTION	OBJECTIF(S) PRIMAIRE(S)	OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S)
Nanoparticules de polymères d'éthylcellulose décorées par l'octréotide encapsulant le Cetuximab	Étude de la pharmacocinétique, de la biodistribution, et de la fenêtre thérapeutique des nanoparticules de Cetuximab après administration orale ou IV	N.A.
Suspension de nanoparticules de carbone Vert d'indocyanine	Nombre de ganglions lymphatiques détectés, nombre de ganglions lymphatiques positifs détectés selon le stage T, ratio de ganglions lymphatiques positifs	Survie sans rechute à 1 an
Placement endoscopique préopératoire de clips Endoscopie peropératoire Injection peropératoire de nanoparticules de carbone	Durée nécessaire à la localisation de la tumeur	Survie sans rechute et survie globale à 5 ans, taux de complications post-opératoires, distance aux marges, nombre de ganglions lymphatiques disséqués, durée d'hospitalisation, durée totale de l'opération, pertes sanguines
Vaccin anti-cancer colorectal NANT (combinaison de nombreux traitements dont du paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine) Regorafenib	Effets indésirables et effets indésirables sévères émergents sous traitement, survie sans progression, réponse tumorale globale	Survie globale, durée de réponse, taux de contrôle de la maladie, qualité de vie

des vésicules extracellulaires a permis un meilleur ciblage des nodules tumoraux, et une meilleure efficacité du traitement, par rapport à la témoporfine seule ou à sa formulation liposomale, avec une augmentation importante de l'infiltration des nodules tumoraux par des lymphocytes T CD8+ <sup>10</sup>.

### LA NANOMÉDECINE FACE AU DÉFI DE L'ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

L'administration orale des médicaments, lorsqu'elle est envisageable, est favorisée en raison de sa facilité d'utilisation, de sa bonne acceptation et de sa faible invasivité. À ces avantages s'ajoute la grande surface d'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal (300-400 m<sup>2</sup>). En revanche, plusieurs barrières limitent l'absorption des macromolécules : pH, enzymes lytiques, présence de mucus... Les substances actives (SA) sont généralement peu hydrosolubles, peu stables et leur capacité à pénétrer les barrières biologiques est limitée (classes 2 et 4 du *Biopharmaceutical Classification System* <sup>11</sup>). Dans ce contexte, l'utilisation des nanomédicaments représente une stratégie prometteuse pour encapsuler les SA, les protégeant ainsi d'une dégradation dans le tractus gastro-intestinal, afin de permettre leur administration *per os*. Bien qu'aucun nanomédicament pour le traitement du cancer colorectal compatible avec une prise orale ne soit arrivé sur le marché à ce jour, cette application est abondamment décrite dans la littérature <sup>12</sup>.

Des nanoparticules constituées de complexes autoassemblés de squalènes – un lipide intermédiaire essentiel à la biosynthèse du cholestérol – pour encapsuler du cisplatine ont notamment été développées <sup>13</sup>. *In vitro*, ces nanoparticules ont été comparées à la SA non encapsulée, résultant en une internalisation plus importante de la SA par des cellules HT-29 et une meilleure induction de l'apoptose cellulaire. Après administration par voie orale sur un modèle murin de carcinogénèse intestinale, une réduction plus importante de la masse tumorale et une augmentation de la dose maximale tolérée ont été obtenues par rapport au cisplatine libre.

Un autre exemple de l'intérêt de la nanomédecine pour le traitement *per os* du cancer colorectal est représenté par le développement de nanoparticules redox, constituées d'un noyau de radicaux nitroxides et d'un revêtement à base d'un copolymère amphiphile <sup>14</sup>. Après administration orale *in vivo*, ces nanoparticules s'accumulent préférentiellement au niveau du colon sans diffusion systémique, prévenant ainsi les effets secondaires des radicaux nitroxides. Les activités anti-oxydante et anti-inflammatoire ont été combinées avec une thérapie conventionnelle à base d'irinotécan. Cette approche a permis de réduire le développement tumoral en supprimant l'inflammation autour du microenvironnement tumoral et les effets secondaires de l'irinotécan.

Afin d'améliorer le ciblage actif des cellules tumorales, des nanoparticules à base d'acide polylactique-co-glycolique et décorées avec un fragment Fab'-siCD98, en-

capsulant la camptothécine ont également été développées <sup>15</sup>. Ces nanoparticules ont été chargées dans un hydrogel de chitosane et d'alginate capable de se dégrader dans le tractus gastro-intestinal. Les siRNA étant des ARN non codants qui détruisent des ARNm cibles afin d'empêcher leur traduction en protéines, la fonctionnalisation avec le fragment Fab'-siRNA a été développée pour réduire l'expression du CD98, une glycoprotéine surexprimée dans les cellules cancéreuses du colon pendant la progression du cancer. Les études *in vivo* sur un modèle orthotopique de tumeur indiquent que le système Fab'-siCD98/camptothécine-nanoparticules/hydrogel est capable d'induire une libération spécifique des nanoparticules dans la lumière colique et de faciliter l'internalisation des SA (siCD98 et camptothécine) dans les cellules cibles, démontrant un potentiel important pour les applications cliniques des thérapies combinées.

Enfin, une forme de siRNA encapsulée dans des nanoparticules lipidiques administrables *per os* a récemment été mise au point <sup>16</sup>.

La voie orale est donc en plein développement, s'appuyant notamment sur l'essor des nanotechnologies, pour la prise en charge des cancers digestifs.

### LA NANOMÉDECINE POUR LES APPROCHES DIAGNOSTIQUES ET THÉRANOSTIQUES

Outre leur potentiel thérapeutique, les nanoparticules sont aussi utilisées pour des applications diagnostiques en imagerie médicale. Ces nanoparticules, souvent injectées par voie intraveineuse, servent d'agents de contraste pour détecter des tumeurs solides, des métastases ou des ganglions lymphatiques. Parfois cette détection est directement suivie d'une intervention chirurgicale. Les différents types d'agents de contraste nanoparticulaires dépendent de la méthode d'imagerie choisie (IRM, ultrasonographie, imagerie de fluorescence).

De nombreuses nanoparticules d'oxydes de fer ont obtenu les autorisations nécessaires pour une utilisation chez l'homme comme agents de contraste pour l'IRM. Selon leur taille et les polymères recouvrant leur surface, elles se distribuent de manière spécifique dans l'organisme. Les plus grosses (> 50 nm) ont été utilisées pour la détection de tumeurs hépatiques, tandis que les plus petites (3-50 nm) sont utilisées pour l'imagerie du système lymphatique, ou pour l'angiographie (imagerie des vaisseaux). D'autres noyaux que les protons peuvent être détectés par IRM, comme le fluor ; et des agents de contraste fluorés ont été évalués au niveau préclinique pour la détection de tumeurs solides, par exemple sur un modèle murin de cancer du côlon induit par greffe de cellules CT26 <sup>17</sup>. La société Celsense<sup>1</sup> développe aussi des agents de contraste fluorés pour le marquage de cellules souches et leur suivi après administration.

1 www.celsense.com



L'ultrasonographie permet d'imager des organes en temps réel. Les agents de contraste pour cette technique consistent essentiellement en des microbulles de gaz fluoré qui ne sont pas *stricto sensu* des nanomédicaments. Néanmoins, ces microbulles peuvent être condensées en nanogouttes ce qui améliore leur stabilité et permet de prolonger leur circulation **18**. Les nanogouttes peuvent être à nouveau vaporisées sous l'effet d'ultrasons. Cette vaporisation peut entraîner une sonoporation des cellules situées à proximité des nanogouttes, favorisant la pénétration des molécules thérapeutiques co-administrées ou co-encapsulées dans les nanogouttes **19**.

Une autre technique, l'imagerie de fluorescence dans le proche infrarouge (700-900 nm) est souvent utilisée en chirurgie interventionnelle. De nombreuses sondes fluorescentes ont été synthétisées pour ce domaine du spectre lumineux mais le vert d'indocyanine (VIC) est le plus couramment utilisé, soit sous forme libre soit encapsulé dans des nanoparticules. Le VIC est utilisé en clinique pour la localisation des tumeurs et ganglions lymphatiques et pour l'angiographie peropératoire dans la chirurgie du cancer colorectal **20**. Des essais cliniques sont en cours pour comparer le VIC libre à des nanoparticules à base de carbone comme aide à la chirurgie laparoscopique pour le traitement du cancer colorectal (n°NCT04759820 et NCT03350945) (*tableau 2*).

Enfin, depuis une quinzaine d'années, de nombreux travaux combinent les agents de contraste aux nanomédicaments formant ainsi un système théranostique (de la contraction entre thérapie et diagnostic). Les systèmes théranostiques sont conçus pour suivre la biodistribution des nanomédicaments par une technique d'imagerie, pour évaluer l'étendue d'une pathologie, pour vectoriser le traitement et suivre en temps réel son efficacité. On peut notamment citer l'utilisation de liposomes paramagnétiques encapsulant la combrétastatine CA4P pour cibler la vascularisation tumorale en utilisant un aimant externe **21**. L'efficacité du ciblage et l'impact du traitement sur la vascularisation tumorale ont ainsi pu être évalués par IRM.

## CONCLUSION

Bien qu'il ne soit pas possible de prédire quelles nanothérapies seront utilisées en clinique pour la prise en charge des cancers colorectaux à l'horizon 2030, quelques options prometteuses, commentées dans les sections précédentes, se profilent. Plusieurs essais cliniques, majoritairement de phase I et II, ont été effectués ou sont actuellement en cours de réalisation (*tableaux 1 et 2*). En amont des études chez l'humain, les recherches actuelles visent le développement de nanomédicaments permettant de manière isolée ou combinée :

1. le ciblage actif ou passif de la tumeur primaire ou des métastases ;
2. des approches de médecine personnalisée et de précision ;
3. l'administration *per os* des traitements antinéoplasiques ;

4. une réduction des doses de traitement administrées et des effets secondaires associés ;
5. une meilleure détection de l'extension tumorale *via* des agents de contraste couplée à leur utilisation à des visées thérapeutiques ;
6. le développement de systèmes théranostiques pour améliorer le suivi de l'efficacité du traitement.

Toutes ces possibilités ouvertes par la nanomédecine encouragent la poursuite de ces axes de recherche vers la translation clinique des nanomédicaments dans les années à venir.

## LIENS D'INTÉRÊT

Amanda K A Silva est cofondatrice de la start-up Everzom. Amanda K A Silva et Florence Gazeau sont cofondatrices de la start-up Evora Biosciences. Nicolas Tsapis est cofondateur de la start-up Imescia.

## RÉFÉRENCES

1. Chibaudel B, Maindrault-Gœbel F, Bachet J-B, *et al.* PEPOL: a GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Medicine* 2016 ; 5 : 676-83. doi : 10.1002/cam4.635
2. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, *et al.* Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Research* 2006 ; 66 : 3271-7. doi : 10.1158/0008-5472.CAN-05-4007
3. Martin B, Seguin J, Annereau M, *et al.* Preparation of parenteral nanocrystal suspensions of etoposide from the excipient free dry state of the drug to enhance in vivo antitumoral properties. *Scientific Reports* 2020 ; 10 : 18059. doi : 10.1038/s41598-020-74809-z
4. Charalambous A, Mico V, McVeigh LE, *et al.* Targeted microbubbles carrying lipid-oil-nanodroplets for ultrasound-triggered delivery of the hydrophobic drug, Combretastatin A4. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2021 ; 36 : 102401. doi : 10.1016/j.nano.2021.102401
5. Azhdarzadeh M, Atyabi F, Saei AA, *et al.* Theranostic MUC-1 aptamer targeted gold coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging and photothermal therapy of colon cancer. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces* 2016 ; 143 : 224-32. doi : 10.1016/j.colsurfb.2016.02.058
6. Al Sabbagh C, Seguin J, Agapova E, *et al.* Thermosensitive hydrogels for local delivery of 5-fluorouracil as neoadjuvant or adjuvant therapy in colorectal cancer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2020 ; 157 : 154-64. doi : 10.1016/j.ejpb.2020.10.011
7. Lemdani K, Mignet N, Boudy V, *et al.* Local immunomodulation combined to radiofrequency ablation results in a complete cure of local and distant colorectal carcinoma. *Oncoimmunology* 2019 ; 8 : 1550342. doi : 10.1080/2162402X.2018.1550342
8. Roy P, Mignet N, Pocard M, *et al.* Drug delivery systems to prevent peritoneal metastasis after surgery of digestives or ovarian carcinoma: A review. *International Journal of Pharmaceutics* 2021 ; 592 : 120041. doi : 10.1016/j.ijpharm.2020.120041
9. Mulens-Arias V, Nicolás-Boluda A, Pinto A, *et al.* Tumor-Selective Immune-Active Mild Hyperthermia Associated with Chemotherapy in Colon Peritoneal Metastasis by Photoactivation of Fluorouracil-Gold Nanoparticle Complexes. *ACS Nano* 2021 ; 15 : 3330-48. doi : 10.1021/acsnano.0c10276
10. Pinto A, Marangon I, Méreaux J, *et al.* Immune Reprogramming Precision Photodynamic Therapy of Peritoneal Metastasis by Scalable Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles. *ACS Nano* 2021 ; 15 : 3251-63. doi : 10.1021/acsnano.0c09938
11. Durán-Lobato M, Niu Z, Alonso MJ. Oral Delivery of Biologics for Precision Medicine. *Advanced Materials* 2020 ; 32 : 1901935. doi : 10.1002/adma.201901935
12. Ying K, Bai B, Gao X, *et al.* Orally Administrable Therapeutic Nanoparticles for the Treatment of Colorectal Cancer. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2021 ; 9 : 670124. doi : 10.3389/fbioe.2021.670124
13. Kotelevets L, Chastre E, Caron J, *et al.* A Squalene-Based Nanomedicine for Oral Treatment of Colon Cancer. *Cancer Research* 2017 ; 77 : 2964-75. doi : 10.1158/0008-5472.CAN-16-1741
14. Vong LB, Yoshitomi T, Matsui H, *et al.* Development of an oral nanotherapeutics using redox nanoparticles for treatment of colitis-associated colon cancer. *Biomaterials* 2015 ; 55 : 54-63. doi : 10.1016/j.biomaterials.2015.03.037
15. Xiao B, Viennois E, Chen Q, *et al.* Silencing of Intestinal Glycoprotein CD98 by Orally Targeted Nanoparticles Enhances Chemosensitization of Colon Cancer. *ACS Nano* 2018 ; 12 : 5253-65. doi : 10.1021/acsnano.7b08499
16. Busignies V, Arruda DC, Charrueau C, *et al.* Compression of Vectors for Small Interfering RNAs Delivery: Toward Oral Administration of siRNA Lipoplexes in Tablet Forms. *Molecular Pharmaceutics* 2020 ; 17 : 1159-69. doi : 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01190
17. Diou O, Tsapis N, Giraudeau C, *et al.* Long-circulating perfluorooctyl bromide nanocapsules for tumor imaging by 19FMRI. *Biomaterials* 2012 ; 33 : 5593-5602. doi : 10.1016/j.biomaterials.2012.04.037
18. Sheeran PS, Luois SH, Mullin LB, *et al.* Design of ultrasonically-activatable nanoparticles using low boiling point perfluorocarbons. *Biomaterials* 2012 ; 33 : 3262-9. doi : 10.1016/j.biomaterials.2012.01.021
19. Nittayacharn P, Yuan H-X, Hernandez C, *et al.* Enhancing Tumor Drug Distribution With Ultrasound-Triggered Nanobubbles. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2019 ; 108 : 3091-8. doi : 10.1016/j.xphs.2019.05.004
20. Son GM, Ahn H, Lee IY, *et al.* Multifunctional Indocyanine Green Applications for Fluorescence-Guided Laparoscopic Colorectal Surgery. *Annals of Coloproctology* 2021 ; 37 : 133-40. doi : 10.3393/ac.2021.05.07
21. Thébault CJ, Ramniceanu G, Boumati S, *et al.* Theranostic MRI liposomes for magnetic targeting and ultrasound triggered release of the anti-vascular CA4P. *Journal of Controlled Release* 2020 ; 322 : 137-48. doi : 10.1016/j.jconrel.2020.03.003





# QUEL EST L'AVENIR DES NOUVELLES BIOTHÉRAPIES ?

## IMMUNOTHÉRAPIES ET THÉRAPIES CELLULAIRES

Jaafar Bennouna <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Service d'oncologie médicale, Hôpital Foch, Suresnes

---

« Ce sont les échecs de la vie [biologique] qui attirent, qui ont attiré l'attention sur la vie.

*Toute connaissance a sa source dans la réflexion sur un échec de la vie. »*

Georges CANGUILHEM, in *Le Normal et le Pathologique*

---

## INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE ET CANCERS COLORECTAUX

Les cancers colorectaux (CCR) avec instabilité microsatellitaire (MSI) sont le résultat d'un défaut d'activité du système MMR (*MisMatch Repair*), protéines correctrices des mésappariements de l'ADN. Ils sont héréditaires (HNPCC [*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*]) après mutation germinale au niveau d'une des quatre protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Ils sont sporadiques après extinction de l'expression de MLH1 par méthylation de son promoteur. L'association à une mutation de BRAF exclut l'origine germinale (environ 30 % des CCR MSI +). L'incidence des CCR MSI est de l'ordre de 15-20 % aux stades localisés, et seulement de 5 % au stade métastatique. Leur pronostic est fonction du stade de la maladie au diagnostic. De pronostic favorable aux stades localisés, par comparaison aux tumeurs MSS, le statut MSI a un impact péjoratif au stade avancé, lié principalement à la présence de la mutation BRAF. Les CCR MSI sont le plus souvent localisés au niveau du colon droit, avec une histologie peu différenciée, mucineuse, et parfois avec des cellules isolées. Les formes sporadiques concernent plus fréquemment les femmes d'âge avancé.

## L'INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE, COMME FACTEUR PRÉDICTIF DE RÉPONSE À L'IMMUNOTHÉRAPIE

En 2018, le prix de Nobel de médecine est décerné à deux immunologistes, James Allison, et Tasuku Honjo. Leurs travaux ont porté sur l'identification de deux protéines, CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) pour le premier et PD-1 (*Programmed cell Death protein*) pour le second. Lors de la maturation lymphocytaire au niveau



des organes lymphoïdes, CTLA-4, compétiteur de CD28, molécule de costimulation, se lie avec CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigène. Le résultat est une inactivation des lymphocytes T incapables d'exercer leur activité cytotoxique. PD-1 est présent sur les lymphocytes T activés infiltrant le micro-environnement tumoral et interagit avec son ligand PD-L1 exprimé à la surface des cellules cancéreuses. Ici encore, le signal négatif transmis induit une anergie des lymphocytes T (figure 1).

L'utilisation, aujourd'hui pantumorale, de l'immunothérapie, peut se résumer à la prescription d'anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, parfois associés à des anticorps anti-CTLA-4.

L'étude KEYNOTE-177, étude randomisée de phase 3, comparant un anticorps anti-PD-1, le pembrolizumab, à une chimiothérapie standard à base de 5FU a établi l'efficacité de l'immunothérapie dans les cancers colorectaux (CCR) avancés, non prétraités, avec instabilité microsatellitaire (MSI) **1**. Avec 307 patients inclus, les médianes de survie sans progression (SSP) étaient de 16,5 mois et 8,2 mois [HR 0,60 ; intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,45-0,80 ; p = 0,0002] avec le pembrolizumab et la chimiothérapie standard, respectivement. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte dans le bras expérimental ; elle était de 10,6 mois dans le bras standard. Globalement, 60 % des patients traités par chimiothérapie recevaient à progression un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, explication principale de l'absence de différence significative pour la survie globale (SG) [HR 0,74 ; IC 95 % : 0,53-1,03 ; p = 0,0359].

Le profil de la courbe de SSP pour le pembrolizumab permet de distinguer deux sous-groupes de patients :

1. patients avec une résistance primaire à l'immunothérapie ; le taux de progression à 9 semaines concerne 29,4 % des patients ;
2. patients avec une résistance acquise à l'immunothérapie. Il existe un différentiel entre le taux de SSP à 12 mois (55 %) et à 36 mois (42 %).

Quoi qu'il en soit – et il s'agit bien d'une révolution pour le traitement des cancers –, émerge grâce à l'immunothérapie et au biomarqueur MSI un 3<sup>e</sup> groupe de patients qualifiés de longs répondeurs, parfois guéris et dont le taux de SSP à 36 mois est particulièrement élevé à 42 %.

La CheckMate 142, étude de phase 2 non randomisée, a démontré l'efficacité de la combinaison nivolumab (anti-PD-1) + ipilimumab (anti-CTLA4) chez des patients avec un CCR métastatique en échec de chimiothérapie avec un taux de SSP à 24 mois de 74 % **2**. La CheckMate 8HW (NCT 04008030), étude randomisée de phase 3 close aux inclusions, répondra à la question du bénéfice éventuel de l'ajout d'un anticorps anti-CTLA4 (ipilimumab) à un anticorps anti-PD-1 (nivolumab) dans cette population très sensible à l'immunothérapie.

Cette forte réponse à l'immunothérapie pour les CCR avec instabilité microsatellitaire est la conséquence d'une charge mutationnelle tumorale élevée secondaire à l'émergence de nombreux néo-antigènes tumoraux induits par les erreurs de

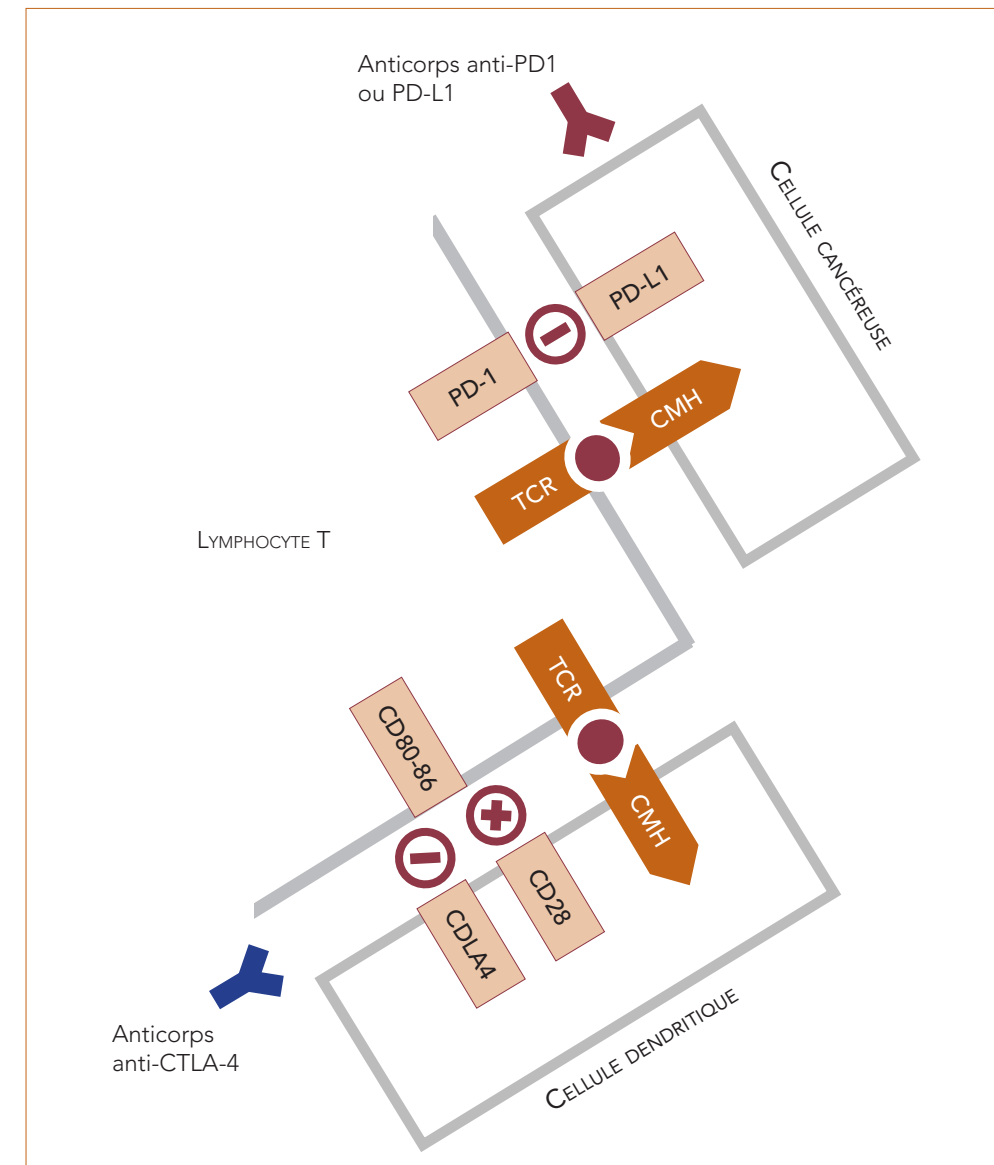


FIGURE 1. Schématisation de la réponse immunitaire antitumorale au niveau du site tumoral (lymphocytes T et cellule cancéreuse) et du tissu lymphoïde (lymphocyte et cellule dendritique). CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR : *T cell receptor*.

réplication de l'ADN non corrigées. Ils appartiennent au sous-groupe moléculaire CMS1 (*Consensus Molecular Subtype*) se différenciant par un micro-environnement inflammatoire enrichi en lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes NK (*Natural Killer*). Ils ont un immunoscore élevé, test permettant de quantifier les lymphocytes T cytotoxiques et mémoires dans la tumeur et son front d'invasion **3**. L'immunoscore varie de 0 à 4 (de faible à forte densité des deux populations de lymphocytes). Il est prédictif de la survie sans maladie au stade localisé, indépendamment du stade TNM.

Des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire peuvent survenir, par exemple par perte d'expression des molécules HLA (*Human Leukocyte Antigen*) de classe I après mutation du gène de la  $\beta 2$  microglobuline. Celle-ci est observée dans 30 % des tumeurs MSI et plus rarement dans les tumeurs avec stabilité microsatellitaire **4**.

### L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS COLORECTAUX : ÉCHEC ET OPPORTUNITÉS

À l'exception des tumeurs issues d'une instabilité microsatellitaire, les autres, 80 à 85 %, proviennent d'une instabilité chromosomique. Immunologiquement, elles correspondent à « des tumeurs froides » avec une faible charge mutationnelle tumorale. Leur phénotype immunitaire est caractérisé par une prédominance des lymphocytes Th2 (anti-inflammatoire) sur les lymphocytes Th1 (pro-inflammatoire) **5**. Les résultats des études conduites dans les CCR métastatiques avec stabilité des microsatellites (MSS) testant des anticorps anti-PD-1 ont été décevants. À titre d'exemple, l'étude KEYNOTE 028 a évalué le pembrolizumab chez 137 patients avec un CCR métastatique en échec de chimiothérapie. Une seule réponse partielle a été rapportée, correspondant à l'unique patient dont la tumeur exprimait une instabilité microsatellitaire **6**.

Comme évoqué précédemment, l'immunoscore est le reflet de l'infiltration immunitaire péri-tumorale. Il est élevé dans 21 % des CCR MSS **3**. Il est possible qu'un sous-groupe de CCR MSS soit sensible à l'immunothérapie ou plus probablement à des combinaisons thérapeutiques incluant cette dernière. Une étude randomisée canadienne a comparé durvalumab (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA4) aux meilleurs soins de support chez des patients multitraités avec un CCR métastatique. Les patients avec une tumeur MSS et une forte charge mutationnelle tumorale ( $\geq 28$  mutations par mégabase) avaient le meilleur bénéfice en survie globale (HR : 0,34 ; IC 90 % : 0,18-0,63 ;  $p = 0,004$ ) **7**.

Une autre étude, dans une indication préopératoire, a rapporté des preuves de l'efficacité potentielle de l'immunothérapie dans les tumeurs MSS **8**. Nivolumab et ipilimumab étaient administrés avant chirurgie de la tumeur primitive. Une réponse histologique était observée chez 100 % des patients (20/20) avec une tumeur MSI. Le taux de réponse histologique majeure ( $\leq 10$  % tumeur résiduelle viable) était de 95 % (19/20) et de réponse complète histologique de 60 % (12/19). Pour les tumeurs MSS

(4/15), 27 % ont eu une régression tumorale histologique. L'intensité de l'infiltration lymphocytes T CD8+ PD-1 + était prédictive de la réponse dans les tumeurs MSS.

D'autres combinaisons d'immunothérapie sont évaluées en phase précoce testant des nouveaux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Une étude de phase 1 a combiné un anticorps anti-LAG-3 (favezelimab) au pembrolizumab dans des CCR métastatiques prétraités. Quatre réponses partielles et une réponse complète étaient enregistrées sur 89 patients traités. La durée médiane de réponse était de 10,6 mois **9**.

La chimiothérapie a un effet immunostimulant. L'oxaliplatine induit une mort cellulaire tumorale immunogène rendant potentiellement les cellules tumorales et les antigènes tumoraux visibles par le système immunitaire **10**. Le bevacizumab, anticorps se liant au VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor*) normalise la vascularisation tumorale et favorise ainsi une meilleure perfusion intra-tumorale des lymphocytes T, tout en accélérant la maturation des cellules dendritiques présentant les antigènes tumoraux aux cellules effectrices immunitaires **11**.

Tout récemment, les résultats d'une étude randomisée de phase 2 ont été publiés. Les patients avec un CCR métastatique étaient traités par FOLFOXIRI + bevacizumab dans le groupe standard auquel était ajouté l'atezolizumab (anticorps anti-PD-L1) dans le bras expérimental **12**. De façon prévisible, le sous-groupe MSI avec un faible nombre de patients ( $n = 13$ ) tirait un réel bénéfice de l'ajout de l'atezolizumab, avec une médiane de SSP non atteinte dans le bras expérimental et de 6,6 mois dans le bras standard [HR 0,11 (IC 80 % : 0,04-0,35)]. Pour les patients avec une tumeur MSS ( $n=183$ ), la médiane de SSP était de 11,4 mois dans le bras FOLFOXIRI + bev et de 12,9 mois dans le bras FOLFOXIRI + bev + atezolizumab [HR 0,78 (IC 80 % : 0,62-0,90)].

L'étude LEAP-005 est une étude de phase 2 combinant le lenvatinib, inhibiteur multi-tyrosine kinase avec une action anti-angiogénique, au pembrolizumab. Le taux de RO était de 22 % dans une population de 32 patients avec un cancer CCR MSS avancé et multitraité **13**.

Au-delà des résultats bruts d'efficacité, un des objectifs majeurs de ces études de combinaison est d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie pour un bénéfice augmenté, restreint alors à un sous-groupe de patients. À côté de ceux qui ont déjà été évoqués (charge mutationnelle tumorale, infiltration lymphocytaire T, immunoscore), des données expérimentales démontrent l'intervention du microbiote intestinal dans la réponse immunitaire antitumorale. Dans les mélanomes, les patients répondeurs aux anticorps anti-PD-1 possèdent une population bactérienne différente de ceux des non-répondeurs avec un enrichissement de *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* et *Enterococcus faecium* analysés dans les échantillons de selles. Ce microbiote intestinal avantageux favorise la migration et la densification des lymphocytes T cytotoxiques CD8 + au niveau du micro-environnement tumoral **14**.



## NOUVELLES IMMUNOTHÉRAPIES ET PERSPECTIVES

Une des stratégies thérapeutiques consiste à modifier le système immunitaire pour l'orienter efficacement contre la tumeur. Il peut s'agir de perfusions de cellules T allogéniques ou autologues. La technique des CAR-T cells consiste à modifier les lymphocytes T en les armant d'un récepteur antigénique chimérique (CAR) construit avec un fragment d'anticorps (scFV) reconnaissant un antigène membranaire cible présent sur la cellule tumorale, et un domaine intracellulaire provenant de protéines de signalisation des lymphocytes T. Un domaine de costimulation (CD28) a été fusionné au CD3 $\zeta$  dans les CAR de seconde génération.

La troisième génération inclut deux domaines de costimulation liés à CD3 $\zeta$ .

Dans les cancers colorectaux les thérapies de type cellules CAR-T sont à l'étude en ciblant par exemple l'ACE, MUC-1, la guanylyl cyclase C (GUCY2C), TAG72 (glycoprotéine associée aux tumeurs), HER 2, EpCAM (molécule d'adhésion cellulaire épithéliale), ou d'autres antigènes exprimés à la surface des cellules cancéreuses coliques **15**.

Des anticorps bispécifiques sont actuellement en cours de développement. En ciblant deux épitopes ou antigènes, par exemples CD3 et ACE, ils peuvent réaliser des ponts entre les lymphocytes T et la cellule tumorale colique. De nombreuses phases 1/2 ciblant différents antigènes sont en cours d'évaluation.

Les autres approches en immunothérapie consistent à utiliser des vaccins stimulant directement la réponse immunitaire de l'hôte par injection de peptides antigéniques ou de cellules dendritiques chargées avec ces antigènes. Les résultats sont pour l'instant décevants. Des combinaisons avec des anti-PD-1 et des anti-CTLA-4 sont en cours d'étude afin de contourner l'immunosuppression du micro-environnement tumoral.

## CONCLUSION

L'efficacité de l'immunothérapie dans les CCR est bien établie dans les tumeurs MSI qui forment une niche thérapeutique. Le défi porte aujourd'hui sur les tumeurs MSS, largement majoritaires, et naturellement résistantes à l'immunothérapie.

Les stratégies pour augmenter l'efficacité de l'immunothérapie reposent sur des combinaisons variées de type double immunothérapie (anti-CTLA4 et anti-PD1 ou anti-PD-L1), associations aux chimiothérapies, aux anti-angiogéniques ou à des inhibiteurs de tyrosine kinase, type inhibiteurs de MEK. Les cellules CAR-T, les anticorps bispécifiques ou les vaccins sont des immunothérapies de nouvelles générations pour lesquelles les résultats restent encore parcellaires. Il est certain que les progrès et les résultats probants viendront aussi de l'identification de nouveaux biomarqueurs. Ils sont indispensables, car la variabilité de la réponse à l'immunothérapie est liée à une hétérogénéité intra-tumorale présente à différents niveaux, le génome, l'épigénome, le transcriptome et le micro-environnement tumoral (figure 2). Des causes extrinsèques,

ou exposome, rythmant notre mode de vie, comme les composants chimiques synthétiques, alimentaires et les facteurs de stress psychosociaux, peuvent aussi avoir un impact biologique **16**.



FIGURE 2. Immunothérapies, combinaisons possibles et biomarqueurs : facteurs intrinsèques et exposome. MSI: instabilité microsatellitaire.

## RÉFÉRENCES

1. André T, Shiu KK, Kim TW, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite- Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2207-18.
2. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, *et al.* First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2021 ; epub. doi : 10.1200/JCO.21.01015.
3. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, *et al.* International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018 ; 391 : 2128-39.
4. Kloor M, Michel S, Buckowitz B, *et al.* Beta2-microglobulin mutations in microsatellite unstable colorectal tumors. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 454-8.
5. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, *et al.* The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* 2018 ; 48 : 812-30.
6. O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, *et al.* Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0189848.
7. Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, *et al.* Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. *JAMA Oncol* ; 6 : 831-8.
8. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020 ; 26 : 566-76.
9. Garralda E, Sukari An Lakhani N, *et al.* A phase 1 first-in-human study of the anti-LAG-3 antibody MK4280 (favezelimab) plus pembrolizumab in previously treated, advanced microsatellite stable colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 15\_suppl, 3584 (abstract)
10. Wang W, Wu L, Zhang J, *et al.* Chemoimmunotherapy by combining oxaliplatin with immune checkpoint blockades reduced tumor burden in colorectal cancer animal model. *Biochem Biophys Res Commun* 2016 ; 487 : 1-7.
11. Limagne E, Euvrard R, Thibaudin M, *et al.* Accumulation of MDSC and Th17 Cells in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Predicts the Efficacy of a FOLFOX-Bevacizumab Drug Treatment Regimen. *Cancer Res* 2016 ; 76 : 5241-52.
12. Cremolini C, Rossini D, Antoniotti C, *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) plus atezolizumab (atezo) versus FOLFOXIRI plus bev as first-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: Results of the phase II randomized AtezoTRIBE study by GONO. *Ann Oncol* 2021 ; 32 : S1294-S5 (abstract)
13. Gomez-Roca C, Yanez E, Im SA, *et al.* EAP-005: A phase II multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors—Results from the colorectal cancer cohort. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 3\_suppl, 94 (abstract).
14. Matson V, Fessler J, Bao R, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018 ; 359 : 104-8.
15. Aparicio C, Belver M, Enríquez L, *et al.* Cell Therapy for Colorectal Cancer: The Promise of Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 11781.
16. Morad G, Helmink BA, Sharma P, *et al.* Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell* 2021 ; 184 : 5309-37..





# PRÉVENTION, DÉPISTAGE ET INNOVATION THÉRAPEUTIQUE EN MATIÈRE DE CANCER COLORECTAL EN FRANCE

## QUELLES ORIENTATIONS STRATÉGIQUES POUR 2030 ?

Daniel Benamouzig <sup>1</sup>, Jean-Marc Sabaté <sup>2</sup>, Robert Benamouzig <sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Sciences Po, Centre de sociologie des organisations  
& Chaire Santé, CNRS Paris

<sup>2</sup> Service de gastroentérologie et d'oncologie digestive, Hôpital Avicenne, Bobigny

---

*« L'avenir n'est jamais que du présent à mettre en ordre. »*

Antoine DE SAINT-EXUPÉRY

---

En France, près de 3,3 millions de personnes ont été prises en charge au titre d'une pathologie cancéreuse en 2019, que cette pathologie soit considérée comme « active » ou « sous surveillance » et plus de 160 000 en sont décédées (29 % de l'ensemble des décès). Entre 2015 et 2019, le nombre de patients traités pour cancer a augmenté de 10 %.

Les dépenses de santé liées au cancer représentent 12 % des dépenses totales de l'assurance maladie, soit 20,1 milliards d'euros en 2019 <sup>1</sup>. La pathologie cancéreuse représente un poste dynamique des dépenses de santé avec une augmentation de 20 % entre 2015 et 2019. Cette augmentation n'est pas seulement liée au nombre de personnes concernées, elle s'explique aussi par l'augmentation du coût moyen des traitements. Les dépenses de santé moyennes par patient traité pour cancer ont ainsi augmenté de 11,4 % entre 2015 et 2019. Cette augmentation est en lien direct avec celle du coût des médicaments anticancéreux et en particulier celle qui est observée depuis le développement des immunothérapies, dont le coût annuel approche 100 000 euros par an et par patient.

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent en France et le second en termes de mortalité. Il concerne chaque année environ 1 % des assurés sociaux, pour un coût de prise en charge estimée par l'assurance maladie de 1,7 milliard d'euros en 2019. Les coûts de la prise en charge thérapeutique du cancer colorectal sont principalement en rapport avec les coûts d'hospitalisation et les coûts des traitements



médicamenteux. Dans la période antérieure à 2004, les coûts moyens pour la première année de prise en charge variaient de 17 000 euros pour les cancers de stade I à 36 000 euros pour ceux de stade IV <sup>2</sup>. Par rapport à cette période où étaient principalement utilisées des chimiothérapies peu coûteuses à base de 5-FU, les traitements actuels permettent un différentiel de survie de plusieurs mois voire chez certains patients de plusieurs années. Le coût estimé des traitements « anciens » (5-FU seul ou modulé) était de l'ordre de 500 euros par semestre. Il est actuellement parfois de plus de 50 000 euros par semestre soit une multiplication par un facteur 100.

Entre 2015 et 2019, les dépenses de santé pour des cancers colorectaux ont évolué de manière différente selon qu'il s'agissait de cancers dits actifs ou de cancers sous surveillance. Les dépenses de santé pour cancer colorectal actif n'ont augmenté que de 2,5 %, ce qui est à mettre en parallèle de l'augmentation du nombre de personnes traitées (+10 % sur la période considérée). Cette situation pourrait être liée à une plus forte représentation des formes précoces dont la prise en charge est moins coûteuse. Les dépenses de santé pour les cancers colorectaux sous surveillance ont, sur cette période, augmenté de 20 %. L'essentiel des coûts est observé lors de la prise en charge initiale mais ils sont aussi importants dans la phase finale de la maladie. Dans une étude réalisée en 2015 portant sur 15 361 personnes atteintes de cancer colorectal décédées dans l'année, le cancer était la cause du décès dans 84 % des cas avec une dépense estimée de l'ordre de 48 000 euros lors de cette dernière année dont une part importante concernait le dernier mois de vie <sup>3</sup>.

Afin de contrôler ces coûts, deux leviers complémentaires sont potentiellement activables : une prévention plus efficace et une meilleure régulation économique des innovations thérapeutiques.

## DÉVELOPPER ET ORGANISER UNE PRÉVENTION DE PRÉCISION

Comme pour d'autres cancers, la prévention et plus singulièrement le dépistage constituent des éléments majeurs d'une stratégie de réduction du fléau. Le dépistage a longtemps été l'instrument privilégié, pour ne pas dire exclusif, de l'action publique en matière de prévention du cancer colorectal. À horizon de quelques années, il pourrait évoluer vers une plus grande personnalisation, tandis que diverses actions de prévention sont appelées à prendre une place croissante aux côtés du dépistage.

### Vers un dépistage mieux ciblé

Le dépistage est un levier majeur dans la prévention des cancers colorectaux. Il devrait le rester car il permet la détection précoce de lésions cancéreuses dans un contexte où le stade de diagnostic est un élément clé du pronostic : pour un cancer détecté précocement, au stade I et II d'évolution de la maladie, la survie des patients

à 5 ans est d'au moins 90 %, alors qu'elle n'est que de 11 % lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade métastatique. Mais depuis plusieurs décennies, le dépistage organisé du cancer colorectal est difficile à mettre en œuvre en France et ne rejoint qu'une partie de la population cible. Les actions de dépistage se heurtent à des freins organisationnels, sociaux et comportementaux. La participation de la population aux différentes stratégies de dépistage varie selon les régions, ainsi que selon les spécificités de la population considérée avec une moindre participation des hommes par rapport aux femmes, des sujets en état de précarité économique ou géographiquement isolés. Même lorsque les sujets participent au dépistage, un phénomène dit de fatigue après plusieurs tests négatifs réduit la participation au dépistage au cours des années ultérieures. En 2018-2019, la participation au dépistage organisé du cancer colorectal a atteint seulement 30,5 % des patients visés en France. Ce taux ne prend toutefois pas en compte la part de la population déjà couverte par une coloscopie réalisée au cours des cinq à dix dernières années, proportion qui varie probablement entre 10 et 25 % de la population cible selon les territoires. Il se situe nettement en deçà de la cible de 65 %, qui permettrait à la France de rejoindre le peloton de tête des pays européens en termes d'adhésion, aux côtés des Pays-Bas ou du Royaume-Uni.

Les actions actuellement évaluées mobilisent deux types de stratégies : des stratégies en un temps, avec une coloscopie d'emblée, et des stratégies en deux temps, commençant par la recherche de sang occulte dans les selles, couplée ou non à un test moléculaire, une recto-sigmoïdoscopie, un test sanguin ou une autre procédure, la coloscopie étant réalisée dans un second temps. Selon une évaluation récente, la stratégie en deux temps avec recherche initiale de sang occulte dans les selles est la plus coût-efficace en France et devrait le rester. La recherche d'anomalie de l'ADN fécal associée à la recherche de sang occulte ou la coloscopie d'emblée permettent d'améliorer l'efficacité du dépistage mais elles ne permettent pas d'atteindre le seuil de coût-efficacité visé en population générale dans le contexte français. Le rôle des signatures bactériennes fécales pour dépister le cancer colorectal récemment mis en évidence reste à mieux évaluer.

Au cours des années à venir, une amélioration de l'adhésion, de l'efficacité du dépistage et de son efficience pourrait être obtenue par un ciblage plus précis des personnes visées ainsi que par des actions destinées aux populations précaires ou géographiquement isolées. Les bornes d'âge actuellement retenues pourraient être révisées, qu'il s'agisse de la borne basse de 50 ans ou de la borne élevée de 75 ans. Des outils de sensibilisation digitaux ainsi que la mobilisation des réseaux sociaux pourraient augmenter la participation au dépistage <sup>4</sup>. Des mesures incitatives peuvent aussi être imaginées. Dans le contexte nord-américain, une augmentation de la participation au dépistage est visée par certains assureurs par l'octroi d'incitations matérielles, comme des chèques cadeaux de l'ordre de 20 euros pour un test fécal et de 100 euros pour une coloscopie <sup>5</sup>. Sans nécessairement reproduire en France

ce type d'incitation, une réflexion plus approfondie et actualisée sur les freins et leviers comportementaux favorisant l'adhésion des individus aux tests et aux examens pourrait accroître la participation au dépistage.

Les programmes de dépistage organisés devraient connaître des évolutions avec un dépistage plus personnalisé du cancer colorectal. Tout en conservant les principes d'un dépistage organisé en population générale, il s'agirait de passer d'un dépistage de masse à un dépistage orienté, portant une attention accrue à des populations d'intérêt à risque accru préalablement identifiées. Il ne s'agirait en aucun cas de renoncer aux avantages du dépistage organisé, au bénéfice par exemple de diagnostics individuels et opportunistes.

Du côté de l'organisation du dépistage, l'usage accru de données de santé massives et des simplifications organisationnelles est à mettre en œuvre. L'usage optimisé de données de santé comme celles du Système national des données de santé (SNDS) pourrait permettre d'améliorer la prévention. La mise en relation de données issues d'examens biologiques courants, qui ne sont pas encore intégrées aux autres données de santé, devraient permettre d'identifier des évolutions à risques auxquels certains patients sont exposés, et permettre de déployer auprès d'eux une information ciblée, favorisant des diagnostics plus précoces.

Enfin, il devrait être possible d'accéder à un test sans obligation de consulter préalablement un médecin traitant dont l'accès est parfois difficile. L'accès aux tests par l'intermédiaire d'autres types de professionnels de santé, qui ne sont pas ou peu aujourd'hui impliqués pourrait aussi améliorer la participation. L'implication de biologistes, pharmaciens ou infirmiers mériterait d'être mieux évaluée.

Le dépistage du cancer colorectal a vocation à prendre place dans un système de santé mieux coordonné entre professionnels de santé, en améliorant les relations entre l'accès ambulatoire et la prise en charge hospitalière lorsqu'elle est nécessaire. L'accès rapide aux examens en ambulatoire et en particulier à une coloscopie puis le cas échéant à une filière de soins nécessitera de préserver et renforcer les liens ville-hôpital, qui deviennent précaires dans certains territoires.

### Une prévention moins médicalisée

Le dépistage est aujourd'hui la stratégie privilégiée en matière de cancer colorectal. Même s'il permet des diagnostics plus précoces et un meilleur pronostic, il intervient relativement tardivement, une fois des lésions préneoplasiques évoluées présentes. Dans une logique de santé publique, une prévention moins directement associée aux soins, et davantage aux contextes de vie peut permettre d'importants gains de santé pour les individus. Une meilleure identification des facteurs protecteurs et des facteurs de risque ainsi que leurs poids spécifiques en termes de fraction étiologique a été réalisée au cours des dernières années <sup>6</sup>. Ces connaissances devraient permettre d'intervenir plus en amont en espérant des changements de comportements.

Cette diversification des logiques de prévention permettra de passer d'une prévention à dominante médicale, orientée vers le diagnostic et la prise en charge précoce de la maladie, vers une démarche plus large valorisant des « modes de vie sains » et un maintien dans un bon état de santé. Les deux démarches sont complémentaires. Cette diversification des actions permettra d'associer à la prévention de nouveaux acteurs, de nouveaux savoirs et de nouveaux instruments d'action, conduisant vers une prévention pluri-professionnelle dépassant le seul cadre des professions de santé. Ces enjeux ont été récemment précisés dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre les cancers pour la décennie à venir <sup>7</sup>.

En matière de prévention, certains axes comme la réduction accrue du tabagisme, de la consommation d'alcool, ainsi que la promotion des facteurs nutritionnels protecteurs et de l'activité physique, sont considérés comme des leviers majeurs de prévention du cancer colorectal. Les modifications du mode de vie et de l'alimentation dans un contexte de changement rapide des habitudes alimentaires avec recherche d'une alimentation plus saine devraient permettre, s'ils sont observés, une diminution du surpoids et de l'obésité d'environ 20 % à l'horizon 2030. Le rôle du microbiote intestinal semble important et est en cours d'évaluation <sup>8</sup>. Cette trajectoire exige le volontarisme de l'ensemble des acteurs des filières concernées, à commencer par les consommateurs de produits alimentaires eux-mêmes, sans doute seuls à même de peser vraiment sur la stratégie des filières alimentaires.

Assez récemment identifié, le rôle de l'environnement autre que nutritionnel sera précisé grâce à une recherche destinée à mieux préciser les effets des expositions à de multiples agents dit « cocktail ». Le développement d'une prévention de précision à partir d'une meilleure connaissance de l'exposome et des facteurs d'exposition individuels pourrait permettre d'identifier de manière fine et quasi individuelle des profils de patients à risque en fonction de leurs expositions préalables. La détection accrue de clusters de cancers pourrait permettre d'identifier de nouveaux agents.

Dès lors le rôle des pouvoirs publics est aussi appelé à évoluer. Aujourd'hui limité à l'organisation du dépistage, il est appelé à diversifier ses instruments d'intervention et de régulation. Le déploiement de certains instruments d'action publique, comme les recommandations nutritionnelles du Programme national nutrition santé (PNNS) ou le Nutriscore, font déjà évoluer le marketing des filières alimentaires, voire leur mode de conception et de production des aliments. La régulation de produits à risques comme les aliments ultra-transformés et de la publicité notamment celle destinée aux plus jeunes seront à renforcer. Dans le domaine de l'environnement, le développement d'une réglementation européenne en cours sur les différents produits chimiques devrait permettre de mieux contrôler certains risques. Qu'elles soient relatives à l'environnement ou à l'alimentation, ces actions devront s'appuyer sur une meilleure organisation de la recherche, avec labellisation de centres de recherche sur la prévention dédiés ou d'actions de recherche mobilisant des réseaux déjà établis comme en nutrition.



Le rôle de l'assurance maladie est lui-même susceptible d'évoluer, en se situant davantage du point de vue d'une prévention coordonnée, accompagnant les assurés sociaux et les pouvoirs publics vers une prévention plus en amont et plus individualisée, plutôt que du seul point de vue historique de remboursement des prises en charge, fussent-elles relatives à des actes de prévention.

Les effets attendus dépasseront la seule prévention du cancer colorectal, qui prendra ainsi part à une prévention plus large des cancers ainsi que d'autres pathologies liées aux modes de vie, comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires. Des possibilités d'alliances avec d'autres spécialités médicales seront dès lors envisageables et à privilégier dans une logique de prévention « multi-pathologie », en orientant résolument la prévention du point de vue des personnes plutôt que des capacités de détection et de prise en charge du système de soins.

La communication grand public sera développée avec à la fois des actions positives, favorisant l'appropriation des messages et le pouvoir d'agir des personnes, et des actions négatives de lutte contre les « fake-news » véhiculées par les réseaux sociaux. La mobilisation de l'appareil pédagogique français, y compris de l'école publique, sera aussi développée. Les objectifs ont été quantifiés avec une diminution attendue d'environ un tiers du nombre de cancers colorectaux évitables à l'horizon 2040. Ce plan national sera relayé au niveau européen par un premier « *European cancer beating plan* ».

## FAIRE FACE AUX COÛTS CROISSANTS DES TRAITEMENTS

La prise en charge du cancer colorectal bénéficie de nombreuses innovations thérapeutiques, qui illustrent le dynamisme de la recherche et la réactivité des firmes pharmaceutiques en matière de développement. Thérapies ciblées, immunothérapies, biothérapie, thérapies géniques ou cellulaires et possiblement vaccins à ARNm vont offrir de réelles avancées thérapeutiques aux patients. Mais leurs coûts interrogent la soutenabilité financière de ces innovations, dans un contexte où leurs prises en charge relèvent à la fois des principes universels de l'assurance maladie, et des demandes légitimement formulées par les patients, les professionnels et les industriels concernés. D'autant qu'à ces coûts pharmaceutiques s'ajoutent ceux d'autres innovations, comme les dispositifs nécessaires à la chirurgie comme les instruments de cœlioscopie ou les robots chirurgicaux.

Le système à enveloppes budgétaires des lois de financement de la sécurité sociale (LFSS) rend explicites les contraintes de budget et peut laisser craindre que le financement de nouvelles molécules onéreuses soit réalisé au détriment d'autres postes de dépenses, et *in fine* au détriment de la prise en charge d'autres malades et d'autres pathologies. Ces problématiques ont été identifiées depuis une dizaine d'années et ont fait l'objet de différents débats publics, comme lors des rencontres parlementaires sur le cancer. Elles sont aussi perçues par la population, comme l'attestait en 2017 une enquête Viavoice, dans laquelle 89% des personnes interrogées se disaient attachées

au modèle social actuel et 42% craignaient qu'il ne puisse plus garantir l'accès aux traitements innovants pour tous à l'avenir <sup>9</sup>.

## Un système désormais sous tension

Ces tensions sont prises en compte depuis le premier plan cancer 2009-2013. En 2009, le comité économique des produits de santé, chargé de fixer les prix des médicaments, a estimé devoir plafonner à 50 000 euros par produit, par patient et par année le coût acceptable des traitements innovants. La décision de la prise en charge du financement des nouvelles molécules repose sur l'intérêt clinique évalué en termes de survie ou de durée médiane de survie sans progression voire de taux de réponse et/ou de risque relatif de toxicité ou encore des conséquences humaines évaluées par le nombre d'années de vie gagnées pondérées par la qualité de la survie obtenue exprimée par le coefficient de qualité de vie ou le calcul de QALY. Dans un contexte de négociation avec les industriels, les décisions de fixation des prix tiennent aussi compte de possibles économies réalisées sur la consommation médicale spécifique observées après la mise en œuvre de traitements particuliers, et de manière moins évidente du calcul du niveau d'efficacité des thérapeutiques, exprimé par un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) qu'instruit la Haute Autorité de santé.

Le recours aux innovations pharmaceutiques interagit avec l'organisation des soins, à différentes échelles. À l'entrée des filières de soins, l'assurance maladie soulignait en 2018 que le déploiement de nouveaux tests de dépistage à partir de 2015 avait permis une augmentation de 10% du nombre de patients pris en charge. À l'autre bout de la trajectoire, l'efficacité des thérapeutiques prolonge de plusieurs mois ou années la durée de vie des patients traités, et partant la durée de recours aux thérapeutiques, parfois jusqu'à une forme de chronicisation. L'introduction de nouvelles molécules peut aussi réduire l'impact des prises en charge, lorsqu'on songe par exemple au précédent de l'hépatite C dont les coûts de prise en charge se sont d'abord fortement accrus avant de diminuer nettement. Les technologies vaccinales à ARNm mises en œuvre avec succès pour le SARS-CoV-2 sont aujourd'hui explorées en matière de cancers et pourraient rapidement avoir un impact à horizon de quelques années.

Sans attendre ces possibles innovations, la soutenabilité du financement nécessite dès à présent de vérifier que l'usage des ressources disponibles est optimisé. Les bonnes pratiques doivent encore être renforcées avec un suivi vertueux des recommandations de type Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) proposées par les différentes réunions de concertation pluridisciplinaires. S'il persiste des patients sous-traités selon ces recommandations, d'autres patients sont aussi traités et suivis à mauvais escient ou de manière discutable. Il s'agit d'un pourcentage faible de patients mais qui peut permettre d'optimiser certains coûts.

Face aux coûts croissants des traitements pharmaceutiques, plusieurs autres options peuvent être envisagées. Certaines orientations s'inscrivent dans la conti-

nuité de dispositions existantes, développées depuis une vingtaine d'années. D'autres pourraient introduire d'importants changements, dépassant en matière de régulation des médicaments le cas des cancers, *a fortiori* du seul cancer colorectal. Ces enjeux ne sont pas spécifiquement français, ils sont au minimum européens. Quelles que soient les options envisagées, elles ne nécessitent pas seulement de nouveaux arrangements institutionnels, nécessairement politiques, mais aussi une implication des parties prenantes, notamment des représentants de patients. Les discussions avec les pouvoirs publics et les firmes nécessitent aussi l'implication des professionnels. En matière de cancer colorectal, ces échanges pourraient être organisés à travers la constitution d'un collège professionnel au moins national et idéalement européen.

### Régulation contractuelle et optimisation selon l'efficience

Une première option vise à favoriser des choix collectifs en fonction de l'efficience des thérapeutiques évaluées. Une approche possible serait de différencier les priorités selon l'efficience, avec une prise en charge collective pour les seuls progrès thérapeutiques réels, le cas échéant en définissant un seuil de référence, implicite ou plus explicite, selon le coût par années de vie gagnées avec une qualité de vie acceptable. À travers la création du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) en 1999, les Britanniques ont procédé de cette manière pour différents types de pathologies. En matière de thérapeutiques contre le cancer, ce scénario reste cependant assez virtuel : les Britanniques y ont renoncé en envisageant d'autres systèmes de financements dédiés, évitant ainsi des dilemmes sociaux et humains, souvent fortement médiatisés. Alors que la Haute Autorité de Santé a progressivement acquis des compétences économiques à partir de 2004, ce type d'arbitrage n'a jamais été sérieusement mis en œuvre en France. Il ne permettrait de réguler les prix qu'à la marge sans permettre la prise en charge des innovations marquantes. Il est par ailleurs à noter que les données sur l'efficience des traitements du cancer colorectal sont encore relativement peu nombreuses.

Une deuxième option serait de renforcer des dispositifs contractuels liant les firmes aux pouvoirs publics, en tant que payeurs, pour certains médicaments particulièrement onéreux. Les régulations prix volume actuellement négociées entre la puissance publique et les firmes permettent de placer la France dans un système contractuel réputé relativement efficient par rapport à d'autres pays, mais cette approche reste très globale et peu transparente <sup>10</sup>. Une autre piste contractuelle est celle d'un paiement à la performance via des accords entre payeurs et hôpitaux pour des médicaments très coûteux et d'emploi non systématique. Une tentative de paiement à la performance menée par Medicare en oncologie digestive aux États-Unis n'a pas démontré son intérêt en termes de diminution des coûts même si une réduction du recours au service d'urgence a pu être initialement mise en évidence <sup>11</sup>. Elle a cependant permis, dans cette expérience américaine, d'augmenter la pertinence et la qualité des soins. Il n'est

pas certain que de telles marges de manœuvre existent dans le système français, qui est plus régulé. De manière générale, ce type d'accord s'inscrit généralement dans la durée et profite en général davantage aux industriels qu'aux financeurs.

### Déplacer les droits de propriété et réguler deux classes d'industriels

Enfin, une troisième option, plus radicale, est en cours de réflexion. Elle viserait à déplacer la frontière des droits de propriété en matière d'innovation. Si elle est bien établie, la répartition entre acteurs publics et privés n'est pas intangible. D'un côté, l'innovation doit être récompensée par un financement adapté seul garant de la poursuite des investissements privés nécessaires aux progrès futurs. Les acteurs privés sont en outre indispensables pour assurer le développement, l'industrialisation et la commercialisation des produits innovants. Mais d'un autre côté, des acteurs publics sont aussi très présents dans la recherche initiale, dans l'organisation de la recherche clinique et dans la solvabilisation de la prise en charge des innovations. Depuis quelques années, le développement des nouvelles thérapeutiques repose sur une externalisation accrue par les grandes firmes pharmaceutiques des tâches initiales au profit de start-up souvent issues du secteur de la recherche publique. Cette structuration entraîne une inflation des coûts qui ne sont plus seulement liés aux « vrais » coûts de développement et de recherche clinique mais tiennent compte des valorisations de sociétés intermédiaires dégageant de larges profits. Ainsi l'investissement collectif réalisé *via* la recherche publique apparaît comme au moins partiellement exploité au profit de certaines firmes privées, dans un secteur dont la rentabilité dépasse globalement celle de tous les autres secteurs économiques. On pourrait imaginer un déplacement des frontières entre sphères publiques et privées, en particulier dans le temps : une part importante de la rente reviendrait aux industriels jusqu'à l'amortissement de la technologie, le relai étant alors pris par d'autres acteurs industriels. Ces acteurs ne seraient d'ailleurs pas nécessairement étatiques. Ils pourraient être privés et travailler dans des conditions garanties dans le cadre d'accords définis avec les pouvoirs publics. Deux types d'industriels existeraient : les industriels d'innovation, qui devraient pouvoir compter sur des perspectives de gain attractives, rapides et importantes mais seulement pendant un certain temps (ce qui les inciterait à aller vers d'autres innovations) ; et des industriels de généralisation, dont les perspectives de gains seraient moindres mais plus durables et garanties par des marchés publics. Pour un certain nombre d'innovations, la France aurait probablement un bon positionnement sur ce second type de marché. Le principal instrument d'action serait ici réglementaire : permettre à des acteurs industriels souverains de trouver leur place en limitant les droits exclusifs d'exploitation des industriels d'innovation. Les frontières de ce nouveau système restent à définir, notamment les frontières définissant le passage d'un secteur à l'autre. L'expérience acquise en matière de régulation contractuelle pourrait favoriser la mise en œuvre de ce type d'orientation, peut-être moins radicale en pratique qu'il n'apparaît en principe.



## CONCLUSION

L'explosion des coûts liés aux progrès thérapeutiques impose une révision des actions et des dogmes établis. La prévention est un levier d'action majeur, encore sous-exploité. Les inégalités liées au statut social ou à la géographie doivent faire l'objet d'action de correction aussi bien pour la prévention que pour la prise en charge, car les dispositifs universalistes existants (haut niveau des remboursements, reste à charge limité...) ne garantissent pas des prises en charge équivalentes. Le rôle des patients qui s'est progressivement développé au cours des dernières années devra être renforcé. La diffusion d'informations erronées peut limiter les bénéfices des progrès en restreignant le recours aux soins. Les développements précédents font apparaître la nécessité de nouveaux liens professionnels et interprofessionnels. C'est non seulement une exigence collective d'organisation, mais aussi de mutualisation des connaissances et des agendas indispensables aux changements nécessaires. Ces relations seront à renforcer à travers de nouvelles organisations collégiales, pluralistes et ouvertes.

Les relations avec les industriels doivent être repensées, y compris à l'échelle professionnelle. Les industriels peuvent être des alliés mais leurs positionnements ne doivent pas déterminer les orientations stratégiques. L'émergence de deux classes d'industriels dont les rôles sont appelés à se différencier est à favoriser dans le cadre d'une nouvelle régulation, adaptée aux logiques d'innovation différenciées.

## RÉFÉRENCES

1. Assurance maladie. *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022*. Études et données, 2021. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2021-rapport-propositions-pour-2022-charges-produits>
2. Clerc L, Jooste V, Lejeune C, *et al.* Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur J Health Econ* 2008 ; 9 : 361-7.
3. Tanguy-Melac A, Aguade AS, Fagot-Campagna A, *et al.* Management and intensity of medical end-of-life care in people with colorectal cancer during the year before their death in 2015: A French national observational study. *Cancer Med* 2019 ; 8 : 6671-83.
4. Koivogui A, Levi S, Finkler M, *et al.* Feasibility of encouraging participation in colorectal cancer screening campaigns by motivating people through the social network, Facebook. *Colorectal Dis* 2020 ; 22 : 1325-35.
5. Bone RH, Cross JD, Dwyer AJ, *et al.* A path to improve colorectal cancer screening outcomes: faculty roundtable evaluation of cost-effectiveness and utility. *Am J Manag Care* 2020 ; 26 : S123-S43.
6. Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, *et al.* Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review. *Nutrients* 2021 ; 13 : 3582.
7. Institut national du cancer. *La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030*. Document de référence, 2021. [www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030](http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030)
8. Mori G, Pasca MR. Gut Microbial Signatures in Sporadic and Hereditary Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 1312.
9. Observatoire du cancer. *Coûts des traitements innovants en cancérologie*. Dossier de presse, 2017. <https://curie.fr/page/observatoire-cancer-2017-couts-des-traitements-innovants-en-cancerologie>
10. Megerlin F. Médicaments innovants et prix conditionnels : le contrat de performance, à l'opposé du partage de risques. *Ann Pharm Fr* 2013 ; 71 : 291-301.
11. Dopp AR, Kerns SEU, Panattoni L, *et al.* Translating economic evaluations into financing strategies for implementing evidence-based practices. *Implement Sci* 2021 ; 16 : 66.







# LA PLACE DU GASTROENTÉROLOGUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER COLORECTAL FACE AUX AUTRES SPÉCIALITÉS

Pierre Michel <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Service d'hépatogastroentérologie,  
Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

---

*« L'avenir ne se prévoit pas, il se prépare. »*

Maurice BLONDEL

---

103

La question de la place du gastroentérologue dans la prise en charge d'une pathologie digestive comme le cancer colorectal mérite d'être contextualisée. Pourquoi cette question trouve-t-elle une actualité aujourd'hui ?

Pour répondre à cette question il est nécessaire de décrire l'histoire récente des spécialités médicales. Jusqu'à un passé récent qui correspond à la fin du xx<sup>e</sup> siècle, le diplôme de docteur en médecine ouvrait le droit à une pratique de l'ensemble du champ de la médecine, le médecin était un omnipraticien. Ce modèle adapté au développement de la médecine pendant la première moitié du xx<sup>e</sup> siècle est apparu progressivement caduc face à l'évolution des connaissances, à la diversité et à la complexité des actes techniques ainsi qu'à l'exigence de qualité. Le développement scientifique de la médecine a provoqué son entrée dans le cercle vertueux de la qualité avec ses étapes clés d'évaluation, de certification, de spécialisation. Une forme d'industrialisation de la médecine nous a conduit au modèle organisationnel et de rémunération que nous connaissons en ce début de xxi<sup>e</sup> siècle. La médecine a été sectorisée, divisée, spécialisée en une succession de tâches et d'actes selon une méthodologie industrielle théorisée initialement par l'ingénieur américain F-W Taylor à la fin du xix<sup>e</sup> siècle <sup>1</sup>.

En France, la mise en pratique de cette approche dans le monde médical a été marquée par la loi du 23 décembre 1982 entrée en application en 1985. Cette évolution a profondément bouleversé l'organisation du monde médical avec la création des diplômes d'études spécialisés (DES) limitant les compétences d'un médecin au sein d'une spécialité <sup>2</sup>. Depuis 1985, les étudiants sortant du troisième cycle des études

médicales traditionnellement nommé « internat » obtienne un diplôme dont le champ de compétence est limité à leur spécialité. Le médecin spécialisé en hépato-gastroentérologie diplômé depuis 1989 (DES de 4 ans à l'époque) est différent de ses aînés qui étaient des omnipraticiens qui avaient en plus une spécialisation. La loi de 2017 accentue l'éclatement de l'activité médicale avec aujourd'hui 44 DES différents **3**. L'objectif d'amélioration du service rendu à la population est probablement atteint sur le plan technique, cependant cette politique présente des effets pervers. La création de spécialités à champ de compétences limitées crée des effets de bords, des limites de compétences dont la définition est assez artificielle. Les frontières entre les spécialités comme toutes les frontières engendrent des conflits de territoire. Ces conflits sont facilités par la définition parfois artificielle de frontières figées dans un monde en constante évolution.

Le cancer colorectal représente un bon exemple de cette situation. Combien de spécialités (de DES) peuvent revendiquer tout ou partie de la prise en charge de la pathologie que représente le cancer colorectal ?

1. Le médecin généraliste, pour le dépistage et le suivi d'un patient atteint de cancer colorectal, ainsi que pour la prise en charge des soins palliatifs.
2. Le radiologue, qui participe à l'évaluation du stade tumoral et plaide pour un possible diagnostic par des examens non invasifs comme la coloscopie virtuelle.
3. Le chirurgien digestif, revendiquant clairement l'accès à l'endoscopie sur l'argument que l'endoscopie est pratiquée par des chirurgiens dans d'autres pays du monde.
4. L'oncologue, défendant l'idée que le traitement du cancer est trop spécialisé pour être réalisé par quelqu'un d'autre.
5. Le médecin de soins palliatif, qui justifie son intervention le plus tôt possible dans une pathologie potentiellement mortelle.
6. L'hépatogastroentérologue, qui revendique la prise en charge de l'ensemble des maladies de l'appareil digestif et défend une vision longue globale de la prise en charge depuis le diagnostic de la pathologie et propose aussi sa vision de la prévention et du dépistage.

Par ailleurs, la taylorisation influence également l'échelle des revenus et des valeurs en imposant l'acte technique ou de raisonnement au sommet de la pyramide au détriment de la relation humaine. La conséquence directe de cette approche est le désinvestissement d'une grande partie du monde médical pour les soins relationnels, l'écoute du patient et de sa famille. Le champ relationnel abandonné par le médecin est investi par d'autres professionnels comme les infirmières et les psychologues voire des nouveaux profils auto-investis (coachs de diverses expertises, naturopathes, ...) qui, au cours du temps, peuvent s'imposer comme des acteurs majeurs surtout si la technique et le raisonnement sont encore plus déshumanisés par l'explosion de l'intelligence artificielle.

La formule du philosophe Maurice Blondel « *L'avenir ne se prévoit pas, il se prépare* » permet de proposer une perspective face aux enjeux des années à venir. Pour préparer les prochaines années nous devons anticiper les évolutions à venir sur la prévention, le dépistage et l'organisation des soins, anticiper sur les technologies disponibles pour gérer la complexité des stratégies personnalisées, et s'interroger sur la place du gastroentérologue et de sa formation.

« *Les prévisions sont difficiles, surtout lorsqu'elles concernent l'avenir* » disait Pierre Dac, cependant dans une perspective 2030, il est possible de décrire le positionnement probable des principales spécialités concernées par le cancer colorectal qui sont les radiologues, les chirurgiens et les oncologues.

### GASTROENTÉROLOGUES VERSUS RADIOLOGUES

Avec les radiologues, la situation est celle d'une concurrence technologique entre deux méthodes d'exploration de la muqueuse colique. Ces deux technologies sont la coloscopie réalisée sous anesthésie générale, qui permet l'exploration précise de toute la muqueuse colique et la coloscopie virtuelle ou coloscanner à l'air qui permet une exploration sans anesthésie. La coloscopie a l'avantage d'un examen direct de la muqueuse permettant une caractérisation de plus en plus précise des anomalies muqueuses et bien sûr l'éventuelle exérèse de lésion. Le coloscanner a pour avantage sa possible plus grande acceptabilité et sa sensibilité pour détecter les lésions muqueuses de taille significative (> 6 mm ou plus certainement > 10 mm). Les données les plus récentes de la littérature suggèrent un possible avantage médico-économique en faveur de la coloscopie virtuelle principalement en raison de son acceptabilité supérieure **4**. Malgré des publications plaidant en faveur de la coloscopie virtuelle publiées depuis plus de 10 ans, la technique ne s'est pas durablement implantée en France. Pour répondre à la demande d'examen non invasif, la capsule endoscopique se présente comme un possible concurrent de la coloscopie virtuelle **5, 6**. Aussi, à l'horizon 2030, les techniques d'imagerie en coupe ne devraient pas entrer en concurrence directe avec les techniques maîtrisées par les gastroentérologues pour le dépistage et le diagnostic des lésions néoplasiques colorectales que sont la coloscopie et la capsule colique.

### GASTROENTÉROLOGUES VERSUS CHIRURGIENS

Avec les chirurgiens, la problématique est celle de la maîtrise exclusive d'une technique. La technique de l'endoscopie digestive a été développée en France uniquement par des gastroentérologues. Dans d'autres pays comme l'Italie ou l'Allemagne, des chirurgiens ont également contribué au développement de l'endoscopie. Jusqu'à la révision des maquettes de formation du troisième cycle de 2016 la situation était claire car l'apprentissage de l'endoscopie n'était mentionné que dans la maquette du DES d'hépatogastroentérologie. Aussi, seuls les spécialistes de cette discipline étaient auto-



risés à pratiquer ces actes. Cependant sous l'influence d'un lobbying bien organisé, est apparu en 2016, dans la maquette de formation des chirurgiens digestif, la possibilité d'une option d'endoscopie chirurgicale. Les arguments développés sont l'alignement sur les autres pays en particulier européens et l'évolution de la chirurgie. Cette évolution a été marquée par le développement de la chirurgie coelioscopique (à ventre fermé) utilisant des optiques rigides. Le rapprochement entre intervention à ventre fermé *via* des optiques et la technique endoscopique a été habilement présentée à des décideurs non experts. La ressemblance entre les deux techniques a semblé cohérente aux autorités pour retenir le principe d'une possibilité de formation pour les chirurgiens. La réalité sous-jacente est probablement encore plus prosaïque. La chirurgie digestive souffre d'un manque d'attractivité, elle est en 2021 placée en 27<sup>e</sup> position dans le choix des spécialités au moment de l'entrée en troisième cycle, alors que l'hépatogastroentérologie est située au 13<sup>e</sup> rang. Les indications des actes de chirurgie digestive sont régulièrement discutées et leur pertinence a été à plusieurs reprises mise en question au cours des 10 dernières années <sup>7,8</sup>. Le développement des traitements médicaux efficaces a en effet réduit les indications opératoires comme dans le reflux gastro-œsophagien ou la sigmoïdite diverticulaire. Il est possible que le nombre de chirurgiens soit trop élevé au regard des indications d'actes. Il est apparu urgent pour les responsables de cette discipline de trouver des activités pour les praticiens. Il existe ainsi un conflit ouvert de légitimité pour les prochaines années que les autorités de tutelle vont devoir gérer. L'image du chirurgien reste forte dans l'imaginaire collectif, celle de l'hépatogastroentérologue est trop floue pour s'imposer naturellement face à un argumentaire simple mais efficace. L'atout des gastroentérologues est la maîtrise de la formation et donc de la qualité des actes réalisés, ce qui permet d'envisager à l'horizon 2030 des conséquences limitées sur la discipline.

### GASTROENTÉROLOGUES VERSUS ONCOLOGUES

Avec les oncologues, le problème est celui du partage d'une compétence. Le traitement des cancers digestifs, qui sont des maladies de l'appareil digestif, entre par nature et par définition dans le champ de compétence des médecins spécialisés en hépatogastroentérologie. De même, les cancers digestifs sont des maladies cancéreuses dont la prise en charge entre dans le champ de compétence des oncologues. Il existe une intersection, entre ces deux ensembles cancérologues (ou oncologues) et hépatogastroentérologues. Cette intersection souligne que tous les hépatogastroentérologues ne sont pas compétents pour prendre en charge tous les cancers digestifs mais que réciproquement tous les cancérologues ne sont pas non plus compétents pour prendre en charge tous les cancers digestifs. Cette évidence médicale se heurte à une réglementation partisane. S'il est facile de définir un hépatogastroentérologue compétent en cancérologie digestive par l'existence d'un diplôme qui est actuellement la formation transversale (FST) en cancérologie, il n'existe aucune reconnaissance de la compé-

tence en hépatogastroentérologie pour autoriser un cancérologue généraliste à pratiquer l'oncologie digestive. Ce propos simple est déjà considéré comme politiquement incorrect... sauf pour les patients !

Plus étonnant, l'Institut national du cancer (INCa) dans sa publication sur les chiffres du cancer en France diffuse une information incomplète en ne communiquant que le chiffre des cancérologues généralistes dans le nombre de médecins prenant en charge les patients atteints de cancer <sup>9</sup>. Cette description passe sous silence le fait qu'il y a plus de spécialistes d'organes qui pratiquent la cancérologie que de cancérologues généralistes. L'étude réalisée en 2012 et validée par l'INCa montrait que 79 % des HGE pratiquaient la cancérologie dans le champ de leur expertise digestive et que 32 % assuraient la primo-prescription des chimiothérapies <sup>10</sup>. Actuellement, 30 à 40 % des étudiants en DES d'hépatogastroentérologie se spécialisent en cancérologie. L'activité de recherche clinique est réalisée par des groupes coopérateurs pluridisciplinaires dans lesquels les hépatogastroentérologues occupent une place majoritaire. En pratique, dans les centres tertiaires les spécialistes sont souvent soit des hépatogastroentérologues spécialisés en cancérologie soit des cancérologues devenus fonctionnellement compétent en gastroentérologie. Il est souhaitable que cette situation perdure car les spécialités d'organe ont beaucoup gagné à se confronter à la culture de la cancérologie et la cancérologie n'a rien perdu dans ces contacts étroits avec les gastroentérologues. L'accès à la formation spécialisée transversale (FST) est règlementé par spécialité avec un chiffre pour l'hépatogastroentérologie qui est de l'ordre de 30 % mais qui reste fluctuant et sous la dépendance du pilote local de la FST qui est un enseignant d'oncologie. La mise en place de la FST d'oncologie pose de nombreux problèmes soulignés par les syndicats d'internes et les enseignants des spécialités médicales concernées (pneumologues, dermatologues, hépatogastroentérologues). Certains aspects des textes réglementaires en vigueur sont sources de situations non optimales et devraient être révisés. La coordination de la FST devrait être assurée collégialement à la fois par des oncologues et des spécialistes d'organes prenant en charge cette pathologie. Cette situation délicate qui est actuellement source de tension risque d'entraîner si elle n'est pas corrigée à l'horizon 2030 une situation de carence possible en soins de qualité pour les patients atteints de cancers digestifs.

### CONCLUSION

L'organisation actuelle conduit à envisager nos activités dans un monde compétitif. Le meilleur moyen pour conserver nos activités est de définir clairement nos valeurs et les champs de compétences de notre discipline. L'exigence de qualité de la formation initiale et continue nous permettra d'envisager sereinement l'avenir.

## RÉFÉRENCES

1. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Frederick\\_Winslow\\_Taylor](https://fr.wikipedia.org/wiki/Frederick_Winslow_Taylor)
2. Loi du 23 décembre 1982 ayant réformé les études médicales et mis en place le concours de l'internat qualifiant et les diplômes d'études spécialisées (DES).
3. Décret n° 2016-1597 du 25 novembre 2016 relatif à l'organisation du troisième cycle des études de médecine et modifiant le code de l'éducation. *Journal officiel* 2016 ; (276). [www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033479390/](http://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033479390/)
4. van der Meulen MP, Lansdorp-Vogelaar I, Goede SL. Colorectal Cancer: Cost-effectiveness of Colonoscopy versus CT Colonography Screening with Participation Rates and Costs. *Radiology* 2018 ; 287 : 901-11. doi : 10.1148/radiol.2017162359
5. González-Suárez, Pagés M, IAraujo IK, et al. *BMC Medicine* 2020 ; 18 : epub (255). doi : 10.1186/s12916-020-01717-4
6. Kaalby L, Deding U, Kobaek-Larsen M, et al. Colon capsule endoscopy in colorectal cancer screening: a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastro* 2020 ; 7 : e000411
7. Igas. *Situation de la chirurgie de l'obésité*. Rapport (tome 1), 2018. [www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-059R\\_Tome\\_I\\_.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-059R_Tome_I_.pdf)
8. HAS. *Note de problématique pertinence Cholécysectomie*, 2012. [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/points\\_cle\\_solution\\_-\\_problematique\\_cholecystectomie.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/points_cle_solution_-_problematique_cholecystectomie.pdf)
9. *Les Cancers en France - L'essentiel des faits et chiffres*. Collection Les Données / Epidémiologie. Paris : e-Cancer, 2019. [www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019](http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019)
10. Rougier P, Legoux JL, Lepage C, Michel P. Hepato-gastroenterologists and oncologists are complementary in the management of digestive cancers. *Dig Liv Dis* 2011 ; 43 : 583-4.



# PRENDRE EN CHARGE LE CANCER COLORECTAL À L'HORIZON 2040

UNE VISION À LONG TERME EST-ELLE POSSIBLE ?

Michel Robaszekiewicz<sup>1</sup>, Lucille Quénéhervé<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'hépatogastroentérologie,  
CHU de Brest

---

*« Un livre sur l'avenir ne peut nous intéresser  
que si les prophéties ont l'apparence de choses  
dont la réalisation peut se concevoir. »*

Aldous HUXLEY, préface du *Meilleur des Mondes*

---

109

Des progrès considérables ont été accomplis ces dernières années dans la prise en charge du cancer colorectal (CCR). Les vingt prochaines années seront marquées par l'alliance de la génétique, des analyses multi-omiques, des technologies numériques, de l'imagerie, de la robotique et des nanotechnologies qui permettront de mieux comprendre les mécanismes de ces cancers, de les dépister à un stade précoce et de proposer des traitements efficaces, bien tolérés et adaptés à la singularité de chaque patient. Afin de planifier les politiques de santé et d'orienter les axes de recherche et leur financement, il est nécessaire d'appréhender les tendances évolutives de l'épidémiologie du CCR dans les années à venir.

## ÉPIDÉMIOLOGIE DU CCR À L'HORIZON 2040

D'ici à 2040, des modifications substantielles de l'incidence et la mortalité par cancer vont survenir. Ainsi, aux États-Unis, les cancers les plus fréquents seront le cancer du sein, le mélanome, le cancer du poumon suivis par le CCR. Selon les estimations, le cancer du poumon restera la principale cause de décès par cancer suivi par le cancer du pancréas, le cancer du foie ; le CCR et le cancer du sein seront les quatrième et cinquième causes les plus fréquentes de décès par cancer **1**.

En 2020, l'OMS a enregistré dans le monde 19,3 millions de nouveaux cas de cancer et ce chiffre devrait atteindre 28,4 millions en 2040. Le monde connaîtra une augmentation de près de 50% des cas de cancer au cours des deux prochaines décennies si les tendances actuelles se poursuivent **2**. C'est dans les pays à reve-

nus faibles ou intermédiaires, qui enregistrent les plus faibles taux de survie, que le nombre de nouveaux cas augmentera le plus fortement, en raison de l'insuffisance des ressources consacrées à la prévention. Selon l'OMS, cette situation s'explique en grande partie par le fait que ces pays ont des ressources sanitaires limitées qu'ils ont consacrées à la lutte contre les maladies infectieuses et aux améliorations en faveur de la santé de la mère et de l'enfant.

Cette tendance concerne également le CCR. A l'échelle mondiale, le nombre de nouveaux cas de CCR était de 1,88 millions en 2020 et devrait atteindre 3,07 millions en 2040 <sup>3</sup> ; la mortalité devrait quant à elle augmenter de 0,92 à 1,59 millions de décès durant la même période (figure 1). C'est en Asie et en Europe que le nombre de nouveaux cas augmentera le plus, respectivement de + 700 000 cas et + 130 000 cas, suivis par l'Amérique Latine et l'Amérique du Nord, avec respectivement + 96 000 et + 60 000 cas. L'augmentation relative du nombre de cas serait ainsi de 71% en Asie, de 74% en Amérique Latine, alors qu'elle ne devrait être que de 25% en Europe et de 35% en Amérique du Nord. L'Afrique devrait connaître un doublement du nombre de nouveaux cas (60 000 en 2020 ; 117 000 en 2040) (figure 2). Les mêmes tendances évolutives s'observent pour la mortalité par CCR.

La mondialisation, le développement économique et social des pays émergents, l'adoption de modes de vie et de comportements alimentaires des pays à haut revenu, peuvent expliquer l'augmentation de l'incidence et de la mortalité liée au CCR qui sera observée dans certaines parties du monde dans les deux décennies à venir. En reliant l'indice de développement humain (IDH [indicateur statistique composite du développement socio-économique des pays]) et les variations géographiques et temporelles du taux d'incidence et de mortalité des cancers, une étude a montré que l'incidence du CCR sera stable, voire en baisse, dans plusieurs populations à IDH très élevé, mais qu'elle augmentera dans les pays à IDH élevé ou moyen, sous l'effet de l'occidentalisation et de l'augmentation des niveaux de développement social et économique des populations habitant ces pays <sup>4</sup>.

En 2018 l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a publié une étude dont le but était d'estimer la part et le nombre de nouveaux cas de cancer attribuables à des facteurs de risque liés au mode de vie ou à l'environnement <sup>5</sup>. Parmi les cas de CCR diagnostiqués chez les adultes de 30 ans et plus en France, 56 % étaient attribuables à des facteurs de risque exogènes chez les hommes et 40 % chez les femmes. Les déterminants du mode de vie ayant l'impact le plus important sur le risque de CCR étaient l'alimentation et l'alcool suivis par le surpoids et l'obésité, le tabagisme, la sédentarité et l'activité physique réduite.

Parmi les enjeux futurs, les mesures de prévention primaire visant à réduire ces facteurs de risque devront être privilégiées car elles ont de multiples effets bénéfiques en termes de santé publique qui vont bien au-delà de la prévention du CCR <sup>6</sup>. L'éducation à la santé et la promotion de la santé en direction des jeunes re-

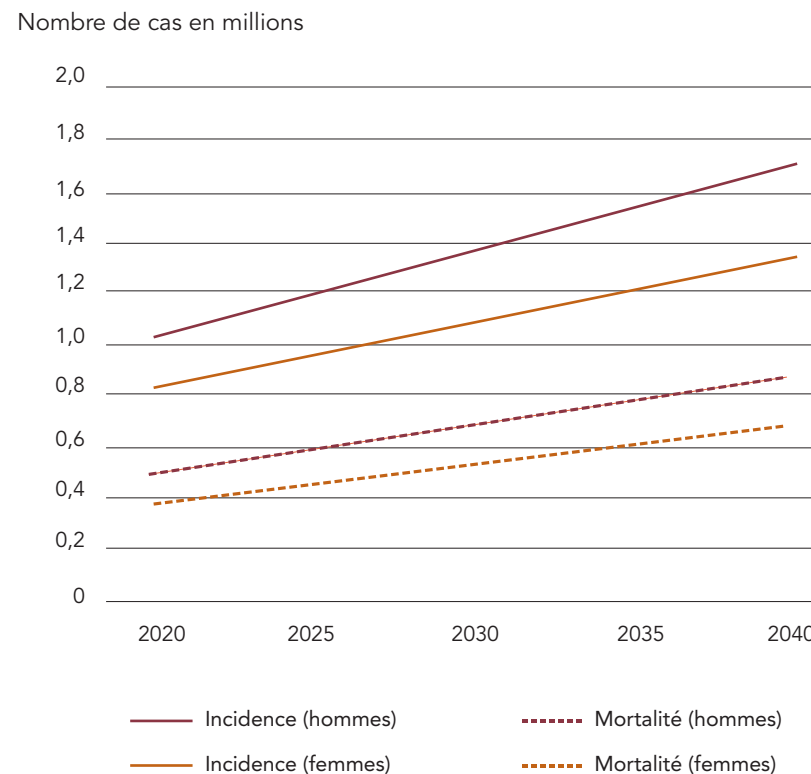


FIGURE 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal dans le monde entre 2020 et 2040. Source : WHO IARC. *Cancer Tomorrow*, 2020 <sup>3</sup>. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>



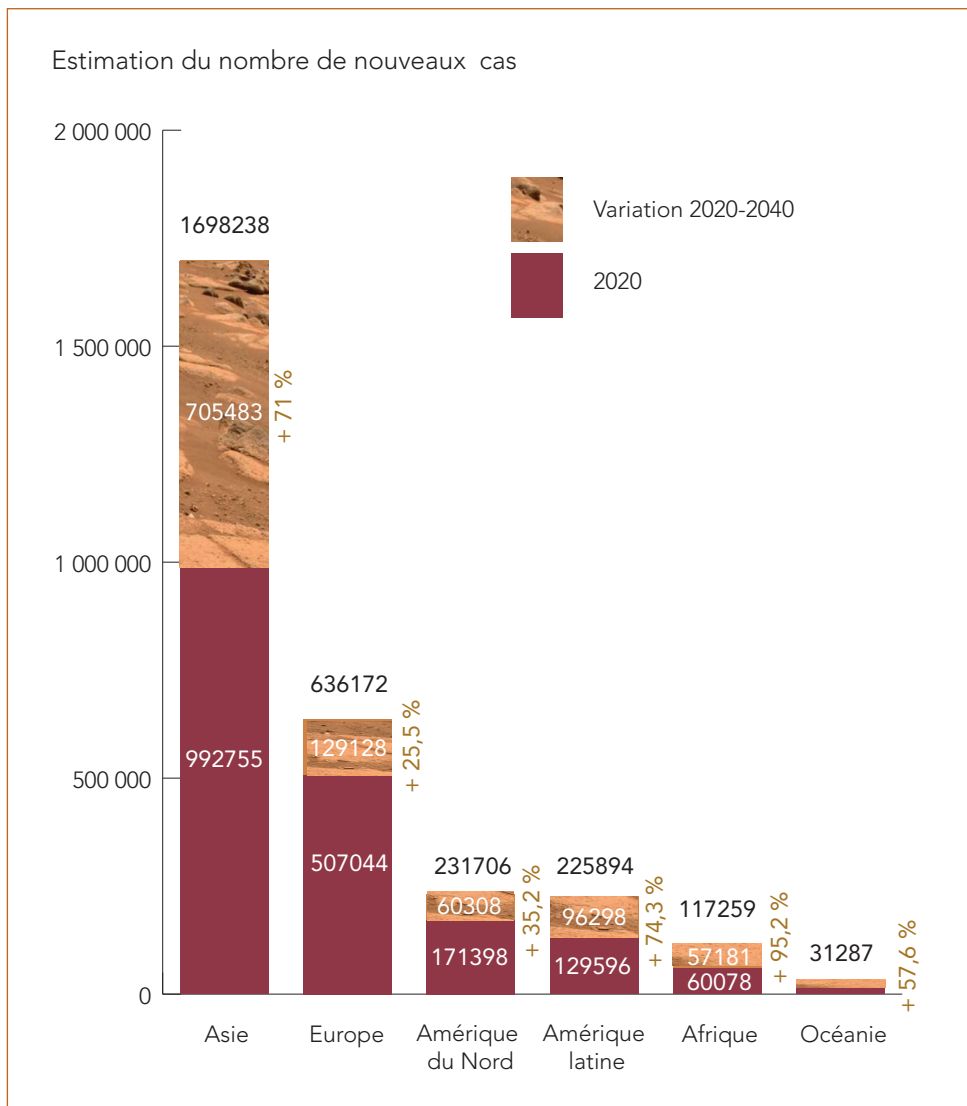


FIGURE 2. Évolution de l'incidence du cancer colorectal par continents entre 2020 et 2040. Source : WHO IARC. *Cancer Tomorrow*, 2020. <sup>3</sup> <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>

vêtent une importance majeure. L'accent devra être mis sur le développement des compétences psycho-sociales qui ont pour finalité de rendre les individus, en particulier les enfants, acteurs de leur apprentissage et vecteurs d'un message positif de prévention. Il est avéré que des comportements à risque pour la santé sont plus fréquents lorsque leurs individus ont des compétences psycho-sociales peu développées. Il sera également indispensable de s'attaquer aux inégalités qui existent entre pays riches et pays pauvres, faute de quoi l'écart en termes de mortalité entre les pays à revenu élevé qui ont adopté des programmes de prévention et de dépistage, et les pays à faible revenu va s'accroître.

### CANCERS COLORECTAUX À DÉBUT PRÉCOCE DES SUJETS JEUNES

Il faut s'attendre à une augmentation des CCR à début précoce dans les années à venir. Les études épidémiologiques effectuées dans plusieurs pays occidentaux, en particulier aux États-Unis, montrent une augmentation très significative de l'incidence des CCR du sujet jeune <sup>7</sup>, avec des projections de croissance de plus de 90 % entre 2020 et 2030, et même plus de 120 % pour les cancers du rectum chez les sujets âgés de 20 à 30 ans. Ces cancers, définis par une survenue avant l'âge de 50 ans, sont diagnostiqués en dehors des programmes de dépistage du CCR. Ils sont généralement découverts à des stades avancés et sont pour cette raison de moins bon pronostic. Ils sont plus souvent localisés dans le côlon distal et présentent une moins bonne différenciation cellulaire ou une histologie avec des cellules en bague à chaton témoignant très certainement de facteurs de risque particuliers <sup>8</sup>. Bien que des études épidémiologiques aient permis d'identifier les éléments environnementaux liés au CCR à début précoce, la connaissance des mécanismes de cette forme particulière de CCR est loin d'être complète. Parmi les facteurs de risque non modifiables figurent le sexe masculin, l'origine ethnique caucasienne, les maladies inflammatoires chroniques intestinales et les antécédents familiaux de CCR <sup>9</sup>. La majorité des cas de CCR à début précoce sont sporadiques et sont liés à des facteurs environnementaux ou au mode de vie. Ils peuvent concerner des personnes obèses et non obèses. Certains comportements pourraient exposer au risque de CCR à début précoce, tels que les habitudes alimentaires occidentales comprenant des viandes rouges et transformées, la consommation de glutamate monosodique, de dioxyde de titane, de sirop de maïs à haute teneur en fructose et de colorants synthétiques <sup>10</sup>. L'inactivité physique et/ou le comportement sédentaire, l'utilisation d'antibiotiques, en particulier pendant les premières années de la vie, ont également été identifiés comme facteurs de risque. Une hypothèse récemment émise est qu'au cours de la grossesse, les facteurs de stress et des troubles du sommeil de la mère pourraient non seulement avoir des conséquences fœtales mais également induire des modifications épigénétiques chez l'enfant en façonnant son

système immunitaire et son microbiome intestinal <sup>11</sup>. Le microbiome intestinal semble au cœur des facteurs de risque de CCR à début précoce. Seules des études longitudinales permettront de tester l'hypothèse d'un lien entre une dysbiose survenant précocement au cours de la vie et le développement ultérieur d'un CCR.

### MICROBIOME INTESTINAL ET CCR

Des découvertes majeures ont ouvert la voie à de nouvelles recherches visant à déterminer comment les facteurs environnementaux affectent non seulement l'hôte mais aussi le microbiome intestinal et comment les interactions hôte-microbiome contribuent à l'apparition et à la progression du CCR. Le surpoids, l'obésité, une activité physique réduite et la consommation de fibres alimentaires, de sucre, de viande rouge et transformée ainsi que la consommation d'alcool influencent la composition du microbiome intestinal <sup>12</sup>. Ces facteurs induisent une dysbiose qui affecte le métabolisme des cellules épithéliales intestinales et permet aux métabolites du microbiome de pénétrer dans le système circulatoire. Cette dysbiose favorise la reconnaissance des composants bactériens par le système immunitaire inné et adaptatif et entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires. La dysbiose observée chez les patients atteints de CCR est caractérisée par une plus faible abondance des bactéries productrices de butyrate qui jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale et de la tolérance immunitaire (*Firmicutes* et *Actinobacteria*) et une augmentation de l'abondance des taxons pro-carcinogènes (tels que *Bacteroides*, *Escherichia*, *Fusobacterium* et *Porphyromonas*).

Le microbiome intestinal pourrait être modifié dans le cadre de stratégies de prévention du CCR. Il est prouvé que des modifications du microbiome intestinal se produisent au cours des premiers stades de la carcinogenèse colorectale et peuvent être utilisées pour identifier les individus à risque d'adénome colorectal. Les modifications du microbiome pourraient à l'avenir être utilisées comme biomarqueurs pour la détection précoce du CCR, afin d'améliorer les stratégies de dépistage. Le microbiome intestinal peut également influencer l'efficacité ou la toxicité des agents thérapeutiques, y compris les immunothérapies.

L'objectif des recherches futures sera d'améliorer notre compréhension des interactions complexes entre l'environnement, les cellules tumorales, le système immunitaire et le microbiome intestinal au cours de la carcinogène colorectale. Les recherches devront intégrer des données épidémiologiques, des données microbiologiques, des données multi-omiques (analyses génomiques, métagénomiques, épigénomique, protéomique et métabolomique). Cette approche permettra d'examiner l'impact des facteurs liés au mode de vie, des médicaments et des expositions environnementales sur le microbiome intestinal et sur le développement et la progression du cancer.

### PRISE EN CHARGE DU CCR À L'HORIZON 2040

Les prochaines décennies seront marquées par des progrès importants dans les domaines de la génétique, l'épigénétique, la génomique et l'immunothérapie qui ouvriront de nouvelles voies pour le diagnostic et le traitement du CCR. La compréhension du lien entre le génotype et le phénotype marquera le début d'une ère de la médecine personnalisée. Parallèlement au développement de la pharmacogénétique, on assistera à celui de la pharmaco-épigénétique <sup>13</sup>. L'enjeu principal sera la prise en compte de la singularité du patient. Les parcours de soins s'articuleront progressivement vers des parcours de santé adaptés à chacun. Cette personnalisation du traitement ouvrira la voie à la médecine de précision. Tout patient aura son jumeau numérique qui intégrera ses données médicales pour proposer le traitement le plus adapté. La biosimulation par ordinateur permettra de comprendre comment certaines molécules se comportent dans l'organisme du patient, avant même qu'elles y soient introduites, et ainsi de tester la réaction des organismes à différentes approches médicales <sup>14</sup>. Les essais *in silico* ne remplaceront pas les tests *in vivo* et *in vitro*, mais ils pourront accélérer le développement des traitements. C'est surtout la recherche clinique qui bénéficiera du potentiel de la simulation numérique, à la fois pour améliorer les essais, identifier de manière précoce les problèmes que peut poser une molécule et en réduire les coûts. L'utilisation de thérapies ciblées pourrait concerner 50 % des patients dans les années à venir, contre 10 à 20 % actuellement ; cela nécessitera de revoir les exigences en termes de cohortes pour les essais cliniques. Les enjeux concerneront également les processus de mise sur le marché et de remboursement qui devront s'adapter au rythme de la mise au point de ces innovations thérapeutiques. La génomique apportera de nouvelles pistes pour développer l'immunothérapie. L'immunothérapie englobe des méthodes de remédiation immunitaire telles que les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), le transfert cellulaire adoptif et les vaccins contre le cancer. Les ICI ont prouvé leur efficacité chez les patients présentant un niveau élevé d'instabilité des microsatellites ; toutefois la majorité des patients atteints de CCR ne répondent pas aux ICI en raison d'une activation insuffisante du système immunitaire. De nombreuses recherches concerneront la conception de vaccins contre le cancer et l'association de stratégies vaccinales à d'autres thérapies visant à renforcer l'immunité antitumorale. L'étude de la composition cellulaire des tumeurs et de l'hétérogénéité tumorale sera facilitée par les progrès de la biologie, de la micro-fluidique et de la bio-informatique qui permettent l'analyse individuelle de milliers de cellules. Les analyses sur cellules uniques permettront l'étude multidimensionnelle des caractéristiques génomiques, transcriptomiques, épigénomiques et protéomiques des cellules tumorales et de leur microenvironnement <sup>15</sup>. Elles aideront à mieux comprendre les interactions complexes entre les cellules tumorales et les cellules



immunitaires ou les cellules stromales et à mieux appréhender les mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse ou la résistance à l'immunothérapie. Ces techniques seront essentielles pour le développement de traitements ciblés adaptés à la situation individuelle des malades. Les stratégies combinant les nanotechnologies et l'immunothérapie seront également un axe de recherche important <sup>16</sup>. Les nanoparticules peuvent être utilisées comme vecteurs d'une charge immunitaire pour exercer une immunité antitumorale et contourner l'immunosuppression induite par le cancer, ou même pour délivrer des antigènes et des adjuvants aux cellules immunitaires mémoire. De plus, les nanoparticules multifonctionnelles offrent la possibilité d'une administration ciblée susceptible d'améliorer l'efficacité de l'immunothérapie et de réduire les effets secondaires causés par une administration non spécifique. Le ciblage spécifique des cellules immunitaires, combiné à la bio-imagerie en temps réel dans les tissus tumoraux, ouvrira un nouveau champ d'immunothéragnostique basé sur les nanotechnologies. Les transporteurs à base de nanoparticules offriront la possibilité de moduler le microbiome en délivrant des bactéries vivantes dans le tractus intestinal. Cependant, plusieurs défis importants devront être relevés ; les systèmes d'administration à base de nanoparticules devront être biocompatibles, biodégradables et faiblement toxiques.

## CONCLUSION

Ces projets nécessiteront des investissements importants dans des plateformes technologiques à haute performance. Ils soulèveront de nouveaux défis, en rapport avec l'archivage de matériel biologique, le stockage de données massives (Big Data) et l'analyse des données sensibles. Un autre défi sera le développement des collaborations entre, d'une part, les chercheurs académiques et les industriels pour favoriser l'émergence de nouvelles thérapies et, d'autre part, les médecins. La recherche translationnelle en cancérologie sera favorisée par la création de consortiums de recherche à l'échelle nationale et internationale. La création de plateformes des données de santé telles que Health Data Hub en France favorisera le stockage et l'utilisation des données médicales et moléculaires émanant de sources multiples, en offrant aux porteurs de projets un accès aisé, unifié et sécurisé à ces données. La complexité de l'analyse et de l'interprétation des résultats nécessitera une collaboration active avec informaticiens et mathématiciens pour extraire les informations pertinentes. Le développement de systèmes d'exploitation dotés de puissances de calcul importantes, d'intelligence artificielle et d'algorithmes d'apprentissage en profondeur (*deep learning*) permettront de synthétiser et de modéliser des données massives pour mieux appréhender le microenvironnement tumoral et la carcinogenèse colorectale et aider à la prise de décisions médicales. Dans ce contexte, les critères éthiques deviendront déterminants dans l'évaluation et la diffusion des innovations thérapeutiques.

## RÉFÉRENCES

1. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021 ; 4 : e214708. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021 ; 71 : 209-49. doi : 10.3322/caac.21660
3. WHO IARC. *Cancer Tomorrow*, 2020. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>
4. Wong MCS, Huang J, Lok V, et al. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19 : 955-66.e61. doi : 10.1016/j.cgh.2020.02.026
5. IARC. *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine*. [https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/CIRC/PAF\\_FR\\_report.pdf](https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/CIRC/PAF_FR_report.pdf)
6. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer* 2018 ; 119 : 785-92. doi : 10.1038/s41416-018-0264-x
7. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 2019 ; 4 : e137-47. doi : 10.1016/S2468-2667(18)30267-6
8. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo A, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* 2019 ; 13 : 109-31. doi : 10.1002/1878-0261.12417
9. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, et al. Risk Factors Associated With Early-Onset Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 18 : 2752-9.e2. doi : 10.1016/j.cgh.2019.10.009
10. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 17 : 352-64. doi : 10.1038/s41575-019-0253-4
11. Zhang Q, Berger FG, Love B, Banister CE, Murphy EA, Hofseth LJ. Maternal stress and early-onset colorectal cancer. *Med Hypotheses* 2018;121:152-159. doi : 10.1016/j.mehy.2018.09.035
12. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020 ; 158 : 322-40. doi : 10.1053/j.gastro.2019.06.048
13. Miranda Furtado CL, Dos Santos Luciano MC, et al. Epidrugs: targeting

- epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics* 2019; 14: 1164-76. doi : 10.1080/15592294.2019.1640546
14. Björnsson B, Borrebaeck C, *et al* (on behalf of the Swedish Digital Twin Consortium). Digital twins to personalize medicine. *Genome Med* 2020 ; 12 : 4. doi : 10.1186/s13073-019-0701-3
  15. Davis-Marcisak EF, Deshpande A, Stein-O'Brien GL, *et al*. From bench to bedside: Single-cell analysis for cancer immunotherapy. *Cancer Cell* 2021 ; 39: 1062-80. doi : 10.1016/j.ccell.2021.07.004
  16. Xiong Y, Wang Y, Tiruthani K. Tumor immune microenvironment and nano-immunotherapeutics in colorectal cancer. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med* 2019 ; 21 : 102034. doi :10.1016/j.nano.2019.102034



# PRIORITÉS POUR LA RECHERCHE

QUESTIONS À ERIC VAN CUTSEM



*Eric Van Cutsem est professeur  
et responsable d'oncologie digestive  
à l'université de Leuven (KUL – Louvain), Belgique.*

119

## COMMENT FAVORISER LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ?

En termes de connaissance et de recherche sur le cancer colorectal (CCR), les progrès de ces dernières années ont été considérables. Ils se sont traduits par de nombreuses avancées thérapeutiques et par une amélioration du pronostic pour les patients concernés. Une condition importante de ce progrès est l'acquisition de connaissances plus intégrées concernant tous les facteurs susceptibles d'influencer la pathogénèse, les caractéristiques moléculaires, ainsi que les approches diagnostiques et thérapeutiques. Le développement de ce type de connaissances approfondies relève d'une recherche tout à la fois fondamentale et clinique. L'articulation entre les deux types de projets, via ce qu'il est convenu d'appeler « la recherche translationnelle », est tout simplement cruciale.

Pour ce, un grand nombre de conditions doivent être réunies : une connaissance approfondie de la biologie du cancer colorectal ; des approches multimodales et multidisciplinaires – indispensables – ; l'amélioration de nos techniques diagnostiques (anato-pathologie, endoscopie, radiologie), mais aussi de celles relevant de la biologie moléculaire ; et la personnalisation et l'individualisation de la prise en charge du patient. Nous avons besoin de projets de recherche innovants et qui offrent de nouveaux développements. C'est ici que le besoin de la recherche translationnelle se fait sentir, afin

que s'opère le lien entre recherche fondamentale et recherche clinique. Ces projets de recherche translationnelle doivent avoir comme point de départ des questions orientées par les besoins cliniques, des questions ayant trait au patient et à sa maladie.

#### QUELLE EST LA PLACE DU BINÔME MÉDECIN-CHERCHEUR DANS LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ?

Le médecin impliqué dans des projets nouveaux et innovants devrait porter un regard créatif et innovant sur les recommandations établies à partir de l'évidence scientifique ; il devrait aussi être capable d'intégrer des questionnements scientifiques ouverts qui ont un impact direct, diagnostique et thérapeutique, sur les patients atteints d'un cancer colorectal.

Le binôme médecin/chercheur offre donc deux avantages considérables : *primo*, permettre une définition plus concrète des moyens à mettre en oeuvre pour répondre aux questions posées par la recherche, et *secundo* définir ces questions elles-mêmes en des termes plus concrets. Ce binôme est extrêmement bien placé pour intégrer ces questions de recherche. C'est lui qui peut s'assurer de la faisabilité des projets de recherche clinique/fondamentale.

Évaluer l'impact des stratégies thérapeutiques et diagnostiques en fonction des différents sous-groupes du cancer colorectal est une part essentielle de ce processus. En effet, il est de plus en plus clair que le cancer colorectal est une maladie hétérogène dont la pathogénèse implique des voies variées, et dans laquelle les arrière-plans génétiques, les groupes d'âge, mais aussi les caractéristiques moléculaires, les sous-groupes moléculaires, et les phénotypes immunitaires sont différents. Pour comprendre ces différentes facettes et proposer une vision multidimensionnelle, les projets de recherche translationnels sont d'une importance cruciale.

#### COMMENT ÉVALUER AU MIEUX L'EFFICACITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX EN CANCÉROLOGIE ET PROMOUVOIR LEUR UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE ?

Il faudra soumettre les avancées ou les essais futurs à évaluation quantitative et qualitative, et ce dans le cadre d'essais cliniques et translationnels établis en fonction de critères de jugement pertinents. Il faudra aussi les évaluer dans la pratique clinique. Confirmer l'efficacité dans les essais et dans la vie réelle, l'un n'est pas moins important que l'autre.

Pour comprendre l'impact des projets de recherche clinique et translationnelle, le besoin se fait sentir de critères de jugement pertinents et innovants, établis en fonction de l'évidence scientifique, susceptibles d'être mis en place et fonctionnels.

Parmi ces critères de jugement applicables à la vie réelle et aux essais cliniques, on compte des critères évidents, comme la mesure de l'impact sur la survie, de la survie sans progression (maladie contrôlée), du taux de réponse (régression de la tumeur) et des critères rapportés par le patient (qualité de vie). On dénombre aussi des critères plus innovants, relatifs à la recherche translationnelle, qui peuvent avoir trait

à un biomarqueur, comme être de nature pharmacodynamique, établis d'après des biopsies tumorales répétées et la recherche par biopsies liquides d'ADN circulant et de protéines sériques.

#### QUELLE SERA LA PLACE DE LA RECHERCHE CLINIQUE *IN SILICO* POUR LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES ?

Les expérimentations *in silico* sont des expérimentations conduites par ordinateur ou via une simulation effectuée sur ordinateur. À l'avenir, les expérimentations *in silico* sont tout à fait susceptibles – ce sera sans doute le cas d'ailleurs – d'être à l'origine d'hypothèses sur le cancer colorectal, de déboucher sur de nouvelles recherches et d'être employées dans le dépistage pour ce qui est de la caractérisation diagnostique et des caractéristiques et *patterns* moléculaires et immunologiques. Tout cela appellera néanmoins validation dans les situations cliniques de la vie réelle.

En fait, l'intégration de l'Intelligence artificielle à l'anatomo-pathologie, à l'endoscopie, à la radiologie, et à la biologie moléculaire du cancer colorectal est non seulement un outil additionnel émergent, mais aussi une méthode très prometteuse pour détecter des *patterns* et identifier de nouveaux mécanismes impliqués dans la genèse et la progression tumorales.

#### COMMENT DÉVELOPPER DES ESSAIS STRATÉGIQUES, INDUSTRIELS OU ACADÉMIQUES ?

L'institution universitaire et l'Industrie ont chacune leurs objectifs spécifiques ; aussi leurs besoins et leur manières de procéder peuvent différer. Mais les deux types d'essais sont aussi importants l'un que l'autre et devraient avoir comme objectif commun de développer notre connaissance et notre compréhension de la pathogénèse colorectale, des outils de diagnostic et des modalités thérapeutiques. En tous cas, la collaboration entre Université et Industrie est cruciale, absolument cruciale, que ce soit en termes d'environnement spécifique, de connaissance, de capacités de recherche et d'expertise respectives, bref sur tous les aspects.

#### COMMENT DÉVELOPPER DES ESSAIS ACADÉMIQUES LORSQU'IL S'AGIT D'ÉVALUER UNE DROGUE DÉJÀ COMMERCIALISÉE ?

Le but premier de l'industrie est d'apporter un nouveau médicament anticancer sur le marché.

Même si cette stratégie n'est pas sans connaître un certain succès inaugural, il serait nécessaire de rassembler de nouvelles connaissances pour en mesurer le réel impact dans les situations de la vraie vie, mais aussi pour en comprendre l'effet et l'activité sur des sous-groupes spécifiques, qu'ils s'agisse de groupes cliniques ou moléculaires, sans oublier d'autres indications (autres lignes de traitement et autres types de tumeurs). Ces projets peuvent être amenés et conduits par l'Industrie ou par l'Université ou par des groupes académiques indépendants, voire par une combinaison des partenaires dans un monde idéal. En fin de compte, le but ultime devrait être d'en amé-



liorer le rendement clinique et d'en tirer le maximum de bénéfices pour les patients, qu'ils soient atteints d'un cancer colorectal ou de tout autre cancer. Toute la difficulté, mais aussi tout l'enjeu, sera de trouver un modèle au sein duquel nous puissions collaborer, et avoir confiance dans le savoir universitaire ET dans les essais financés par l'industrie, et non dans l'un OU l'autre. Cela passe par une collaboration qui nous garantissera un scénario gagnant-gagnant pour tout le monde, et avant tout pour le patient porteur d'un cancer colorectal.

#### COMMENT DÉVELOPPER DES ESSAIS ACADÉMIQUES POUR DES NICHES CONCERNANT PEU DE PATIENTS ?

Les essais à effectifs réduits, qu'ils concernent des cancers rares ou des sous-groupes de faible dimension pour les cancers fréquents, sont un défi, parce que leur complexité et leur difficulté vont croissantes, tandis qu'il est difficile d'émettre lors de ces essais des hypothèses claires, cohérentes et solides qui puissent mener à des conclusions robustes. Aussi, le développement des essais de recherche devrait être assuré au sein d'un modèle collaboratif entre Université et Industrie, dans lequel le savoir scientifique et opérationnel des différents partenaires serait respecté. Les limitations financières aux essais et leurs perspectives de potentielles retombées en termes de rentabilité devraient par ailleurs faire l'objet d'un échange transparent. C'est pourquoi le partage transparent des informations en amont est si important : développer les essais au sein de comité de gouvernance (*steering committee*) est crucial si l'on veut que les études soient couronnées de succès et que l'impact soit maximal en termes de résultats cliniques pour les patients atteints de cancer colorectal ou d'autres types de cancer.

#### COMMENT CONCILIER LE TIMING LENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET LA NÉCESSAIRE ÉVALUATION RAPIDE DE L'EFFET DES NOUVELLES DROGUES « DE RUPTURE » EN EUROPE ?

Puisque les projets de recherche demandent du temps et de l'argent et, puisque, de surcroît, le progrès rapide de nos connaissances scientifiques réclame des interactions promptes et denses, il est absolument essentiel de mettre en place des modèles dynamiques et de veiller à une immédiate implémentation de la recherche clinique et translationnelle, afin d'éviter que les essais ne deviennent démodés et les résultats obsolètes, alors même que l'étude court encore et que les résultats ne sont pas disponibles. Voilà pourquoi les comités de gouvernance doivent se consacrer à préciser l'implémentation des essais et à mettre en place des plans de suivi.

#### COMMENT INTÉGRER LES RECHERCHES CLINIQUES ACADÉMIQUES DE DIFFÉRENTS PAYS EUROPÉENS DANS UN CONTEXTE D'INSTANCES RÉGLEMENTAIRES NATIONALES DIFFÉRENTES ET COMPLEXES ?

Les directives européennes relatives aux essais cliniques visent à stimuler le marché interne des produits médicaux à l'intérieur de l'Union, tout en garantissant un

niveau approprié de protection de la santé publique. Elles cherchent à simplifier et à harmoniser le système de dotations administratives et de gouvernance des essais cliniques dans l'Union européenne, et, à cette fin, d'établir des procédures claires et transparentes. Elles ajoutent néanmoins une couche non négligeable de complexité, de formalités et de conditions bureaucratiques, avec le risque attendant de ralentir les projets. C'est la raison pour laquelle la professionnalisation de l'organisation des essais académiques est une nécessité absolue, de même que la structuration de l'interaction entre les différents partenaires des essais et des projets de recherche.

#### ET FINALEMENT QUELLES SONT LES PRIORITÉS À ENVISAGER ACTUELLEMENT EN TERMES DE RECHERCHE ET D'ORGANISATION DES SOINS ?

Il est crucial de structurer le secteur de la santé autour de l'expertise et de l'importance du volume de recrutement. Il est tout aussi essentiel d'intégrer à ces structures cliniques des groupes de recherches cliniques et translationnelles, qui assument à la fois des tâches cliniques et de recherche. Les acteurs clés sont certainement les cliniciens et les chercheurs expérimentés. Ils sont en mesure de s'appuyer en sous-main sur des structures de recherche fondamentale. Ce sont eux qui sont à même d'implémenter l'innovation dans la recherche clinique et translationnelle.

*Questions préparées par Robert Benamouzig et Gabriel Rahmi.*

**Mast  
Group**



# OC-Sensor

Test immunologique d'excellence  
pour le dépistage organisé du cancer  
colorectal



- Design unique,  
ergonomique et facile  
d'utilisation
- Prélèvement précis et  
standardisé, à lecture  
automatisée
- Dosage quantitatif et  
spécifique de l'Hb humaine
- Référence internationale  
dans le cadre de programmes  
de dépistage