

ACADÉMIE D'ORLEANS-TOURS - UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS »

Année : 2024

N° 7

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LE RÔLE DU SCORE DE RISQUE POLYGÉNIQUE DANS LE CANCER
COLORECTAL ET LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.**

Thèse rédigée par :

DAKROUB Sama née le 29 décembre 1997 à *Beyrouth*

Présentée et soutenue publiquement le **19 février 2024 à 14 h.**

Jury :

- Président du Jury : Mr Hassan ALLOUCHI , Pharmacien Hospitalier (Hôpital Bretonneau – Tours) , Professeur Enseignant à la Faculté de Pharmacie - Tours
- Directeur de thèse : Mme Sara BOUALI, Pharmacien Titulaire d'officine - Colombes
- Pharmacien Hospitalier : Mme MITRESKI Sonia – Service UBCO – Hôpital Bretonneau - Tours
- Pharmacien d'officine : Mr GUIGA Mael – Blois Chambord

LISTE DES ENSEIGNANTS

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE- DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- INFECTIEUSE
ENGUEHARD- GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-

DEBIERRE-GROCKIEGO		INEFECTIEUS
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

**Filière
Officine**

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE
FOUCAULT	Amélie	CLINIQUE
MARLET	Julien	HEMATOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	MICROBIOLOGIE
		BIOCHIMIE
		CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
---------------	---------------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
------------------------	--------------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
----------------	----------------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 19/02/2024

L'étudiant : Sama DAKROUB

Le Doyen de la Faculté

Pr Denys BRAND

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse a été possible grâce aux efforts de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude. En premier lieu, je tiens à remercier Dr. **BOUALI Sarah**, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son temps, sa disponibilité. Je la remercie de m'avoir orientée et aidée durant la rédaction de ma thèse.

Je tiens aussi à remercier **Pr. ALLOUCHI Hassan** et **Dr. MITRESKI Sonia** d'avoir accepté de faire partie du jury et surtout que vous vous êtes rendus disponibles malgré vos engagements extérieurs pour m'arranger.

Je tiens à remercier spécialement **Dr. GUIGA Mael**, pour tous les renseignements que vous m'avez donné pour l'installation et surtout votre présence et bienveillance.

Je désire aussi remercier une collègue pharmacienne avec qui j'ai travaillé et je souhaite la garder dans ma vie pour toujours **Dr. SKANDRI Alissar**, malgré les hauts et les bas, tu étais et je sais que tu resteras là pour moi. Merci pour ta personnalité exceptionnelle, ton soutien éternel et la pharmacienne que t'es.

Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance pour mes amis qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel ; **Nahida, Lydia, Sylia, Aya, Zena, Aline, Souad, Élixa et Loubna**.

Je voudrais adresser une mention spécial à **Abed El Hadi FNEICH**, tu as été un soutien inconditionnel et je sais que tu y resteras pour toujours. Merci, de tout mon cœur, pour tout. J'attends tes prochains succès avec impatience, je serais la première à t'applaudir et t'épauler dans tout.

Enfin, je remercie ma petite famille, c'est grâce à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. **Maman Eva**, tu as tout fait pour nous, et dorénavant c'est moi qui ferai tout pour toi. Tu es notre idole, la meilleure maman et ma meilleure amie. **Nasmah**, la première pharmacienne de la famille et notre fierté pour toujours. Merci de m'avoir épaulé pendant mes 26 ans, et merci pour tout ton aide pendant mon cursus scolaire. **Mohamad Ali**, merci pour tout, tu as toujours su comment me calmer quand je stressais pour les examens, tu étais la première personne à qui je demandais de l'aide si j'avais un souci. Je vous aime plus que tout, papi est fier de nous. Merci à ma **mamie Souad** qui a cru en moi et qui a été présente pour moi tout au long.

Table des matières :

REMERCIEMENTS	1
Table des matières :	7
RÉSUMÉ	13
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
Introduction.....	14
1. Les maladies polygéniques.....	16
1.1. Définition de la maladie génétique.....	16
1.2. La double dépendance des facteurs génétiques et environnementaux dans les maladies polygéniques :	17
1.3. Single Nucleotides Polymorphisms ou SNPs	19
1.3.1. Définition des SNPs	19
1.3.2. L'importance des SNPs.....	21
1.4. Genome Wide Association Studies (GWAS).....	22
1.4.1. L'utilité des études GWAS	22
2. Le score de risque polygénique.....	24
2.1. Définition du score de risque polygénique	24
2.2. Utilités du score polygénique	25
2.3. Limites du score polygénique	25
3. Le cancer	27
3.1. Définition du cancer	27
3.2. Lien entre sénescence répllicative et cancer	28
3.3. La classification du cancer.....	32
3.3.1. Classification par type cellulaire :	32
3.3.2. Classification par stade :	33
3.4. Les Causes et les Facteurs de risque du cancer	34
3.5. Les étapes du cancer	37
3.5.1. La Cancérogenèse	38
3.5.1.1 Initiation ou transformation cellulaire	38
3.5.1.2 Promotion ou amplification de la perte d'homéostasie	38
3.5.2. La tumorigenèse ou la progression tumorale	39
3.6. La prédisposition génétique dans les maladies cancéreuses et les gènes prédisposant au cancer : 40	
3.6.1. Les gènes prédisposant au cancer :	41
3.6.1.1 Les oncogènes	40
3.6.1.2 Les gènes suppresseurs de tumeurs	40
3.6.1.3 Les gènes de réparation	41

3.6.2.	L'utilité clinique des gènes prédisposant au cancer	42
3.6.2.1	Diagnostic et prise en charge des patients	43
3.6.2.2	Thérapies ciblées	43
3.6.2.3	Dépistage et prévention	43
4.	<i>Le score de risque polygénique dans le cancer colorectal.....</i>	43
4.1.	Le cancer colorectal et la notion d'hérédité.....	43
4.1.1.	Épidémiologie du cancer colorectal :	43
4.1.1.1	Épidémiologie descriptive	43
4.1.1.2	Épidémiologie analytique	44
4.1.2.	L'anatomie du colon et du rectum	45
4.1.3.	Les signes cliniques et biologiques du cancer colorectal	46
4.1.4.	Différents types du cancer colorectal	46
4.1.4.1	Classification histopathologique.....	47
4.1.4.2	Classification moléculaire	48
4.1.4.1	Classification des cancers héréditaires	50
4.1.5.	La vulnérabilité héréditaire du cancer colorectal.....	52
4.2.	Les gènes et les SNPs impliqués dans le cancer colorectal	52
4.2.1.	L'instabilité chromosomique	53
4.2.2.	L'instabilité des microsatellites	54
4.2.3.	Le phénotype méthylateur CIMP.....	54
4.2.4.	Les SNPs.....	54
4.2.4.1	Le rôle des SNPs comme marqueur prédictif	56
4.2.4.2	Le rôle des SNPs comme marqueur pronostique	56
4.3.	L'intérêt du score de risque polygénique dans le dépistage du cancer colorectal	58
4.4.	L'intérêt du score de risque polygénique dans la réduction du risque du cancer colorectal	60
4.5.	L'association du score de risque polygénique avec les polypes adénomateux.....	60
5.	<i>Rôle du Pharmacien au comptoir dans le dépistage du cancer colorectal</i>	61
5.1.	Dépistage du cancer colorectal en France.....	61
5.2.	Qui dépister ?	62
5.3.	Le circuit de dépistage :	62
5.4.	Les freins à la participation au dépistage	63
5.5.	La remise du kit de dépistage colorectal en officine	63
5.6.	Les consignes à donner aux patients pour la réalisation du test par le pharmacien d'officine :	64
5.7.	Les conseils hygiéno-diététiques et micronutrition :.....	64
5.7.1	Les aliments avec une forte corrélation entre la consommation de ces derniers et le risque de cancer colorectal	65
5.7.2	Les aliments avec un effet protecteur contre la carcinogenèse.....	65
	<i>Conclusion.....</i>	67
	<i>ANNEXES</i>	68
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	73
	<i>.....</i>	86
	<i>ENGAGEMENT DU NON-PLAGIAT</i>	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARNm : ARN messenger

CIMP: CpG island methylation phenotype

CIN: Chromosomal instability

CNV: Copy number variation

CRCDC: Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers

EBV : Epstein-Barr virus

FAP : Familial adenomatous polyposis

FIT : Fecal immunochemical test

FOBT : Fecal occult blood test

GSK-3 β : Glycogène synthase kinase-3 β

GWAS: Genome Wide Association Studies

HNPCC : Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

HPP : Hyperplastic polyposis

HTLV-1 : Human T-lymphotropic virus

JPS : Juvenile polyposis syndrome

LLC: Leucémie lymphoïde chronique

LMA: Leucémie myéloïde aigue

MMR : Mismatch Repair

MSI : Microsatellite instability

OMS : Organisation mondiale de la santé

P-gp: glycoprotéine P

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

PJS : Peutz-Jeghers syndrome

pré-ARNm : ARN messenger précurseur

PRS: Polygenic risk score

rSNPs : SNPs régulateurs

SNP: Single nucleotide polymorphism

TGF- β : Transforming growth factor- β

VE: variance environnemental

VG: variance génétique

VP: variance phénotypique

5-FU : 5 Fluorouracile

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle de l'hérédité polygénique à seuil. La susceptibilité à la maladie est sous la dépendance de nombreux gènes (hérédité polygénique) et de facteurs de milieu, dont l'effet individuel est petit. Il en résulte dans la population générale une distribution gaussienne (courbe en forme de cloche) de la susceptibilité. Le caractère apparaît dès que la susceptibilité dépasse un certain seuil (14,15)..	18
Figure 2 : Les variants génomiques entre les individus (27) :	21
Figure 3 : Le processus de GWAS (32)	23
Figure 4 : Résultats représentatifs de la prédiction du risque de maladie en utilisant les PRS : le panel supérieur montre la répartition de PRS de cas (ligne orange) et de contrôles (ligne grise). Le panel droit illustre la capacité prédictive du PRS pour un échantillon individuel démontrant un plus grand risque de développer précocement une maladie par rapport aux échantillons de référence avec un percentile de PRS faible ou moyen. (90)	24
Figure 5 : Ascendance des participants aux études GWAS au fil du temps par rapport à la population mondiale (121).	26
Figure 6 : Prédiction génétique par rapport aux individus d'ascendance européenne (121).	27
Figure 7 : La sénescence répllicative et longueur des télomères entre les cellules cancéreuses et cellules normales (106).	29
Figure 8 : la réponse aux dommages de l'ADN (96)	30
Figure 9 : Le rôle de la voie de l'inflammation dans la promotion tumorale (106).	31
Figure 10 : Architecture génétique du risque de cancer. Les variants génétiques courants comme les SNPs ont un faible risque relatif avec une faible pénétrance. Les variants génétiques rares à haute pénétrance sont associés à un risque relatif plus élevé (124).	37
Figure 11 : Les fractions de cas de cancer du côlon qui surviennent dans divers milieux familiaux à risque. Réimprimé de Gastroentérologie, Vol. 119, No. 3, Randall W. Burt, Dépistage du cancer du côlon, Pages 837-853, Copyright (2000), avec la permission d'Elsevier (118).	44
Figure 12 : L'anatomie du gros intestin et du rectum. Cette figure montre les différentes parties du côlon (le caecum et le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde) ainsi que le rectum (140)	46
Figure 13 : La progression du cancer colorectal : La cancérogenèse progresse avec les altérations génétiques. Ces altérations comprennent les oncogènes (RAS) et les gènes suppresseurs de tumeurs (en particulier ceux sur les chromosomes 5q, 17p et 18q). Les premiers stades impliquent une perte familiale de l'APC (Adenomatous Polyposis Coli). Des altérations de la méthylation de l'ADN peuvent suivre, puis des mutations K-RAS. La perte de 18q dans le cancer colorectal (DCC) suit, puis la perte de 17p (p53). D'autres altérations peuvent survenir aussi avant d'aboutir au stade de métastase (142)	47
Figure 14 : Répartition du PRS standardisé entre les patients de cas et les patients non patients de cas (117).	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification du cancer colorectal selon les stades TNM (144,131)	48
Tableau 2 : Classification moléculaire du cancer colorectal (142,147,148)	49
Tableau 3 : Classification CMS et corrélation phénotypique (150)	50

RÉSUMÉ

Tous les individus ont des séquences d'ADN identiques à 99,9% avec de légères différences qui rendent chacun de nous unique. Ces différences ou variants génétiques se produisent à des niveaux bien spécifiques au niveau de l'ADN et 80% sont des SNPs qui correspondent à la substitution d'un nucléotide par un autre. Chaque SNP a généralement un petit effet ce qui signifie que chaque SNP pris individuellement a un pouvoir prédictif limité. Une grande partie de l'hérédité peut être expliquée en évaluant les effets de tous les SNPs identifiés simultanément. Les maladies polygéniques, connues aussi par les maladies complexes, sont le résultat de l'effet de plusieurs SNPs associés à des facteurs non génétiques.

Les études GWAS sont un outil très connu et utile pour déchiffrer la base génétique des maladies et pour cartographier l'architecture polygénique des maladies complexes en identifiant les SNPs au niveau de plusieurs gènes. En combinant les effets de tous les SNPs identifiés par les études GWAS pour une maladie déterminée, le score de risque polygénique ou PRS pour Polygenic Risk Score est établi et permet d'estimer le risque de développer la maladie. Le PRS trouve un grand intérêt dans certaines maladies cancéreuses considérées comme des maladies polygéniques comme le cancer du sein, de la prostate et le cancer colorectal. Il permet d'identifier les personnes qui sont plus à risque de développer un cancer par rapport à la population générale en fournissant une meilleure information du risque que l'histoire familiale seule. Ceci permet de mettre en place des mesures préventives et des mesures de surveillance précoces chez ces personnes afin de diminuer leur risque. En outre, le PRS permet de diminuer la fréquence des tests de dépistage chez les personnes ayant un faible risque de développer le cancer. De plus, ce score est capable d'identifier des personnes qui sont à haut risque de développer un cancer même si elles sont testées négatives pour les variants pathogènes ou probablement pathogènes dans les gènes de susceptibilité au cancer à risque élevé ou modéré. Ce PRS, combiné avec d'autres facteurs de risque, présente un avantage supplémentaire dans la prédiction du risque du cancer d'où l'importance de l'inclure dans les modèles de prédiction du risque du cancer.

Mots clés : SNP, Maladies polygéniques, Score de risque polygénique (PRS), Études GWAS, Cancers, Cancer du côlon et rectum.

Introduction

Le cancer colorectal contribue de manière significative au fardeau mondial du cancer (35). En France, le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes et le troisième chez l'homme. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer en France tout sexes confondus. Dans le monde, c'est le troisième cancer le plus fréquent avec 1 360 000 cas enregistré en 2012, et 694 000 décès par an (34).

La malignité du cancer et du a plusieurs facteurs génétiques, environnementaux, médicaux et le mode de vie de la personne (44). À la suite des recherches et développement des connaissances génétiques, le cancer peut être évité en évitant les facteurs de risques et en mettant en œuvre des stratégies de prévention et de dépistage. Le dépistage organisé est donc essentiel pour obtenir une diminution du taux de mortalité et morbidité du au cancer (34). Mais non seulement, un dépistage précoce de certains cancers courant permet donc de traiter tôt aboutissant à possible guérison. Détecté tôt, le cancer colorectal peut être guéri dans 9 cas sur 10 (53).

En ce qui concerne les cellules tumorales, leurs gènes peuvent avoir une structure ou un nombre de copies aberrant, et des centaines et des milliers de gènes exprimés d'une manière différentielle (46). Le cancer, une maladie polygénique multifactoriel, dépend à la fois d'une composante génétique déterminée par un grand nombre de gènes mutées et d'autres facteurs non génétique (49,50).

La compréhension de la génétique du cancer améliore la connaissance de la biologie du cancer, identifier les personnes à haut risque, établir un traitement adapté aux types du cancer ainsi que son stade et conduit au développement de nouvelles modalités thérapeutiques (44). Le variant génétique spécifique responsable du cancer est une information génétique dans l'ADN et qui peut être recueilli, stocker et analyser à tout moment au cours de la vie d'un individu (44). C'est la combinaison de ces variant avec leur poids qui aboutit à la génération du score de risque polygénique PRS. Ce score PRS a prouvé son utilité clinique dans le cancer par plusieurs études génétique. Un PRS élevé reflète la présence d'un nombre plus élevé de SNPs (polymorphismes nucléotidiques) par rapport à la normale et donc reflète un risque plus élevé de développer le cancer (51). Ce moyen de dépistage permet d'identifier les personnes qui sont à haut risque de développer

le cancer colorectal, ainsi que ça permet de réduire les coûts à la sécurité sociale en introduisant des thérapies préventive ciblée ou des changements de mode de vie (52).

Dans cette thèse nous verrons dans un premier temps les maladies polygénique et l'importance des SNPs. Ensuite nous expliquerons le rôle, moyen de calcul, utilité et les limites du PRS. Dans un troisième temps nous détaillerons la cancérogenèse du cancer colorectal et l'implication génétique dans ce cancer. Dans un quatrième temps, cette partie est dédié à l'importance du PRS dans le cancer colorectal ainsi que l'intérêt de détecter les SNPs responsable du cancer colorectal. Enfin la dernière partie concerne l'implication et le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et les conseils de mode de vie et la remise du kit de dépistage du cancer colorectal.

1. Les maladies polygéniques

1.1. Définition de la maladie génétique

La maladie génétique survient en raison d'une altération dans l'entité de base qui constitue notre organisme, la cellule, au niveau de notre génome (3). Le génome représente l'ensemble de l'information génétique d'un organisme ; il est constitué de séquences d'ADN et qui est contenu dans chacune de nos cellules sous la forme de chromosome. C'est cette séquence d'ADN qui subit des modifications dans les maladies génétiques (12).

Chaque cellule contient normalement 23 paires de chromosomes qui consistent en 22 autosomes et une paire de chromosomes sexuels (XX ou XY). Chaque chromosome contient de nombreux gènes ayant chacun une séquence d'ADN unique. L'ADN de tous les organismes est composé des bases : adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C). Dans les brins d'ADN complémentaires, A correspond à T et C à G, pour former des paires de bases (4). Un gène peut muter de plusieurs façons. La mutation génique la plus courante implique un changement dans une seule base de l'ADN. D'autres mutations incluent la perte ou le gain d'une ou plusieurs bases (4).

Il existe trois formes de maladies génétiques en fonction de l'origine de l'altération : les maladies chromosomiques, monogéniques et polygéniques. Près de 7000 pathologies résultent de la présence d'une mutation d'un gène (maladie monogénique) (3). Lorsqu'un gène est modifié, la production de protéines est ainsi altérée. Or ces molécules sont censées remplir des fonctions bien précises dans les cellules. L'endommagement de ces derniers perturbera le fonctionnement de plusieurs organes en impactant la vie de la personne. Il existe aussi des maladies causées par le changement dans le nombre ou la structure des chromosomes entiers, les structures qui portent les gènes (anomalie chromosomique). Le type d'anomalie chromosomique le plus courant est connu sous le nom d'aneuploïdie, un nombre anormal de chromosomes dû à un chromosome supplémentaire ou manquant (4). Les anomalies chromosomiques structurelles comprennent les délétions, les duplications, les insertions, les inversions ou les translocations d'un segment chromosomique (4). Chez l'homme, les troubles polygéniques surviennent beaucoup plus fréquemment que les monogéniques (7).

La très grande majorité des maladies sont d'origine multifactorielles aussi appelées polygéniques ou complexes, résultant de l'interaction défavorable de facteurs génétiques de

prédisposition et de facteurs de l'environnement (3,12). Les modifications du comportement ou de l'environnement telles que le régime alimentaire, l'exercice, l'exposition à des agents toxiques ou les médicaments peuvent toutes influencer les maladies génétiques (4). C'est là où le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans le dépistage et la prévention, et surtout dans la communication des règles hygiéno-diététiques et conseils.

Toutefois, toutes les variations du génome n'aboutissent pas systématiquement à une maladie. Si on compare le génome de deux individus pris au hasard, parmi les 6 milliards de nucléotides, on dénombre 3,2 millions de « lettres » différentes, ce qui représente une variation de 0,01 % (3,5). Toute la difficulté pour les généticiens est de distinguer les mutations à l'origine d'une maladie et les variants qui marquent notre individualité (3).

1.2. La double dépendance des facteurs génétiques et environnementaux dans les maladies polygéniques :

Pour connaître la variance phénotypique (VP), faut faire l'addition des variances génétiques (VG) et variances environnementaux (VE). $VP = VG + VE$ (1). L'architecture génétique décrit les caractéristiques de la variation génétique qui sont responsables de la variabilité phénotypique héréditaire. Cela dépend du nombre de variants génétiques affectant un caractère, de leurs fréquences dans la population, de l'ampleur de leurs effets et des interactions entre ces variants et avec l'environnement (14,15).

Or de nombreux caractères quantitatifs dépendent de facteurs génétiques et environnementaux, leur mode héréditaire est dit polygénique (1). Chez l'homme, les rapports VG/VP et VE/VP sont l'étude de la ressemblance entre sujets apparentés. L'héritabilité est le rapport de la VG additive sur la VP (1). (Figure 1)

Si l'on considère un phénotype pathologique particulier, ce dernier est certes sous la double dépendance des facteurs G et E, mais leur importance relative varie d'une maladie à l'autre.

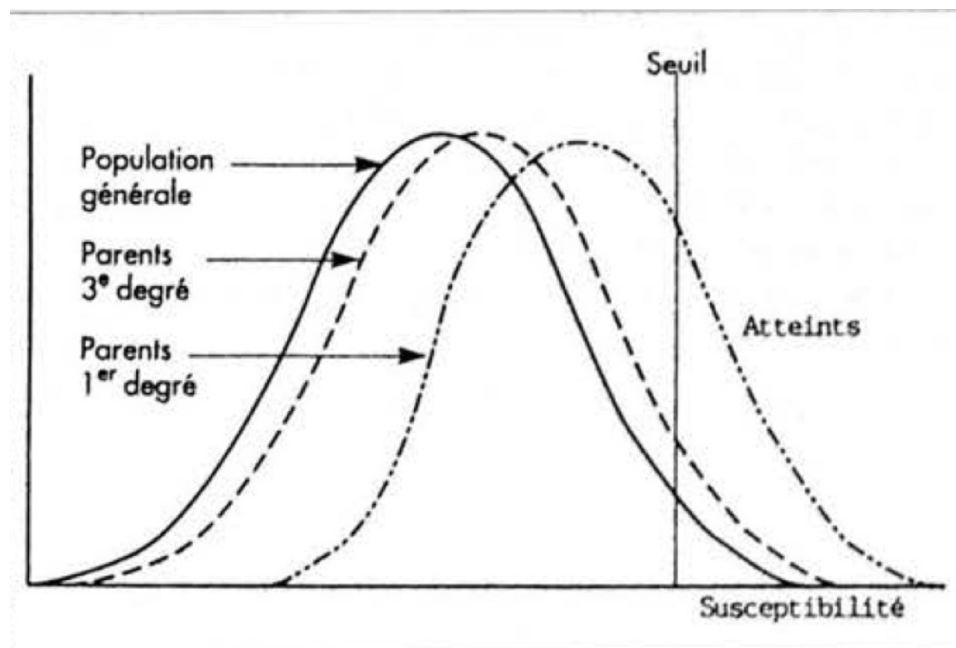


Figure 1 : *Modèle de l'hérédité polygénique à seuil. La susceptibilité à la maladie est sous la dépendance de nombreux gènes (hérédité polygénique) et de facteurs de milieu, dont l'effet individuel est petit. Il en résulte dans la population générale une distribution gaussienne (courbe en forme de cloche) de la susceptibilité. Le caractère apparaît dès que la susceptibilité dépasse un certain seuil (14,15)..*

Dans les maladies cancéreuses, les deux types de facteurs ; environnementaux et génétiques jouent un rôle important dans la susceptibilité ou la résistance à ces maladies. On suppose que la susceptibilité à la maladie est sous la dépendance de nombreux gènes et de facteurs environnementaux. Il en résulte dans la population une distribution gaussienne de la susceptibilité. Ceci est une variable quantitative mais non mesurable. Dès que pour un individu, elle dépasse un certain seuil, la maladie apparaît. Il s'agit donc d'une hérédité multifactorielle à seuil (Figure 1). Ce modèle peut expliquer que, parmi les sujets apparentés à l'individu atteint, on retrouve une proportion plus grande de sujets malades ; en effet, ces individus ont une susceptibilité moyenne supérieure à celle de la population générale, d'où un décalage vers la droite de la distribution de leur susceptibilité (Figure 1).

Des études récentes d'association pangénomique ont permis de savoir que l'héritabilité des maladies polygéniques est liée à des variants génétiques (6,8,9). Le rôle de ces études (GWAS, Genome Wide Association Studies) est d'identifier les milliers de variations et loci génétiques aussi surnommée polymorphismes nucléotidiques (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) pour augmenter la précision des modèles de prédiction génétique (10).

Dans les maladies polygéniques, les variants génétiques peuvent être ou pas des facteurs de développement de la maladie. En effet, l'impact d'un variant dans un seul gène peut être très faible donc insuffisant pour causer à lui seul la maladie. Mais lorsqu'il est présent avec d'autres variants dans plusieurs gènes, avec un environnement favorisant la dérégulation, il peut contribuer à un risque accru de développer la maladie en question (11,13). Ce réassemblage de tous ces variants à faible risque, dans plusieurs types de cancers polygéniques est un biomarqueur de dépistage élaboré par le Score de Risque Polygénique (PRS : Polygenic Risk Score). D'où l'utilité de ce score PRS de regrouper tous ces variants individuels avec des effets relativement faibles, et qui sont des prédicteurs individuels pour jouer un rôle dans la connaissance du risque dans une population globale. Ce PRS permet d'identifier les individus qui sont à haut risque de développer un cancer considéré comme polygénique grâce à ces biomarqueurs génétiques (16).

Pour expandre la taille des cohortes et pour améliorer les méthodes d'analyse, les études GWAS sont en recherches continu pour trouver des ensembles plus grands de SNPs avec des caractères polygéniques (17). Pour un diagnostic et une prévention bien précise, chaque variant génétique associé à une pathologie est essentiel pour indiquer un gène ou une voie biologique impliqué (9).

1.3. Single Nucleotides Polymorphisms ou SNPs

1.3.1. Définition des SNPs

Chez les humains, 99,9 % des éléments constitutifs de l'ADN sont identiques. Les 0,1 % restant correspondent à des variations génétiques ainsi appelée « polymorphismes ». Un polymorphisme est un élément constitutif unique dont 20% donnent notre apparence unique et nous différencient les uns des autres, et les autres 80% sont des SNPs (single nucleotides polymorphisms) liés à un risque accru de certaines maladies (18,19,20).

Un polymorphisme nucléotidique (SNP) correspond à la substitution d'un nucléotide par un autre. Ce ne sont pas des simples mutations, ces polymorphismes nucléotidiques se distinguent par leurs fréquences plus abondantes dans la population générale (21,22). Les SNPs sont la forme la plus fréquente de la variation génétique chez l'homme (24). La substitution de bases au niveau de l'ADN est très fréquente, toutes les 1000 paires de bases, se trouve un SNP (24).

Dans les bases publiques et privées, on compte actuellement 10 à 15 millions de SNPs identifiés ; A ce jour 13 000 SNP ont été associés à des pathologies (21).

Les SNPs ont toujours un allèle majeur qui est le plus fréquent, et un allèle mineur qui est le moins fréquent. Pour être considéré comme SNP, la fréquence de l'allèle mineur à laquelle un variant apparaît dans la population doit être supérieur ou égale à 5% (23,30). Le type le plus fréquent de SNPs est la transition, de C à T ou A à G ; ou les purines remplacent les purines ou les pyrimidines remplacent les pyrimidines (22).

Ils peuvent être hérités en tant que trait autosomiques dominants, autosomiques récessifs ou liés à l'X (25). On peut les trouver à la fois dans des régions codantes et des régions non codantes du génome humain (19).

Il existe deux types de SNPs ; les synonymes et les non synonymes. Les synonymes sont des mutations silencieuses car ils entraînent des substitutions de codons synonymes et ne changent pas la composition en acides aminés de la protéine, donc exerce un effet sur la fonction du gène ou sur le phénotype (19,20). Les SNPs non synonymes quant à eux, modifient les acides aminés des protéines et contribuent à l'apparition des maladies (20). (Figure 2)

Le plus souvent, les polymorphismes sont neutres. Dans ce cas, un polymorphisme ne présente aucune portée fonctionnelle. Cependant, un polymorphisme peut avoir des conséquences importantes. En effet, il peut arriver qu'un polymorphisme module l'expression d'un gène, voire accroît ou déclenche l'expression pathologique d'une mutation. On parle alors de polymorphisme fonctionnel (27).

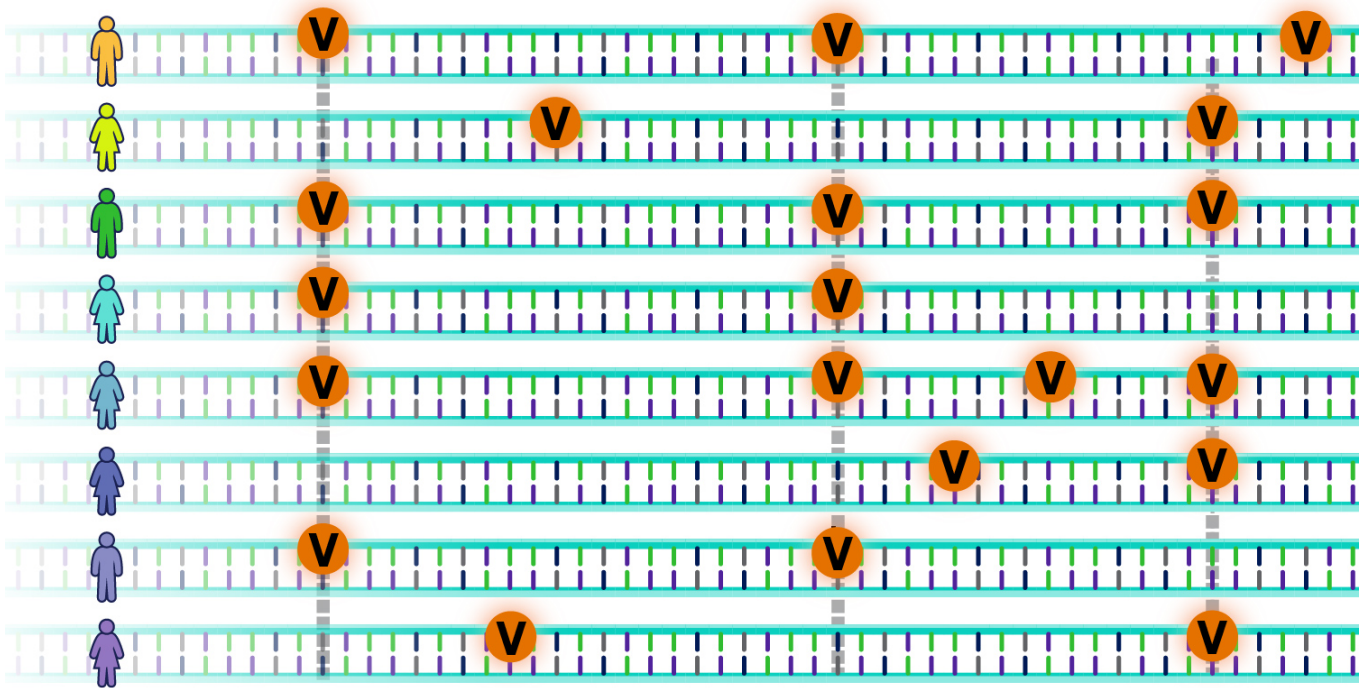


Figure 2 : Les variants génomiques entre les individus (27) :

L'image montre des variantes génomiques représentées par la lettre « V ». Certains sont partagés entre les individus, tandis que d'autres sont spécifiques à une seule personne (27)

1.3.2. L'importance des SNPs

Les SNPs peuvent avoir des effets bénéfiques protecteurs chez quelques civilisations ou des effets nocives chez d'autres, être neutre ou avoir un effet incertain sur la santé.

La recherche des SNPs au niveau du génome humain peut fournir une compréhension fondamentale de nombreuses maladies polygéniques, fournissant ainsi de nouvelles cibles thérapeutiques. La recherche des SNPs permet de détecter les gènes ayant une fonction altérée et qui contribuent à l'apparition d'une certaine pathologie. Cette recherche aidera alors à déterminer la possibilité qu'une personne développe une maladie particulière (28).

C'est un moyen de prédiction de la survenue des maladies, contribution à l'évaluation du pronostic ou de la sensibilité de certains traitements, nouvelles clés pour la compréhension du mécanisme des maladies, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (2). Par exemple, la spécificité du substrat de la glycoprotéine P (P-gp) qui est le produit du gène MDR1, est altéré par les SNPs synonymes. Le rôle de cette protéine transmembranaire P-gp dans le corps humain est de pomper

divers médicaments hors les cellules, donc dans les conditions normales, responsable de la résistance aux substances médicamenteuses et aux métabolites corporels. Or, chez les patients cancéreux, les patients ayant cette Pgp altéré par le SNP, l'efficacité du traitement de chimiothérapie est réduite. Les chercheurs ont découvert 20 SNPs sur 50 dans le gène MDR1 pouvant altérer la fonction du transporteur ainsi la pénétrance des médicaments (19,26).

1.4. Genome Wide Association Studies (GWAS)

1.4.1. L'utilité des études GWAS

La majorité des maladies courantes telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète type 2 et le cancer sont considérés comme des maladies polygéniques multifactorielles influencées par des milliers de variants génétiques communs, chacun ayant un effet individuel sur le phénotype de l'individu (28,29). Ces études permettent, en analysant le génome d'un grand nombre d'individus sains et de patients, de détecter l'effet des variants génétiques dans une pathologie donnée (24).

Pour pouvoir identifier ces SNPs, il existe une méthode efficace d'identification (GWAS) au niveau de plusieurs gènes en se basant sur le déséquilibre de la liaison (31). Le déséquilibre de liaison signifie une association non aléatoire d'allèles à deux locus ou plus. Le génome humain est composé de blocs d'haplotypes (combinaison d'allèles sur le long du même chromosome qui sont hérités en tant qu'unité (35)) dans lesquels la plupart des SNPs sont en déséquilibre de liaison élevé et ceci est vrai pour les allèles qui augmentent le risque des maladies complexes héréditaires (36).

Les maladies courantes sont les plus fréquemment étudiées par les GWAS, comme le diabète de type 1 et 2, le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer du poumon, la sclérose latérale amyotrophique, les troubles métaboliques, la maladie d'Alzheimer, le trouble bipolaire, la schizophrénie la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde (37).

Les GWAS sont un outil très connu et utile pour déchiffrer la base génétique des maladies et pour cartographier l'architecture polygénique des maladies complexes. Dans les études GWAS, les fréquences alléliques des variants génétiques communs ayant une fréquence significativement élevée (dont la fréquence des allèles mineurs est supérieure à 5%) sont comparées entre les individus

atteints par une maladie et la population générale pour trouver les variants génétiques qui augmentent le risque de maladie (38).

Les études GWAS sont utiles pour identifier les personnes qui ont un risque élevé de développer une maladie, ce qui permet de mettre en évidence de nouvelles voies impliquées dans certaines maladies et qui peut également contribuer au développement de nouveaux médicaments (32). Par exemple, les SNPs au niveau du chromosome 8q24 sont associés au cancer de la prostate, du sein et du côlon, indiquant que ce locus est fortement impliqué dans le processus cancérogène (33). Ces informations fournies par les GWAS (Figure 3) peuvent aussi être utilisées dans la médecine de précision afin d'adapter le médicament à de meilleurs effets et/ou moins d'effets indésirables (32).

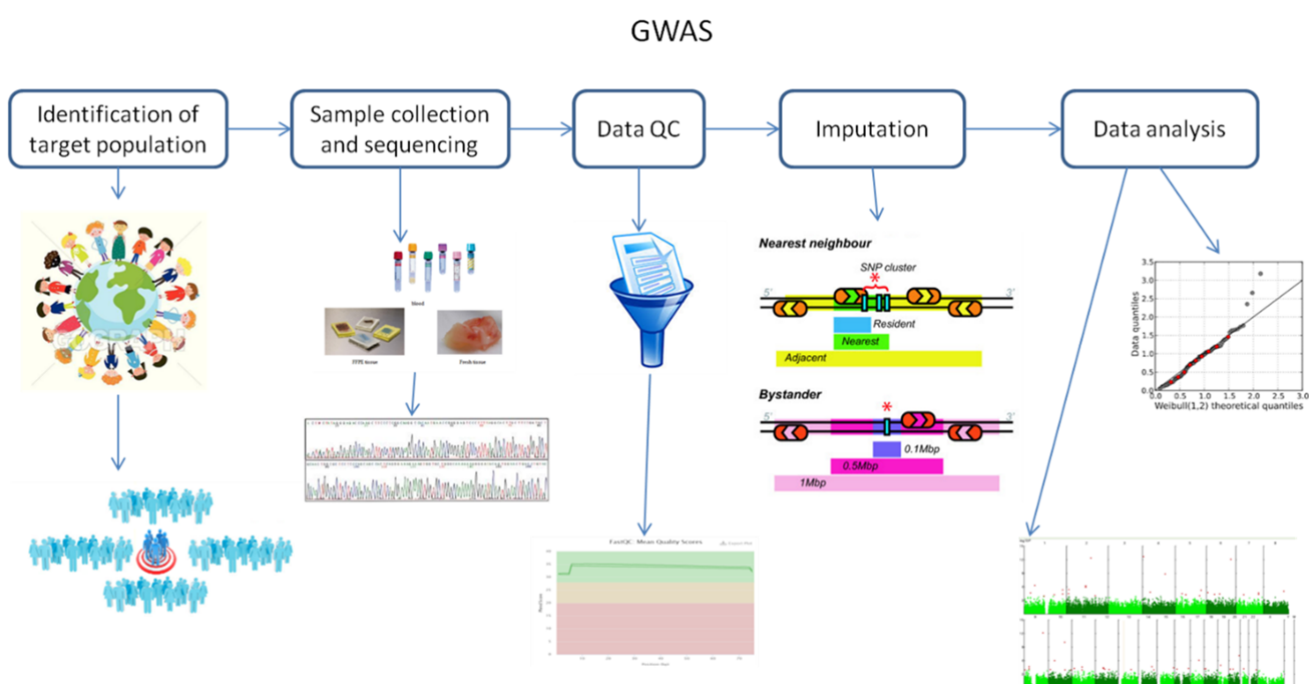


Figure 3 : Le processus de GWAS (32)

Un organigramme technique pour les études d'association à l'échelle du génome (GWAS).

Un flux de travail technique de base pour un GWAS typique est présenté à la figure 3 : Par conséquent, le GWAS sert d'outil pour identifier les associations entre les régions génétiques et les traits spécifiques d'intérêt. Un GWAS de base évaluera les profils génétiques de centaines de patients d'un phénotype bien défini par ceux de centaines de sujets témoins (32).

2. Le score de risque polygénique

2.1. Définition du score de risque polygénique

Avec les technologies de génotypage, la détection des maladies complexes polygéniques n'est plus seulement basée sur l'histoire familiale et les facteurs de risque cliniques, mais aussi basée sur la présence ou pas de variants génétiques et de loci génétiques de susceptibilité aux maladies complexes polygéniques (84,85). C'est une analyse effectuée dans un laboratoire de génétique, habituellement sur un prélèvement salivaire (93). Les études GWAS ont identifié un grand nombre de SNPs associés de manière significative à des maladies complexes. Chaque SNP individuellement a un pouvoir prédictif limité. Une grande partie de l'hérédité peut être expliquée en évaluant les effets de tous les SNPs identifiés simultanément (86). Les chercheurs peuvent exploiter les données provenant des études GWAS pour calculer le PRS, défini comme étant la somme pondérée du nombre d'allèles sur les variants associés aux maladies (Figure 4).

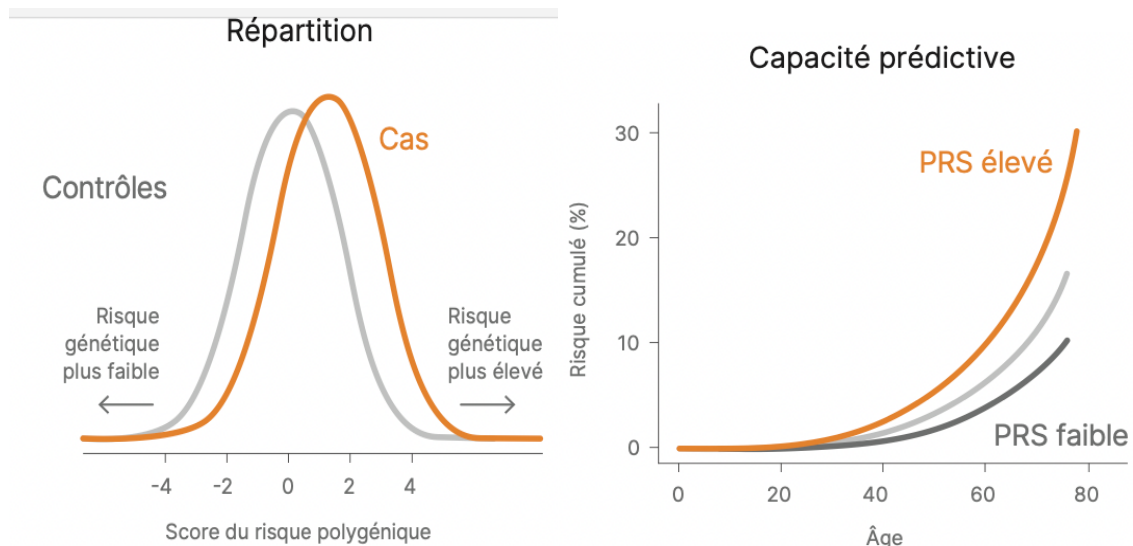


Figure 4 : Résultats représentatifs de la prédiction du risque de maladie en utilisant les PRS : le panel supérieur montre la répartition de PRS de cas (ligne orange) et de contrôles (ligne grise). Le panel droit illustre la capacité prédictive du PRS pour un échantillon individuel démontrant un plus grand risque de développer précocement une maladie par rapport aux échantillons de référence avec un percentile de PRS faible ou moyen. (90)

Le PRS est une mesure de la susceptibilité génétique à une maladie ou un trait complexe. Il est calculé en utilisant l'information génétique de multiples variants à travers le génome, qui sont associés avec le trait ou la maladie d'intérêt (82). Le PRS combine les effets de tous les variants retrouvés dans le génome pour estimer le risque de développement d'une maladie dans un score (87). Cet outil médical précis et

prometteur peut être utilisé pour estimer la probabilité qu'a un individu de développer une maladie, stratifier les populations selon le risque de maladie et identifier les personnes qui pourraient bénéficier d'une surveillance supplémentaire ou d'interventions préventives (83).

Cependant, au fait de la multitude de variants identifiés lors d'études de populations à grande échelle, la génération du PRS pour chaque personne exige des calculs intensifs (90).

2.2. Utilités du score polygénique

Le PRS semble ainsi être l'une des méthodes les plus simples d'illustrer le risque génétique. L'utilité des tests génétiques pour la prévention des maladies ne peut être pleinement établie que si elle est évaluée en même temps que les facteurs environnementaux qui peuvent être non seulement des déterminants importants du risque, mais également des facteurs modifiables par des changements de mode de vie ou des interventions appropriées (93). L'utilité du PRS est divisée en trois grandes classes : l'intervention thérapeutique, le dépistage des maladies et la planification de la vie (95).

La prise en charge individualisée de la maladie dépend des facteurs génétiques. Le PRS peut jouer un rôle important dans la sélection des interventions pour prévenir l'apparition d'une maladie (95). Le PRS peut être efficace dans le dépistage des maladies. En effet, concernant le cancer colorectal, un PRS situé dans les déciles les plus élevés conduirait à une recommandation de lancer le dépistage par coloscopie à 42 ans contre 52 ans dans le cas où le PRS est situé dans un décile plus bas (95).

Le PRS joue un rôle dans la planification de la vie ; c'est là où joue un rôle primordial les professionnels de santé en communiquant les informations, conseiller et donner des directives sur un mode de vie convenable pour limiter le risque de la maladie (95).

2.3. Limites du score polygénique

Citons les limites du score polygéniques ; premièrement les PRS sont très sensibles à l'ethnicité'. Ainsi, la variabilité' d'un PRS peut être fortement influencée par les différences de fréquence des allèles, les différences dans les tailles d'effet estimées et les différences dans la structure de la population et ceci entre les différents groupes ethniques. Par exemple, si un variant associé à une maladie est courant dans une population mais ayant une fréquence plus faible dans une autre population (par exemple, la fréquence de l'allèle « A » est de 20% dans la population générale du groupe ethnique X contre 5% dans le groupe ethnique Y), alors la probabilité' d'un individu du groupe ethnique X porteur d'un ou plusieurs allèles de risque par hasard est beaucoup plus élevé' que pour un individu du groupe ethnique Y (119). Actuellement,

les études concernant le PRS dans différentes maladies ne sont largement disponibles que chez les européens (**figure 4**), de sorte que les PRS ne s'appliquent qu'à une petite proportion de la population mondiale (**figure 5**) (119,120). De plus, les modèles d'héritage des variants génomiques sont plus variables et complexes dans certains groupes ethniques que dans d'autres. Par exemple, les personnes d'ascendance africaine ont plus de tendance à des blocs d'haplotypes par rapport aux personnes d'ascendance européenne. Ces modèles d'hérédité plus complexes nécessiteront l'inclusion d'un plus grand nombre de variants génétiques dans le PRS. Notons que la taille des effets est également influencée par des interactions gène – environnement, ce qui explique aussi une variabilité propre à la population (119). Deuxièmement, les études GWAS se concentrent sur une seule classe de variation génétique : les SNPs communs ayant une fréquence de 1% ou plus. Par suite, certaines familles avec plusieurs membres affectés peuvent avoir un PRS faible et la maladie dans ce cas est probablement causée par d'autres variants qui ne sont pas pris en compte par le PRS tels que des variants pathogènes rares ou des variants structuraux y compris des variants du nombre de copies des gènes ou des réarrangements cytogénétiques (119) (Figure 6).

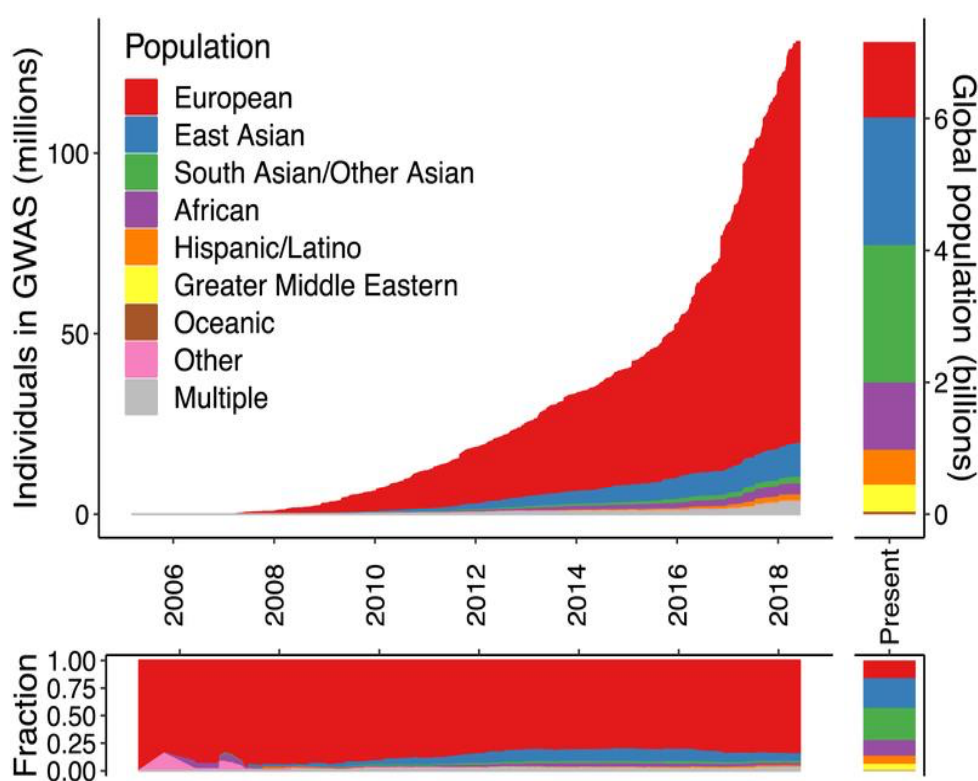


Figure 5 : Ascendance des participants aux études GWAS au fil du temps par rapport à la population mondiale (121).

La faible disponibilité des études génétiques à travers les populations découle de l'abondance écrasante des études sur l'ascendance européenne et du manque d'études bien étayées dans les diverses populations.

Selon le catalogue GWAS, ~ 79% de tous les participants aux GWAS sont d'origine européenne alors qu'ils ne représentent que 16% de la population mondiale (121)

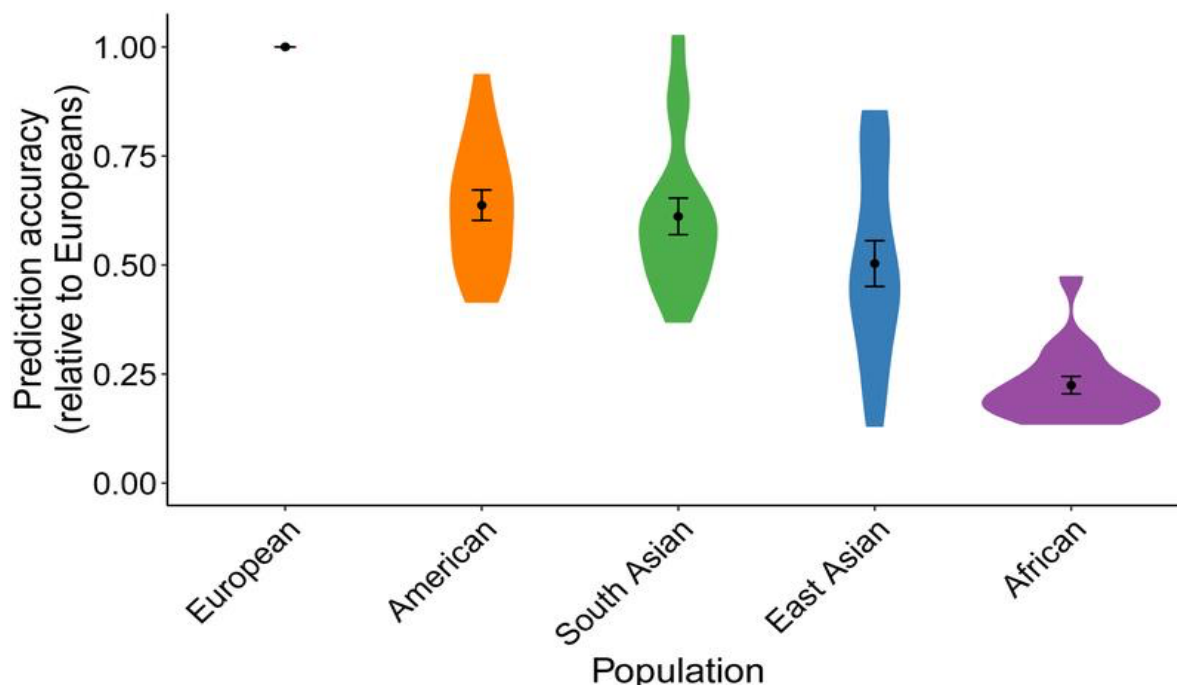


Figure 6 : Prédiction génétique par rapport aux individus d'ascendance européenne (121).

Par rapport à la précision de la prédiction européenne, la précision de la prédiction génétique était beaucoup plus faible dans d'autres populations : 1,6 fois plus faible chez les Hispaniques/Latino-américains, 1,7 fois plus faible chez les Sud-Asiatiques, 2,5 fois plus faible chez les Asiatiques de l'Est, et 4,9 fois plus faible chez les Africains en moyenne (121)

3. Le cancer

3.1. Définition du cancer

Le cancer aussi appelée tumeur, est une maladie caractérisée par la croissance ainsi que la propagation incontrôlée de cellules anormales dans le corps. Ces cellules anormales, appelées cellules cancéreuses peuvent remplir les tissus environnants, sinon se propager dans d'autres parties du corps (96). Cette prolifération anormale résulte des altérations présentes dans le génome qui fait que ces cellules :

- Échappent aux mécanismes régulateurs d'homéostasie tissulaire.
- Acquièrent des capacités qu'une cellule normale n'a pas comme l'envahissement loco-régional et à distance avec des métastases.

Le développement du cancer se déroule sur une période qui peut être assez longue (plusieurs années à plusieurs dizaines d'années). Cependant l'évolution clinique est très variable en fonction de l'origine, le

type histologique et phénotypique de la tumeur ; qui peut être très agressive ou au contraire plutôt amorphe (97).

Or, en oncologie, on distingue entre tumeurs bénignes et malignes ;

- Une tumeur bénigne est souvent encapsulée d'une membrane qui l'isole des tissus environnants, donc reste localisé à son emplacement d'origine sans envahir les tissus normaux dans des sites environnants ou même éloignés.
- Une tumeur maligne a le pouvoir de propager et envahir les tissus normaux environnants ainsi éloignés dans tout le corps via le système circulatoire ou lymphatique. Seules ces tumeurs sont appelées cancer ; c'est leur capacité à envahir et à métastaser qui rend le cancer dangereux (98).

En général, le cancer doit atteindre une taille de 1 cm ou être composé de 1 million de cellules avant d'être détecté. A ce stade il peut être appelé une « masse/tumeur/nodule » (98).

Les exceptions à cette règle générale comprennent les cancers du sang et de la moelle osseuse, qui souvent, ne produisent pas de masse, mais seront détectés sur les tests du laboratoire (99).

Concernant l'éventuel traitement par type de tumeur ; le traitement d'une tumeur maligne est en fonction du stade et de son type histologique, tandis que le traitement d'une tumeur bénigne peut être enlevé chirurgicalement (100).

3.2. Lien entre sénescence répllicative et cancer

Lorsqu'on parle de cancer, il est impératif de citer la sénescence répllicative décrite par Hay Flick qui a découvert ce phénomène dans les années 1960. Hay Flick est un scientifique américain né en 1928, qui a travaillé pendant de nombreuses années en tant que chercheur et professeur à l'Université de Californie à Saint Francisco, où il a étudié la biologie et le vieillissement. Son étude repose sur la capacité des cellules normales à se diviser et à se répliquer. Il a découvert que les cellules humaines normales ont une limite de division d'environ 50 à 70 fois puis rentrent en sénescence ; c'est-à-dire qu'elles cessent de se diviser et de se répliquer. Un état sénescence c'est un arrêt irréversible du cycle cellulaire associé à des modifications morphologiques et fonctionnelles de la cellule (100).

Ce dernier est causé par l'accumulation de dommage à l'ADN et au raccourcissement des télomères qui perdent leurs fonctionnalités, ou par l'exposition aigue ou chronique à d'autres signaux de stress physiologique. Les télomères sont les extrémités des chromosomes qui protègent l'ADN lors des divisions cellulaires, donc à chaque division cellulaire, le télomère se raccourcit jusqu'à ce qu'il atteigne une longueur critique qui déclenchera l'arrêt de la division cellulaire (97).

Dans le contexte du cancer, la sénescence répliquative joue un rôle important dans la prévention ainsi comme mécanisme de défense naturel de l'organisme pour empêcher la prolifération incontrôlée des cellules anormales.

Les cellules qui atteignent leur limite de division répliquative subissent la sénescence, un état permanent de repos cellulaire. Cela permettra d'éliminer les cellules endommagées ou anormales avant qu'elles se transforment en cellules cancéreuses (96).

Or, des études ont montré que la sénescence répliquative est altérée dans les cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses peuvent activer des voies de signalisation qui leur permettent d'éviter la sénescence répliquative donc s'échapper aux mécanismes de régulation de l'organisme et proliférer de manière incontrôlée (106) (Figure 7).

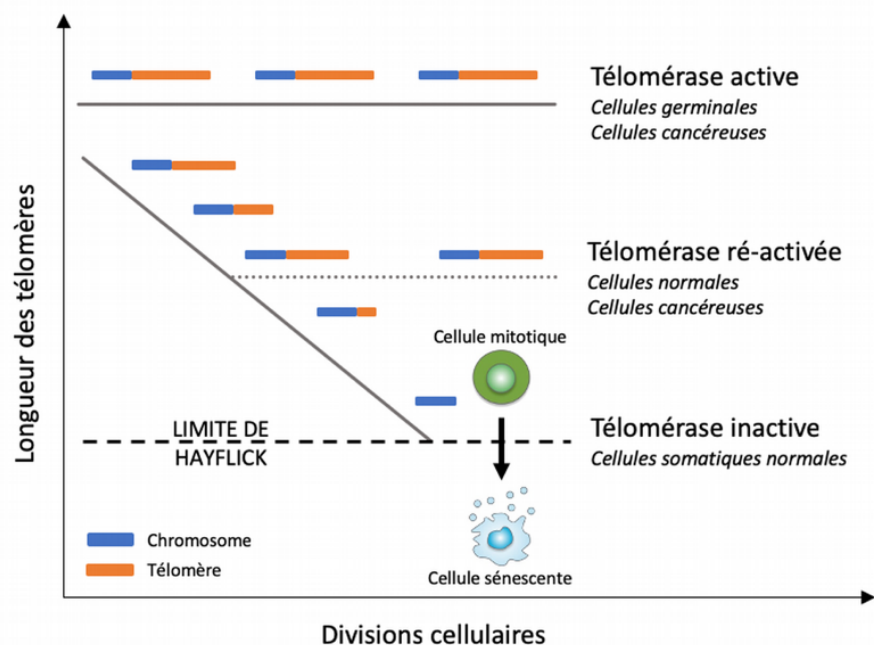


Figure 7 : La sénescence répliquative et longueur des télomères entre les cellules cancéreuses et cellules normales (106).

Les principales voies de signalisation impliquées dans la régulation de la sénescence cellulaire, qui peuvent être altérées dans les cellules cancéreuses comprennent :

1. La voie des télomères : Cette voie est régulée par les protéines télomérase et TRF2, ainsi que par des protéines de signalisation telles que p53 et p16INK4a (96)

2. La voie de l'ADN endommagé : Lorsque l'ADN de la cellule est endommagé par des facteurs tels que les radiations, les toxines ou les erreurs de réplication, la cellule déclenche une réponse de sénescence pour prévenir la propagation de l'ADN endommagé. Cette voie est régulée par des protéines de signalisation telles que ATM, ATR, p53 et p21 (96) (Figure 8)

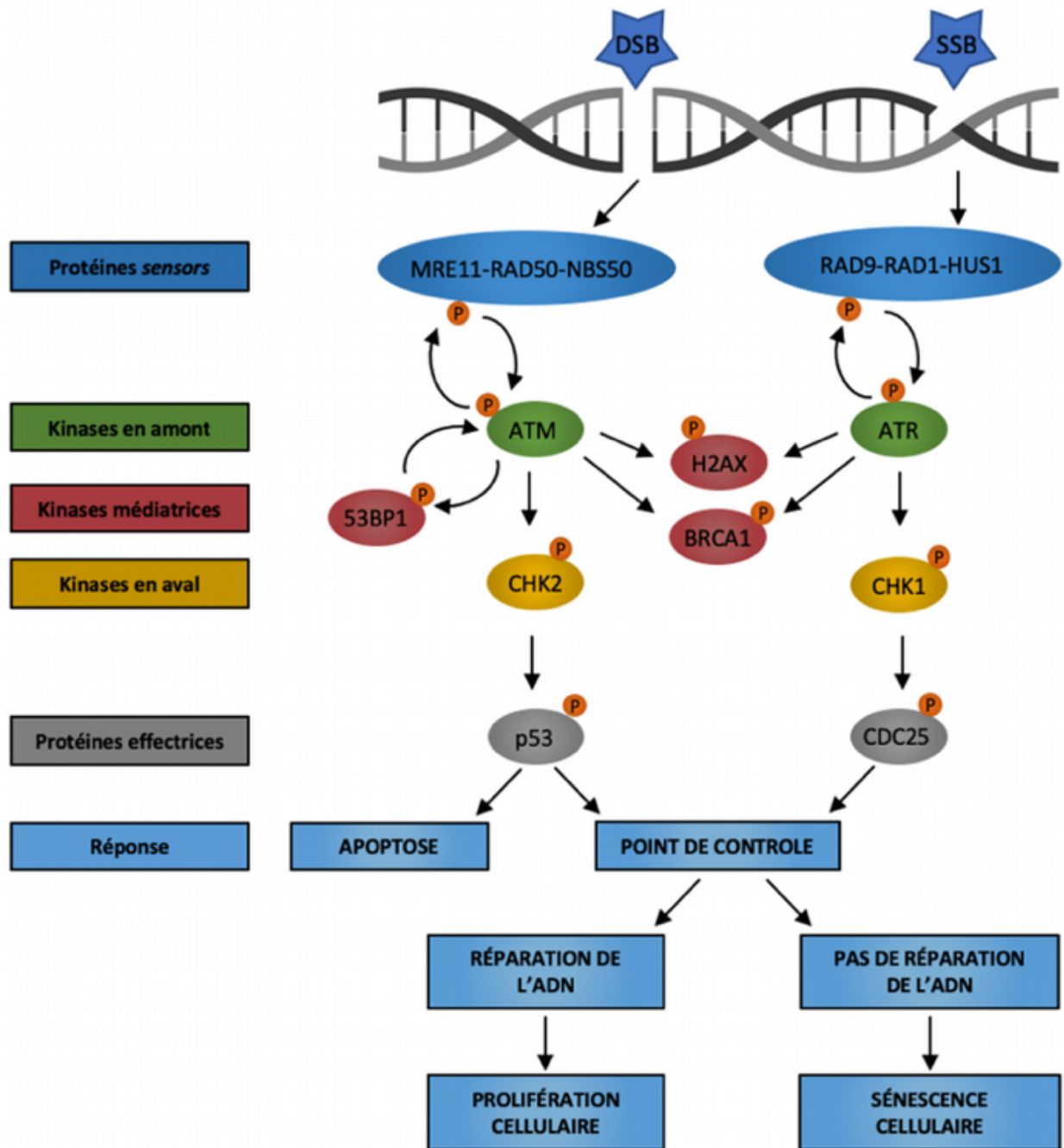


Figure 8 : la réponse aux dommages de l'ADN (96)

3. La voie de la réponse au stress : Les cellules peuvent également entrer en sénescence en réponse à des stress physiologiques tels que l'hypoxie ou l'acidose. Cette voie est régulée par des protéines de signalisation telles que HIF1-alpha et p38 MAPK (96)
4. La voie de l'inflammation : L'inflammation chronique est un facteur de risque majeur pour le développement de nombreuses maladies chroniques, y compris le cancer. Les cellules sénescents libèrent des cytokines et des facteurs de croissance qui attirent les cellules immunitaires et stimulent l'inflammation. Cette voie est régulée par des protéines de signalisation telles que NF-kB et IL-6 (96) (Figure 9)

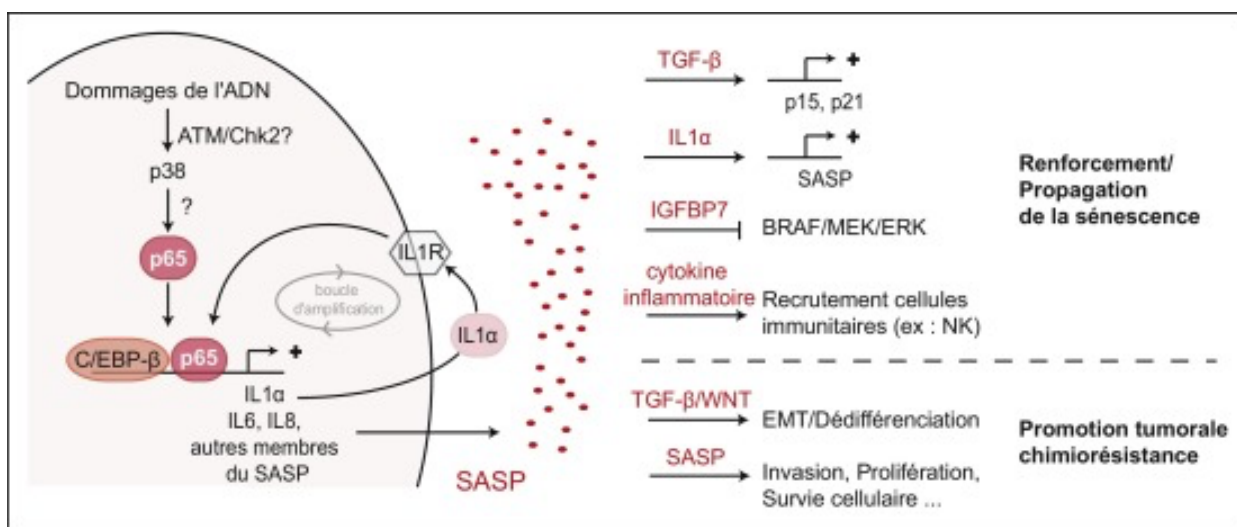


Figure 9 : Le rôle de la voie de l'inflammation dans la promotion tumorale (106).

La compréhension de ces mécanismes moléculaires est essentielle pour mieux comprendre la régulation de la sénescence cellulaire et son rôle dans le développement et la progression du cancer.

A savoir, dans plusieurs études la sénescence est considérée comme une barrière antitumorale car elle limite la prolifération des cellules endommagées ou précancéreuses (106).

En outre, ces études montrent que l'induction de la sénescence peut limiter la croissance tumorale en arrêtant la prolifération des cellules cancéreuses et en activant le système immunitaire (grâce aux voies de signalisation) pour éliminer les cellules sénescents. Des études ont montré que les variations génétiques associés à un risque accru du cancer peuvent affecter les voies de signalisation de la sénescence cellulaire. Cependant la relation exacte entre la sénescence répliquative et le score de risque polygénique pour développer un cancer n'est pas encore complètement comprise et nécessite des études supplémentaires

pour être clarifiée. Ainsi que les recherches sont en cours pour développer des thérapies ciblant la sénescence pour prévenir et/ou traiter le cancer, mais qui sont encore à un stade précoce de recherche (106). Une approche consiste à inhiber les voies de signalisation impliquées dans la sénescence cellulaire, telles que la voie de signalisation p53-p21 ou la voie de signalisation de sénescence-induction associée aux télomères (STAS). Des molécules ont été identifiées pour inhiber ces voies de signalisation dans des cellules cancéreuses, mais leur efficacité clinique reste à déterminer.

Une autre approche consiste à stimuler la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses sénescents en utilisant des immunothérapies. Les cellules cancéreuses sénescents peuvent exprimer des marqueurs spécifiques qui les rendent détectables par le système immunitaire. Les immunothérapies sont donc développées pour cibler ces marqueurs et activer la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Cependant, ces approches sont encore en développement et leur efficacité clinique doit être évaluée dans des essais cliniques (106).

3.3. La classification du cancer

Il existe plusieurs classifications du cancer, notamment par type cellulaire et par stade. Cette classification est importante pour déterminer le traitement approprié et le pronostic du cancer.

L'intérêt de classer c'est pour déterminer le pronostic, l'évolution du cancer ainsi le probable traitement. En occurrence il est important de noter que la classification des cancers est en constante évolution.

3.3.1. Classification par type cellulaire :

C'est un classement en fonction du type de cellule qui est à l'origine de la tumeur :

- **Carcinome** : C'est un type de cancer le plus fréquent qui se développe à partir des cellules épithéliales, qui sont les cellules qui tapissent les surfaces internes et externes du corps. Les carcinomes peuvent se développer dans divers organes, notamment la peau, les poumons, le sein, la prostate, le colon et le foie.
- **Sarcome** : C'est un type de cancer relativement rare qui se développe à partir de tissus mous ou osseux du corps, tels que les muscles, les tendons, les os, les cartilages, les graisses, les vaisseaux sanguins et les tissus conjonctifs.
- **Leucémie** : C'est un type de cancer qui affecte les cellules sanguines et la moelle osseuse, qui est le tissu mou à l'intérieur des os où les cellules sanguines sont produites. Il existe plusieurs types de leucémies, mais les deux principales catégories sont la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

- **Lymphome** : C'est un type de cancer qui se développe dans les cellules du système lymphatique impliqué dans la défense immunitaire du corps. Les lymphomes peuvent se développer dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, la rate, le thymus ou d'autres organes du système lymphatique. Il existe deux types de lymphomes : le lymphome hodgkinien et le lymphome non hodgkinien. Le lymphome hodgkinien se caractérise par la présence de cellules anormales appelées cellules de Reed-Sternberg, tandis que le lymphome non hodgkinien est un groupe hétérogène de cancers du système lymphatique qui ne présentent pas ces cellules (100).

3.3.2. Classification par stade :

C'est un classement en fonction de la taille de la tumeur ainsi que son extension dans les tissus environnants ou à d'autres parties du corps.

- Stade 0 : le cancer est présent mais il n'est pas propagé au-delà de la couche de cellules où il a commencé à se développer.
- Stade I : le cancer est petit et localisé dans l'organe d'origine
- Stade II : le cancer est plus grand et à commencer à se propager aux tissus voisins.

Stade 0-I-II : stades précoces

- Stade III : le cancer s'est propagé à des tissus plus éloignés (tels que les ganglions lymphatiques locaux)
- Stade IV : le cancer s'est propagé à des organes distants (tels que le foie, poumons ou le cerveau)

Stade III-IV : stades avancés (100).

Mais le plus couramment utilisé c'est le système **TNM** qui prend en compte trois éléments :

- **T** : classée de T1 à T4, c'est la taille de la tumeur primaire et/ou envahissement des tissus sous-jacents.
- **N** : classée de N0 à N3, correspond à l'étendue de la propagation aux ganglions lymphatiques.
- **M** : correspond à la présence ou absence de métastases à distance.

Il existe également des classifications basées sur les caractéristiques moléculaires et génétiques des cancers. Par ailleurs, en utilisant la classification des cancers pour identifier les types de cancers associés à certaines variations génétiques, il est possible de créer des PRS spécifiques pour chaque type de cancer.

Cela peut améliorer la précision du PRS en fournissant une évaluation plus spécifique du risque de développer un type particulier de cancer (100).

3.4. Les Causes et les Facteurs de risque du cancer

D'emblée, définissons quelques termes pour pouvoir évoquer l'importance et l'impact de chaque facteur de risque dans le développement du cancer colorectal.

La pénétrance génétique ; c'est la probabilité qu'un individu porteur d'une mutation génétique appelée ainsi SNP ou variant génétique de développer une maladie associée à cette maladie (101). Or ces variants peuvent être héréditaires ou peuvent survenir spontanément. L'exemple concret : les personnes portant la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2, présentent un risque accru pour développer le cancer du sein et des ovaires chez les femmes, et le cancer de la prostate chez les hommes. Donc ces personnes avec ces mutations ont une pénétrance élevée pour ces types de cancer (102).

La deuxième définition pertinente à savoir : c'est le risque attribuable.

Un risque attribuable ; c'est la proportion de cas de maladie que l'on peut directement attribuer à l'exposition au facteur de risque envisagé (102).

Par ailleurs, le terme facteur de risque c'est quoi ?

Un facteur de risque c'est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie.

Le cancer c'est une maladie complexe multifactorielle, y a des facteurs de risques évitable et inévitable qui peuvent contribuer à son développement. Ci-dessous quelques-unes des causes et des facteurs de risque les plus courants associés au cancer.

Le seul facteur de risque inévitable :

- Âge : La plupart des cancers surviennent chez les personnes âgées de plus de 55 ans. Le risque de cancer augmente avec l'âge, car les cellules du corps subissent des dommages cumulatifs au fil du temps (103).

Les facteurs de risques évitables :

- Génétique : Certaines mutations génétiques peuvent augmenter le risque de cancer. Ces mutations peuvent être héritées de la famille ou acquises au cours de la vie.
- Mode de vie : Le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, une alimentation déséquilibrée, la sédentarité et l'obésité. Ces facteurs de risques cités jouent un rôle primordial dans le développement du cancer (103).

Le tabagisme constitue un facteur de risque important car c'est la cause à 85% des cancers de poumons par exemple, et 30% responsable des décès de tous les cancers. Un tabagisme peut être passif et ce dernier augmente le risque de 5%. En somme, il n'y a pas de seuil de consommation sans risque puisque même le tabagisme passif augmente le risque de cancer (96). Entre autres un fumeur est plus susceptible que le non-fumeur de développer différents types de cancer, tels que des cancers du poumon, larynx, bouche, œsophage, vessie, rein, gorge, estomac, pancréas, col de l'utérus et leucémie myéloïde aigue (96).

Concernant la consommation d'alcool, l'OMS l'a classé comme cancérigène du groupe 1. D'où, l'excès augmente le risque de développer des cancers de la bouche, de la gorge, de l'œsophage, de l'estomac, du foie, du colon, des lymphomes, de la prostate, des reins, du sein et des ovaires. De surcroît, le risque de cancer augmente quel que soit le type de boissons alcoolisée consommée et sans seuil que même une consommation faible augmente le risque.

En occurrence, on estime que 20 à 25 % des cancers sont imputables aux comportements alimentaires comme ; le surpoids et l'obésité, consommations de viandes rouges et charcuteries, la consommation de sel et d'aliments salés ou sucrés. La nutrition englobe l'alimentation mais aussi l'activité physique. Ces deux sont des facteurs de risque et des facteurs protecteurs en fonction des personnes et de leurs habitudes (96).

- Exposition environnementale : L'exposition à certaines substances chimiques ou radiations peut augmenter le risque de cancer. Par exemple, l'exposition prolongée aux rayons ultraviolets (UV) du soleil peut augmenter le risque de cancer de la peau.

Mais, ainsi que certaines substances chimiques se sont révélées dangereuses à haute concentration due à des expositions professionnelles et considérées comme cancérigènes comme ; l'amiante, le benzène, la benzidine, le cadmium, le nickel, le chlorure de vinyle etc.

- Infections : Certaines infections virales et bactériennes peuvent augmenter le risque de cancer. Or, 4% des cancers en France auraient une origine infectieuse.

Ci-dessous les principaux agents infectieux en cause sont :

- Les sous-types 16 et 18 du papillomavirus humain HPV qui sont responsables de la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus, cancer de la sphère ano-génitale, cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et du larynx.
- Les hépatites virales chroniques B et C qui sont à l'origine d'environ un tiers des cancers du foie

- L'infection de la muqueuse gastrique par la bactérie *Helicobacter pylori* qui est responsable de 80 % en moyenne des cancers de l'estomac.

Autres virus et parasites associées à la survenue de cancer :

- Virus d'Epstein-Barr → lymphome de Burkitt et carcinome indifférencié du naso-pharynx.
- Virus HTLV1 → leucémie à cellules T.
- Virus herpes humain type 8 → sarcome de kaposi.
- Virus de l'immunodéficience humaine → lymphome non hodgkinien.
- Bilharziose → carcinome épidermoïde de la vessie.

- Antécédents médicaux : Certains antécédents médicaux, tels que des antécédents de cancer chez un parent proche ou un traitement antérieur pour un cancer, peuvent augmenter le risque de cancer (99).

Par ailleurs, chaque type de cancer peut avoir ses propres facteurs de risques spécifiques, et que de nombreux cancers sont le résultat d'une combinaison de plusieurs facteurs.

Il est également important de noter qu'avoir un ou plusieurs de ces facteurs de risque ne signifie pas nécessairement de développer un cancer (96). Certains types de cancer surviennent plus souvent dans certaines familles plutôt que dans la population générale, comme le cancer du côlon (122). A noter que la composante familiale du risque de cancer n'est pas nécessairement héréditaire car les membres de la famille partagent des modes de vie et des expositions similaires (123). La proportion d'individus porteurs d'un variant pathogène qui manifestera la maladie est appelée pénétrance. En général, les variants génétiques courants associés à la susceptibilité au cancer ont une pénétrance plus faible que les variants génétiques rares (**figure 10**) (124).

Genetic Architecture of Cancer Risk

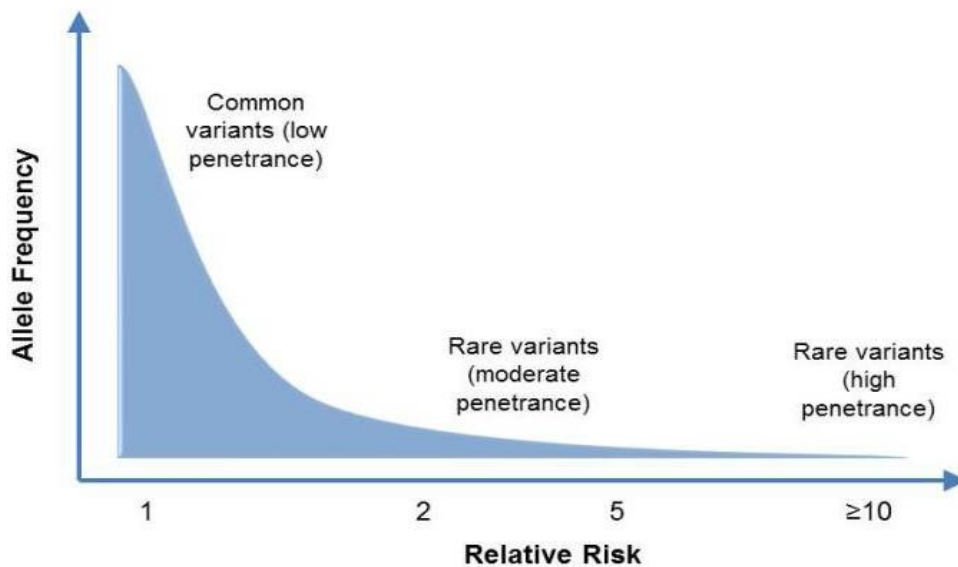


Figure 10 : Architecture génétique du risque de cancer. Les variants génétiques courants comme les SNPs ont un faible risque relatif avec une faible pénétrance. Les variants génétiques rares à haute pénétrance sont associés à un risque relatif plus élevé (124).

3.5. Les étapes du cancer

Les trois étapes principales du développement du cancer sont les suivantes :

1. Initiation ou Transformation cellulaire : Cette étape implique une altération permanente de l'ADN des cellules, causée par des facteurs internes ou externes tels que des mutations génétiques, des produits chimiques, des radiations, des virus ou d'autres agents cancérigènes. Cette altération de l'ADN peut causer une cellule normale à devenir une cellule cancéreuse (97).
2. Promotion ou Amplification de la perte d'homéostasie : Cette étape implique la multiplication et la croissance des cellules cancéreuses déjà présentes. Les cellules cancéreuses se multiplient de manière incontrôlable, formant des amas appelés tumeurs. Les tumeurs peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses) (98).
Due à une exposition prolongée, répétée ou continue à une substance ou un facteur du mode de vie qui entretient et stabilise la lésion initiée en aboutissant à l'expansion clonale de ces cellules.
3. Progression ou Tumorigenèse : Cette étape implique la croissance et la propagation des cellules cancéreuses dans les tissus environnants ou d'autres parties du corps (métastases). Les cellules cancéreuses peuvent également acquérir des caractéristiques qui leur permettent d'éviter le système immunitaire de l'hôte, ce qui rend la tumeur plus difficile à traiter (102).

Il est important de noter que toutes les cellules cancéreuses ne passent pas nécessairement par ces trois étapes de manière linéaire ou dans le même ordre (109). Le développement du cancer est souvent un processus complexe et multifactoriel qui peut varier d'une personne à l'autre.

3.5.1. La Cancérogenèse

3.5.1.1. Initiation ou transformation cellulaire

Le début d'un phénotype malin débute de cette étape qui est due à une perte ou gain de fonction cellulaire, ainsi l'altération d'homéostasie cellulaire et perte du processus apoptotique cellulaire programmée (105). Lors de cette étape, ce sont les modifications génétiques spontanées qui jouent un rôle principal dans cette altération cellulaire. Ces derniers causées par des facteurs de risques comme la susceptibilité individuelle et l'interaction entre le génome humain et l'environnement (103).

Cette altération peut être causée par plusieurs mécanismes :

- Activation ou répression d'un oncogène à cause d'une mutation d'un allèle
- Activation d'un allèle silencieux
- Mutation de deux allèles d'un gène suppresseur de la tumeur
- La cellule perd le processus apoptotique donc devient immortelle vu qu'on perd l'équilibre entre les gènes inducteurs de l'apoptose et les gènes anti apoptiques.

Non seulement, il y a d'autres modifications et altérations qui sont interconnectées et qui pèsent un poids lourd dans l'initiation et la transformation cellulaire tels ;

- L'altération chromosomique ou réarrangement chromosomique ; ce sont des amplifications génétiques tels que translocations ou des délétions qui peuvent se produire où une région spécifique de l'ADN est répliquée en plusieurs copies qui aura comme conséquence la surproduction des protéines codées par cette région altérée.
- L'épigénétique qui est une modification réversible de l'expression des gènes lors de la méthylation de l'ADN qui affectera l'accessibilité des gènes donc modification des protéines qui structurent l'ADN.
- L'inflammation chronique, c'est un environnement favorisant la prolifération cellulaire incontrôlable ainsi la survie de ces cellules mutées.

Or, toutes ces modifications et altérations sont non seulement souvent interconnectés mais peuvent se produire simultanément ou successivement pour avoir comme finalité l'initiation et ensuite la progression du cancer (114).

3.5.1.2. Promotion ou amplification de la perte de l'homéostasie

Dès qu'une cellule acquiert des modifications, le processus de multiplication cellulaire est à son tour affecter donnant des cellules filles identiques avec les mêmes mutations.

Cette étape se caractérise initialement par l'instabilité génomique de la cellule.

L'instabilité génomique due à des défauts dans les mécanismes de réparation de l'ADN ou de dysfonctionnement du cycle cellulaire. Ce dernier est une tendance génomique caractéristique de nombreux cancers où le génome subit des modifications structurelles, réarrangement chromosomique où l'altération du nombre de copies de gènes favorisant l'apparition de nouvelles mutations.

Cela traduit par une perte des facteurs protecteurs, comme les gènes suppresseurs de la tumeur, et une augmentation des oncogènes qui favorise la progression de la mutation ainsi la transmission lors du clonage où la cellule fille va acquérir une deuxième altération qui favorisera des clones cellulaires proliférants, et ainsi de suite.

3.5.2. La tumorigenèse ou la progression tumorale

Une phase très longue de plusieurs années, accumulant plusieurs mutations et altérations épigénétiques des lésions précancéreuses de la cellule initié en une tumeur maligne disséminante dans un ou plusieurs tissus environnant. Cette dissémination est un facteur grave due à toutes les modifications que la cellule a subi initialement (96). Ce développement tumoral est décrit en 4 stades :

- Le premier stade : carcinome in situ où les cellules perdent l'adhérence à la lame basale permettant au phénomène de néoangiogénèse contrôler la suite.
- Le deuxième stade : la néoangiogenese, est un mécanisme qui permet de créer de nouveaux vaisseaux sanguins dans le but de nourrir les tumeurs cancéreuses et d'assurer leur croissance. Or les tumeurs ne peuvent pas atteindre une taille de + de 1 millimètre environ de diamètre sans nécessité un apport sanguin qui se fait par néoangiogenese. La néoangiogenèse augmente la croissance des cellules tumorales à travers des capillaires pré-existant qui sont stimulés par des facteurs de croissance angiogéniques comme le facteur de croissance endothélial vasculaire

(VEGF) et le facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF). Ces facteurs sont secrétés par les cellules cancéreuses qui sont soumises à une hypoxie à cause de leur progression rapide (99).

- Le troisième stade : l'invasité tumorale déclenchant les métastases, caractérisé par la capacité de migration des cellules cancéreuses.
- Le quatrième stade : La néoangiogenèse et l'invasivité tumorale feront toute la gravité du processus tumoral avec la possibilité d'apparition des métastases (105). Le cancer métastasé c'est quand les cellules modifiées métastasées circulent dans le sang pour former une tumeur secondaire (96).

3.6. La prédisposition génétique dans les maladies cancéreuses et les gènes prédisposant au cancer :

L'hérédité aussi appelé antécédent familial, est un facteur reconnaissable pour déterminer la prédisposition génétique du cancer. Le développement de cancer est favorisé par l'altération de certains gènes au sein des cellules qui peut être héréditaire transmis d'une génération à l'autre. Or, une altération génétique peut être hérité de l'un et / ou l'autre des parents. Si c'est le cas, l'anomalie est présente dans toutes les cellules du corps dès la naissance. Cela souligne que l'étape : acquisition d'une mutation génétique dans le processus tumoral est franchie, augmentant le risque de développer un cancer chez cette personne. Il existe quatre principaux indicateurs qu'une mutation génétique héréditaire peut être à l'origine d'une prédisposition au cancer dans la famille (108) :

- Le cancer survient dans la même partie du corps ou dans des parties apparentées du corps chez différentes personnes au sein d'une famille
- Le cancer existe dans plusieurs générations d'une même famille
- Les membres de la famille développent un cancer à un âge plus jeune que la population générale.
- Les personnes au sein d'une famille sont touchées par plusieurs cancers primaires.

Vu que l'hérédité joue un rôle majeur dans la transmission de la mutation, il est primordial de souligner que ce n'est pas une transmission systématique quand elle est héréditaire. Le plus souvent, le parent qui présente une anomalie génétique prédisposant au cancer, a 50 % de probabilité de transmettre cette mutation à son enfant. La transmission est alors une transmission de risque, non du cancer. Lors de l'examen des antécédents familiaux de cancer, il est important de faire la distinction entre les altérations somatiques (ou principalement environnementales) qui sont des modifications acquises après la conception et qui surviennent soit spontanément au cours des processus normaux au niveau de la cellule soit suite à

des facteurs environnementaux, et les altérations germinales (ou principalement héritées) qui sont des altérations de la lignée germinale qui se produisent dans l'ovule ou dans le sperme avant la conception (108).

3.6.1. Les gènes prédisposant au cancer :

Il existe deux types de gènes selon les événements génétiques : si c'est un gain de fonction ou une perte d'un ou de plusieurs gènes. Les chercheurs ont identifié à ce jour plus de 400 gènes dont leurs mutations peuvent induire un risque de développer un cancer. Ces gènes sont répartis en 3 catégories : Les gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes pro-oncogènes et les gènes de réparation.

3.6.1.1. Les oncogènes

Les proto-oncogènes jouent un rôle dans la différenciation et dans la croissance cellulaire normale. C'est l'activation inappropriée de ces proto-oncogènes qui peut induire la cancérogenèse. Quand ce gène est surexprimé, il entraîne une prolifération cellulaire excessive favorisant le développement d'une tumeur. Normalement, les mutations au niveau de ces gènes sont dominantes : une mutation activatrice sur un seul allèle est suffisante pour avoir un gain de fonction (108). Ces gènes sont rarement en cause dans les prédispositions héréditaires aux cancers.

3.6.1.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les anti-oncogènes freinent la prolifération cellulaire donc responsable du contrôle négatif sur la cellule. Une altération de ces gènes induit à une perte de fonction d'où la prolifération devient désordonnée. Les mutations homozygotes au niveau des gènes suppresseurs des tumeurs entraînent une perte de fonction de ces gènes. Notons que les mutations perte de fonction sont beaucoup plus courantes que les mutations gain de fonction dans la prédisposition héréditaire. Il existe deux types de gènes suppresseurs de tumeur : les « Gatekeepers » et les « Caretakers ».

- Les gènes « Gatekeepers » permettent le contrôle/régulation de la prolifération cellulaire. Ils agissent directement pour réguler la prolifération cellulaire et limitent la vitesse de la tumorigenèse. Ces gènes sont responsables de l'induction de la mort cellulaire et de l'arrêt du cycle cellulaire (104,111,112).

- Les gènes « Caretakers » permettent la réparation de l'ADN et la stabilisation du génome ne jouent pas un rôle dans la prolifération cellulaire mais plutôt le maintien de l'intégrité du génome (104,111,112).

Il existe aussi un gène considéré à la fois « Gatekeeper » et « Caretaker », c'est le gène P53 qui est un contributeur majeur dans la progression du cancer vu qu'il est muté dans plus de 50% des tumeurs humaines. Ce gène possède plusieurs rôles dans le cycle cellulaire ; il joue un rôle direct dans la régulation de la croissance cellulaire. Il joue ainsi un rôle secondaire, il envoie un signal aux cellules endommagées de se détruire par apoptose. Or, une mutation au niveau de ce gène conduit à une accumulation rapide de défauts dans d'autres gènes (113).

3.6.1.3. Les gènes de réparation

Quant à eux, quand ils ne sont pas fonctionnels, les mutations sur les autres gènes ne peuvent plus être réparés donc accélèrent le processus tumorigénèse. Bien que les enzymes de réparation de l'ADN ne fonctionnent pas directement pour inhiber la prolifération cellulaire, les extrémités cassées de l'ADN dans les cellules qui ont perdu la capacité de réparer les erreurs accumulent des mutations dans de nombreux gènes y compris ceux qui sont essentiels pour contrôler la croissance et la prolifération cellulaires. Ainsi, des mutations perte de fonction dans les gènes codant les enzymes de réparation de l'ADN favorisent l'inactivation d'autres gènes suppresseurs de tumeur ainsi que l'activation des oncogènes (112).

3.6.2. L'utilité clinique des gènes prédisposant au cancer

3.6.2.1. Diagnostic et Prise en charge des patients

L'identification des gènes de prédisposition au cancer fournit des informations importantes qui peuvent faciliter le diagnostic et la prise en charge du patient. La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être modifiées selon les mutations (115). L'identification d'une mutation dans un gène de prédisposition au cancer fournit également des informations pronostiques importantes. La probabilité de récurrence peut être augmentée chez les porteurs de mutations au niveau des gènes de prédisposition au cancer qui nécessitent une surveillance personnalisée et/ou des interventions qui peuvent réduire le risque (115).

3.6.2.2. *Thérapies ciblées*

Le développement de thérapies ciblées pour le cancer est en forte croissance et les stratégies ciblant les gènes de prédisposition au cancer et leurs voies constitutives ont été parmi les plus innovantes et les plus fructueuses (115). Le but est de trouver la cause sous-jacente du cancer qui sera ciblée par ces thérapies.

3.6.2.3. *Dépistage et prévention*

Un avantage important des tests des gènes de prédisposition au cancer est de fournir des informations sur les risques de cancer pour les proches. Les gènes de prédisposition au cancer ont une capacité à servir comme biomarqueurs des maladies. L'identification d'une mutation au niveau d'un gène de prédisposition au cancer peut fournir une fenêtre d'opportunité pour mettre en œuvre des mesures de surveillance et/ou de réduction des risques qui atténuent ou préviennent le cancer (115). Le type de dépistage est naturellement déterminé par le type de cancer mais implique le plus souvent une imagerie pour détecter une lésion avant qu'elle ne se présente cliniquement (115). La prévention implique généralement l'ablation chirurgicale du tissu à risque et est nécessairement réservée aux organes chez les individus à très haut risque, tels que l'estomac chez les porteurs de mutation *CDH1*, la thyroïde chez les porteurs de mutation *RET* et le sein et les ovaires chez les porteurs de mutation *BRCA1* et le côlon chez les porteurs de mutation *APC* (115,116). Les patients qui ne présentent pas des mutations au niveau des gènes de prédisposition au cancer n'auront plus besoin fréquemment des examens de dépistage coûteux (116).

4. Le score de risque polygénique dans le cancer colorectal

4.1. Le cancer colorectal et la notion d'hérédité

4.1.1. Épidémiologie du cancer colorectal :

4.1.1.1. Épidémiologie descriptive

En 2023, le cancer colorectal était le 3ème cancer de l'homme diagnostiqué en France, et le 2ème chez la femme. Tous sexes confondus, il est au 3ème rang des cancers les plus fréquents (125). Il représente la deuxième cause de mortalité chez les femmes et chez les hommes. Plus de 43 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Environ 35 % des cancers colorectal sont des tumeurs du rectum, tandis que les cancers du côlon représentent 65 % des cancers colorectal (rapport 2/3 pour le colon gauche et 1/3 pour le colon droit) (125). En termes de prévalence, le cancer colorectal est plus fréquent chez les personnes

âgées de plus de 50 ans (125). L'âge médian pour les hommes est de 71 ans et pour les femmes de 72 ans. Il y a environ 10 % des cancers colorectaux qui sont identifiés avant 50 ans. Il est important de souligner que les taux de cancer colorectal ont augmenté chez les jeunes adultes ces dernières années, ce qui a conduit à des recommandations révisées pour commencer le dépistage à un âge plus précoce.

Le taux de survie relative à 5 ans varie en fonction de la classification TNM (qu'on va détailler prochainement) : (127) (Figure 11)

- Stade I : 94 % de survie.
- Stade II : 80 % (après chirurgie) de survie.
- Stade III : 45 à 60 % après chirurgie seule (environ 75 % après chirurgie et chimiothérapie adjuvante)
- Stade IV : 10% de survie.

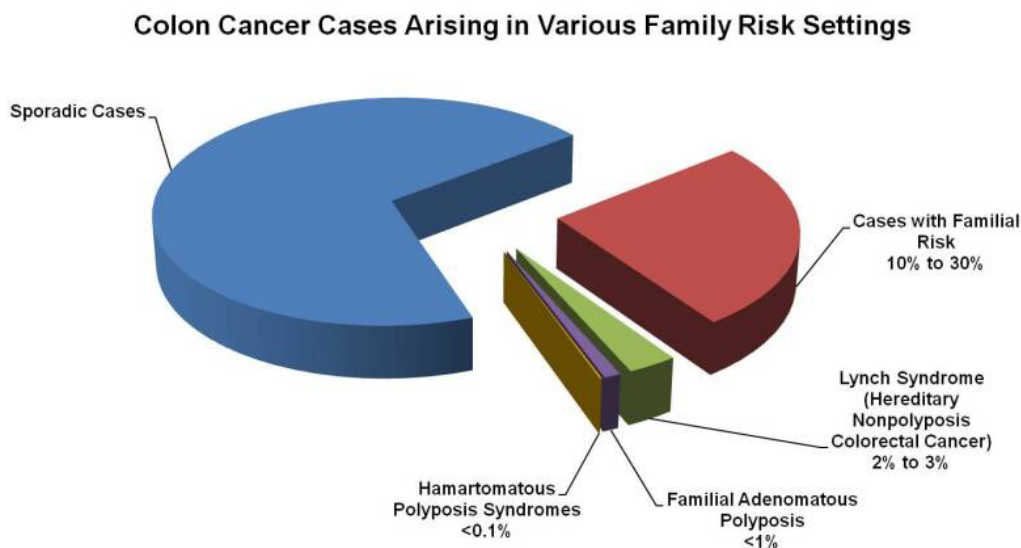


Figure 11 : Les fractions de cas de cancer du côlon qui surviennent dans divers milieux familiaux à risque. Réimprimé de *Gastroentérologie*, Vol. 119, No. 3, Randall W. Burt, *Dépistage du cancer du côlon*, Pages 837-853, Copyright (2000), avec la permission d'Elsevier (118).

4.1.1.2. Épidémiologie analytique

Dans 85 % des cas, le cancer colorectal est d'origine sporadique. Il existe des formes familiales, 10 % sans anomalie génétique identifiée et 5 % seulement avec une anomalie génétique déterminée (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse familiale). De nombreux traits ou habitudes personnels sont considérés

comme des facteurs de risque car ils augmentent les chances de développer polypes ou un cancer colorectal (130). Le principal facteur de risque de cancer colorectal est l'âge supérieur à 50 ans (132). A partir de 50 ans, le risque d'avoir un cancer colorectal entre 50 et 74 ans sans autre facteur de risque que l'âge est de 3,5 % (126). Le développement d'un cancer colorectal avant l'âge de 50 ans est rare sauf dans le cas des cancers colorectaux héréditaires (130). Un autre facteur de risque du cancer colorectal est la présence d'antécédents familiaux ou personnel d'adénome ou de cancer colorectal, surtout si les atteints étaient âgées de moins de 50 ans au moment du diagnostic (130). Les personnes dont les parents de premier degré sont atteints du cancer colorectal ont 2,25 fois plus de risque de développer un cancer (135,136). Pour ces personnes, leur risque absolu de cancer colorectal à 40 ans est presque le même qu'une personne de 50 ans ayant un risque moyen tiré de la population générale (135). Tout individu avec des antécédents familiaux multiples au premier degré a 4,25 fois plus de risque de développer un cancer (129). Les personnes qui présentent ces facteurs héréditaires doivent commencer à faire une surveillance à un âge plus précoce (134). De plus, les antécédents personnels de cancer colorectal ou de maladie inflammatoire de l'intestin comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont également des risques importants pour le développement du cancer colorectal (125,133,134). Bien que les cellules dysplasiques ne soient pas encore malignes, elles ont plus de chances de devenir anaplasique et de se développer en tumeur (130). La consommation d'alcool, le tabagisme, le surpoids, l'obésité, le diabète, la sédentarité, la consommation excessive de viande et de charcuterie augmentent le risque de développer un cancer colorectal (130,133).

4.1.2. L'anatomie du colon et du rectum

Le tube digestif comprend la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin, appelé également le côlon, et le rectum. Le gros intestin est composé de 4 parties : le caecum et le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde (**figure 12** (139,140)). Il possède 3 fonctions principales (140) : Absorber l'eau et les électrolytes, absorber les vitamines, former et propulser les matières fécales vers le rectum pour leur élimination. Le côlon ascendant est responsable de l'absorption de l'eau restante et d'autres nutriments de la matière non digestible en la solidifiant pour former des selles (139). Une absorption importante de l'eau commence au niveau du caecum mais l'intensité de cette absorption diminue progressivement au niveau du rectum (140). Le côlon descendant stocke les matières fécales qui finiront par être vidées dans le rectum. Le côlon sigmoïde se contracte pour augmenter la pression à l'intérieur du côlon, provoquant le déplacement des selles dans le rectum (139). Le rectum

mesure entre 12 et 15 cm et fonctionne principalement comme un réservoir temporaire pour le stockage des matières fécales. Il joue également un rôle essentiel dans le contrôle de la défécation ainsi que dans le maintien de la continence (141).

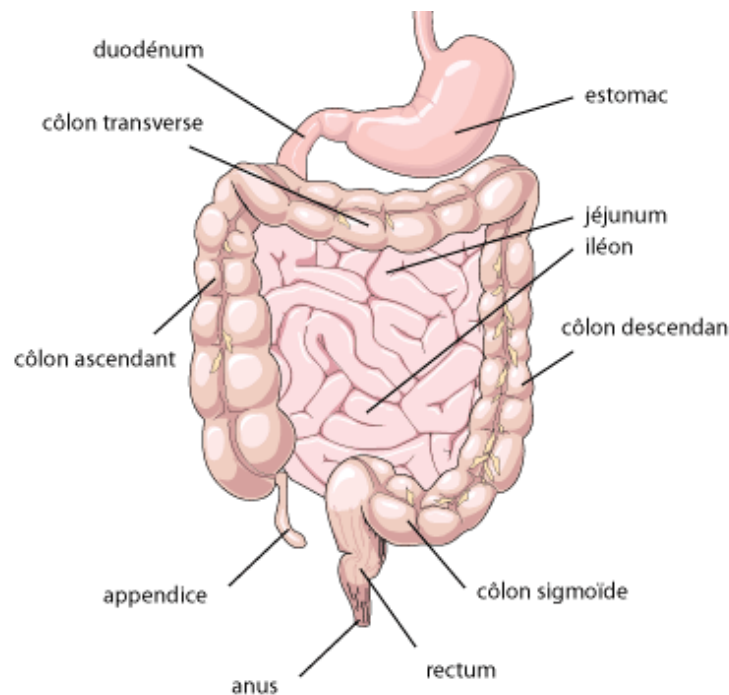


Figure 12 : L'anatomie du gros intestin et du rectum. Cette figure montre les différentes parties du côlon (le caecum et le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde) ainsi que le rectum (140)

4.1.3. Les signes cliniques et biologiques du cancer colorectal

Le patient est souvent asymptomatique. Le cancer colorectal est diagnostiqué lors d'un dépistage individuel par coloscopie pour les patients à risque élevé et très élevé, ou dans le cadre du dépistage de masse en population générale à risque modéré par un test immunologique de recherche de sang dans les selles. Quelques critères permettent de mettre en évidence une anomalie et potentiel signe de cancer colorectal comme l'anémie ferriprive par saignement digestif occulte, souvent c'est le saignement du colon droit. D'autres signes fonctionnels digestifs qu'on peut déceler à la suite de l'interrogatoire ; douleurs abdominales continue, troubles du transit d'apparition récente avec alternance diarrhée/constipation, rectorragies (colon droit) ou méléna (colon droit). Souvent les patients qui ont un cancer colorectal se plaignent d'asthénie, anorexie, amaigrissement, anémie et tachycardie.

4.1.4. Différents types du cancer colorectal

Au cours du développement de l'adénocarcinome colorectal, les cellules épithéliales au niveau gastro-intestinal acquièrent des mutations génétiques et épigénétiques dans des oncogènes spécifiques et / ou dans des gènes suppresseurs de tumeurs, ce qui leur permet de proliférer. L'épithélium normal devient une muqueuse hyperproliférative et donne ensuite naissance à un adénome bénin qui évolue en carcinome et métastase (**figure 13**) (142). De même, plus de 90% des carcinomes colorectaux sont des adénocarcinomes provenant de cellules épithéliales de la muqueuse colorectale (149). D'autres types rares de carcinomes colorectaux comprennent les carcinomes neuroendocriniens, épidermoïdes, adéno-squameux, à cellules fusiformes et indifférenciés (149).

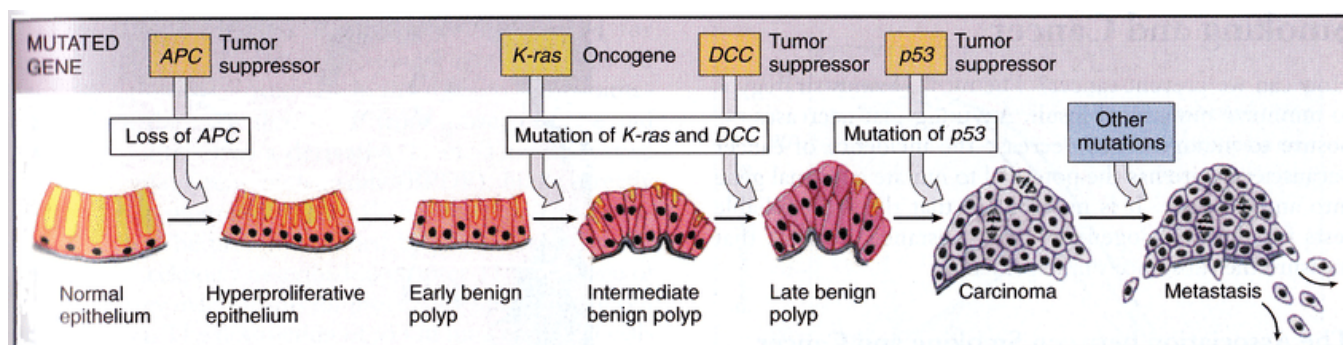


Figure 13 : La progression du cancer colorectal : La cancérogenèse progresse avec les altérations génétiques. Ces altérations comprennent les oncogènes (RAS) et les gènes suppresseurs de tumeurs (en particulier ceux sur les chromosomes 5q, 17p et 18q). Les premiers stades impliquent une perte familiale de l'APC (Adenomatous Polyposis Coli). Des altérations de la méthylation de l'ADN peuvent suivre, puis des mutations K-RAS. La perte de 18q dans le cancer colorectal (DCC) suit, puis la perte de 17p (p53). D'autres altérations peuvent survenir aussi avant d'aboutir au stade de métastase (142)

Plusieurs voies de signalisation moléculaires sont impliquées dans l'apparition du cancer colorectal, comme la voie Wnt / APC / β -caténine, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / AKT / glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β), transforming growth factor- β (TGF) - β / Smad, NF- κ b (142,143).

4.1.4.1. Classification histopathologique

Les cancers colorectaux peuvent être classés selon la profondeur de l'invasion locale (stade T), l'atteinte ganglionnaire (stade N) et la présence de métastases à distance (stade M). Ces étapes sont combinées dans une définition globale qui fournit la base des décisions thérapeutiques (144) (**Tableau 1**)

CLASSIFICATION TNM 8 ^e ÉDITION/AJCC-UICC 2017		STADE TNM
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : envahissement de la muqueuse (adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse)	Stade 0 pTisNoMo
T1	Envahissement de la sous-muqueuse sans la dépasser	
T2	Envahissement de la musculature sans la dépasser	Stade I T1-T2NoMo
T3	Envahissement de la sous-séreuse ± tissu péri-colique	
T4a	Envahissement de la séreuse et donc du péritoine viscéral	Stade II T3T4NoMo
T4b	Envahissement des organes de voisinage	
N1	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques	Stade III Tous T N+ Mo
N1a	1 ganglion métastatique	
N1b	2-3 ganglions métastatiques	
N1c	Dépôts tumoraux « satellites c'est-à-dire nodules tumoraux dans la sous-séreuse (ou tissu péri-colique ou rectale) et en l'absence de ganglion métastatique	
N2	4 ou plus ganglions régionaux métastatiques	
N2a	4 à 6 ganglions métastatiques	Stade IV Métastatique Tous T tous N M+
N2b	Plus de 7 ganglions métastatiques	
M1	Métastases à distance	
M1a	Atteinte d'un seul organe	
M1b	Atteinte péritonéale ou de plusieurs organes	

Tableau 1 : Classification du cancer colorectal selon les stades TNM (144,131)

4.1.4.2. Classification moléculaire

Il existe plusieurs sous types de cancer colorectal basés sur des classifications moléculaires qui diffèrent selon le profil d'expression génique de la tumeur. Une caractéristique majeure du cancer colorectal est l'instabilité génétique qui peut survenir par au moins trois mécanismes différents :

- Le mécanisme le plus courant est caractérisé par une instabilité chromosomique (CIN : chromosomal instability) (84% des cancers colorectaux sporadiques) avec des modifications du nombre et de la structure des chromosomes y compris des délétions, des gains, des translocations et des réarrangements chromosomiques (145).

- Le deuxième mécanisme (13 à 16% des cancers colorectaux sporadiques) présente une instabilité des microsatellites (MSI: microsatellite instability) due à un défaut de réparation des mésappariements d'ADN (MMR) (145).
- Finalement, le phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP : CpG island methylation phenotype) induit une instabilité épigénétique par hyperméthylation du promoteur et entraîne l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur y compris *MLH1* (un gène qui fait partie d'un ensemble de gènes connus sous le nom de gènes *MMR* (mismatch repair)) (145).

Selon la présence des méthylations de l'ADN, des instabilités chromosomiques et des instabilités des microsatellites, différents sous- types moléculaires du cancer colorectal peuvent être identifiés (146,147). Certains de ces sous- types moléculaires figurent dans le Tableau 2 et diffèrent selon leurs caractéristiques génétiques et épigénétiques, l'expression des voies de signalisation et leurs caractéristiques cliniques (146,147,148) (Tableau 2).

Sous types moléculaires	Caractéristiques
CMS1 (sous type immunitaire)	- Tumeurs hypermutées - Faible prévalence de variabilité de nombre de copies qui montrent une instabilité des microsatellites avec un phénotype de méthylation des îlots CpG, une infiltration immune et des mutations dans <i>BRAF</i>.
CMS2 (sous type canonique)	- Tumeurs ayant une instabilité microsatellitaire - Instabilité chromosomique CIN - Forte activation de la voie WNT/MYC, une amplification de l'<i>EGFR</i> et un <i>TP53</i> surexprimé et muté.
CMS3 (sous type métabolique)	- Tumeurs ayant une faible instabilité chromosomique CIN - Près de 30% des tumeurs sont hypermutées - Une prévalence plus élevée de CIMP, avec des activations modérées de la voie WNT / MYC, des mutations au niveau de <i>KRAS</i> et <i>PI3K</i> et une surexpression d'<i>IGBP2</i>
CMS4 (sous type mésenchymateux)	- Tumeurs ayant une instabilité chromosomique, avec une activation du TGF et des voies telles que l'angiogenèse, le remodelage de la matrice et l'inflammation médiée par le complément.

Tableau 2 : Classification moléculaire du cancer colorectal (142,147,148)

Les sous-types moléculaires composés de quatre groupes (CMS1, CMS2, CMS3 et CMS4) ont été présentés comme de puissants outils pour la biologie et le traitement du cancer colorectal (149). Ces classifications basées sur l'analyse génétique peuvent remplacer la stadification TNM dans l'avenir, bien que le bénéfice pour la décision de traitement n'a pas été validé (149). Cette hétérogénéité moléculaire joue un rôle important dans la sélection du traitement dans le cancer colorectal métastatique, avec des tumeurs *KRAS* / *NRAS* (*RAS*) mutées qui sont intrinsèquement résistantes aux anticorps monoclonaux EGFR et des tumeurs MSI uniquement sensibles à l'immunothérapie (148).

13%	35%	11%	20%
CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermethylation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF- β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

Tableau 3 : Classification CMS et corrélation phénotypique (150)

Le groupe CMS-1 (MSI Immune) représente 13 % des cancers colorectaux et caractérisés par des tumeurs avec instabilité des microsatellites (MSI) élevé, une infiltration immune marquée, CIMP élevé et par des tumeurs mutées *BRAF* et la localisation est préférentiellement à droite. Leur pronostic est bon en absence de métastase et mauvais en cas d'évolution métastatique (Tableau 3). Le groupe CMS-2 (Canonical) représente 35 % des cancers localisés plutôt à gauche sans instabilité des microsatellites, marqué par des mutations somatiques fréquentes (SCNA high) avec une surexpression de l'EGFR et activation de la voie WNT/MYC fréquentes. Leur pronostic est intermédiaire. Le groupe CMS-3 (Métabolique) représente 11 % des cancers colorectaux, de type épithélial, caractérisé par des mutations *RAS* fréquentes et peu de mutations somatiques. Elles sont réparties de manière assez homogène entre le colon gauche et colon droit. Leur pronostic est intermédiaire. Le groupe CMS-4 (Mesenchymal) : représente 20 % des cancers colorectaux, elles sont caractérisées par de nombreuses altérations somatiques (SCNA élevé), une

activation du TGF beta et de l'angiogenèse, se situent préférentiellement sur le colon gauche. Leur pronostic est mauvais en situation métastatique (150).

4.1.4.3. Classification des cancers héréditaires

Afin de générer une classification plus précise des cancers héréditaires, deux groupes ont été établis : les formes polyposes et non polyposes (151,152).

La forme non-polypose

Le cancer colorectal héréditaire non-polypose (HNPCC : hereditary nonpolyposis colorectal cancer) est causé par des mutations germinales dans une classe de gènes impliqués dans la réparation des mésappariements (151,153,161). La principale cause de HNPCC est le syndrome de Lynch qui est causé par des mutations héréditaires dans les gènes *MLH2* et *MLH1* (dans 90% des cas), *MLH6*, *PMS1*, *PMS2* (rarement) et *EPCAM* codant des protéines de réparation de l'ADN (151,143,158,154). Le système MMR est nécessaire pour maintenir la stabilité génomique en corrigeant les mésappariements à base unique et les boucles d'insertion-délétion qui se forment pendant la réplication de l'ADN (153,161). La mutation perte de fonction au niveau de ces gènes altère la fonction de réparation de l'ADN (143).

Les formes polyposes

La forme polypose concerne principalement la polypose adénomateuse familiale (FAP : familial adenomatous polyposis) qui se caractérise par la formation de multiples polypes potentiellement malins dans le côlon (151,153,161). Elle résulte de mutations germinales dans le gène *APC* au niveau du chromosome 5q21 qui code un suppresseur de tumeur faisant partie de la voie de signalisation WNT (143,153,158,161). La FAP se caractérise par l'émergence de centaines à milliers de polypes adénomateux à partir de la fin de l'enfance ou du début de l'adolescence (143). Les polypes apparaissent dans tout le côlon, entraînant inévitablement un cancer colorectal si le traitement n'est pas fourni (143). Outre la FAP, les syndromes qui se manifestent par des polypes adénomateux comprennent :

- La FAP atténuée (AFAP : attenuated familial adenomatous polyposis)
- La polypose associée au *MUTYH* (MAP ou *MUTYH*-associated polyposis). La MAP est causée par des mutations bialléliques au niveau du gène *MUTYH* (également appelé *MYH*) (143,161).

- Les polypes hamartomateux qui sont les lésions primaires du syndrome de Peutz- Jeghers (PJS : Peutz-Jeghers Syndrome) et du syndrome de polypose juvénile (JPS : juvenile polyposis syndrome). Les syndromes de polypose hamartomateuse sont un groupe hétérogène de troubles hérités de manière autosomique dominante. Ces polypes proviennent d'une prolifération excessive de cellules sous-épithéliales et peuvent contenir des composants cellulaires de l'une quelconque des trois couches germinales formant les intestins (155,156).
- La polypose hyperplasique (HPP : hyperplastic polyposis) qui est une condition inhabituelle présentant un risque de cancer important et qui doit être distinguée des autres conditions (161).

Tous ces syndromes sont héréditaires et sont transmis selon le mode autosomique dominant à l'exception de la MAP qui est autosomique récessive et l'HPP qui est rarement héréditaire (161).

4.1.5. La vulnérabilité héréditaire du cancer colorectal

Le risque de cancer colorectal est affecté par de nombreux facteurs y compris les facteurs héréditaires qui peuvent être divisés en variants rares à haute pénétrance dans les gènes de prédisposition au cancer et en SNPs qui modifient chacun le risque de façon modérée (157). Les cancers colorectaux sporadiques qui sont dus à des mutations somatiques représentent environ 70% de tous les cancers colorectaux, alors que les cancers colorectaux familiaux héréditaires représentent environ 5 à 7% des cas (151,152). Les personnes atteintes de syndromes de cancer colorectal héréditaire sont à risque de développer un cancer plus tôt avec des atteintes à l'extérieur du colon. L'identification de ces personnes est donc essentielle pour la prévention. De plus, la détection précoce et le traitement des tumeurs malignes sont essentiels afin de réduire la morbidité et la mortalité associées (159). Le cancer colorectal héréditaire sans polypose, également appelé syndrome de Lynch, est la forme la plus courante de cancer colorectal héréditaire (154,159).

4.2. Les gènes et les SNPs impliqués dans le cancer colorectal

Le cancer colorectal présente une architecture hautement polygénique (162). La carcinogenèse dans le cancer colorectal est le résultat d'une accumulation progressive des événements génétiques dans les oncogènes (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*) et dans les gènes suppresseurs de tumeur (*APC*, *TP53*, *SMAD4*, *PTEN*) qui régulent les principales voies de signalisation conduisant à la progression de la tumeur, comme la voie Wnt/ β -caténine, le facteur de croissance (TGF β), le récepteur du facteur de croissance épidermique

(EGFR), la protéine kinase (MAPK) et la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) (148). Comme déjà mentionné, l'instabilité chromosomique (CIN), l'instabilité des microsatellites (MSI) et le phénotype méthylateur de l'îlot CpG (CIMP) sont trois voies différentes impliquées dans le développement des cancers colorectaux (160). Les cancers colorectaux peuvent être divisés en ceux présentant une instabilité microsatellite et qui sont situés principalement dans le côlon droit et fréquemment associés au phénotype méthylateur de l'île CpG (CIMP) et hyper-mutation, et ceux qui sont microsatellites stables mais présentant une instabilité chromosomique également appelés tumeurs non hypermutées (154) (Figure 14)

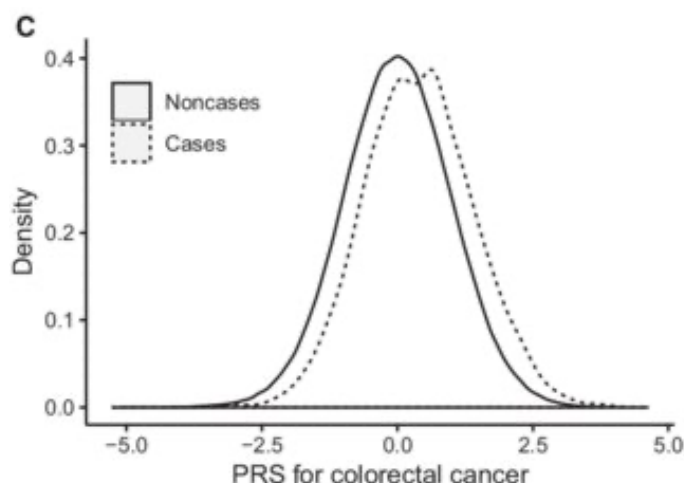


Figure 14 : Répartition du PRS standardisé entre les patients de cas et les patients non patients de cas (117).

La distribution du PRS standardisé a été affichée pour le cancer colorectal. Les patients de cas (ligne solide) ont une valeur PRS plus élevée que les patients non infectés (ligne pointillée) pour ce cancer. Le PRS a été normalisé en soustrayant la moyenne et en la divisant par l'écart-type. Score de risque polygénique PRS $\frac{1}{4}$. (117)

4.2.1. L'instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique est impliquée dans les cancers colorectaux sporadiques et héréditaires. Ces tumeurs sont caractérisées par des anomalies au niveau du caryotype avec des gains et pertes chromosomiques (153). L'instabilité chromosomique est associée à la dérégulation des gènes suppresseurs de tumeurs et des oncogènes tels que *APC*, *KRAS*, *DCC / SMAD4* et *TP53* et souvent une perte allélique 18q (160,163). Elle survient généralement au sein de tumeurs héréditaires mais elle a également été associée à la majorité des cancers colorectaux sporadiques (160).

4.2.2. L'instabilité des microsatellites

L'instabilité des microsatellites est responsable du syndrome de Lynch et des tumeurs sporadiques (144). Les microsatellites sont définis comme des séquences répétées dans tout le génome, le plus souvent des répétitions A (n)/T (n) et CA (n)/TG (n) (164). L'instabilité des microsatellites résultent de mutations héréditaires de la lignée germinale dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN, typiquement *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, et *PMS2* et conduit à une accumulation de mutations nucléotidiques et induit des altérations dans les séquences microsatellites avec perte de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN (160,161,164).

4.2.3. Le phénotype méthylateur CIMP

Le phénotype méthylateur CIMP est souvent défini par une méthylation épigénétique accrue ou excessive de loci génétiques contenant des îlots CpG, généralement situés dans le promoteur et les régions régulatrices en amont des gènes (165). La méthylation des résidus de cytosine dans les îlots CpG est un phénomène courant qui conduit à des altérations de la structure chromosomique et à la suppression de l'expression des gènes (153).

4.2.4. Les SNPs

De nombreux SNP associés au risque de cancer colorectal ont été identifiés et confirmés par les études GWAS (166). Plus de 90 loci indépendants ont été identifiés jusqu'à présent (167). Des loci à proximité des cibles médicamenteuses y compris *CHD1* et *KLF5* sont également identifiés (162).

Certains gènes dans lesquels des SNPs sont identifiés sont probablement associés à un risque élevé de cancer colorectal sporadique car il existe une connaissance approfondie du fonctionnement des produits géniques dans la cancérogenèse. Par exemple, certains gènes associés au cancer colorectal sont impliqués dans la signalisation Wnt et la signalisation TGF β , la réplication de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire (165). D'autres gènes peuvent mettre en évidence des voies qui n'étaient pas auparavant considérées comme contribuant au cancer colorectal sporadique (165).

Deux SNPs, rs6983267 sur le chromosome 8 en position 8q24.21 et rs1957636 sur le chromosome 14 en position 14q22.2, étaient significativement associés à la survie cancer colorectal, fournissant des preuves que certains variants génétiques identifiés dans le cancer colorectal peuvent également être liés à la survie à ce cancer (168). Le génotype GG de rs6983267 et le génotype CC de rs1957636 étaient significativement associés à des résultats de survie plus faibles (168). L'allèle G de rs6983267 confère un risque accru au cancer colorectal par le mécanisme de signalisation Wnt en perturbant un élément amplificateur et en interagissant avec le promoteur de l'oncogène *MYC* qui est surexprimé dans de nombreuses tumeurs y compris le cancer colorectal. Le SNP rs6983267 qui est associé à un risque accru d'adénomes colorectaux pourrait également être associé à un risque accru de récurrence du cancer colorectal (168). Ainsi, il est possible que les SNPs dans *MYC* impliqués dans le risque de cancer colorectal puissent également être liés à la sévérité et au pronostic du cancer colorectal (168). Le SNP rs1957636 a été rapporté comme associé à un risque accru d'adénome colorectal, ce qui suggère que ce SNP pourrait jouer un rôle dans l'initiation du cancer colorectal (168).

Plusieurs autres études ont examiné la relation entre les variants identifiés dans les études GWAS et la survie du cancer colorectal. L'allèle mineur dans rs4939827 (*SMAD7*) était associé à une réduction de la survie globale et la survie spécifique au cancer colorectal (168). Cinq autres SNPs (rs961253, rs355527, rs4464148, rs6983267 et rs10505477) ont été associés à la survie des patients atteints d'une maladie de stade III (168). L'évaluation de 20 SNPs identifiés dans les GWAS chez 7635 cas a permis d'affirmer que les patients homozygotes pour l'allèle mineur (génotype AA) de rs9929218 avaient un taux de survie global plus faible dans le cancer colorectal (168).

Le loci en position 8q24 est associé au cancer colorectal. De même, un certain nombre de loci qui se situent à l'intérieur ou à proximité d'un gène sont associés au cancer colorectal comme 18q21: *SMAD7*; 15q13.3: *CRAC1*, 8q23.3: *EIF3H*; 14q22.2: *BMP4*; 16q22.1: *CDH1*; et 19q13.1: *RHPN2* (175). *SMAD7* est connu pour agir comme un antagoniste intracellulaire de la signalisation TGF et la perturbation de son expression affecte la progression du cancer colorectal (169). *EIF3H* régule la croissance et la viabilité des cellules (169). *CRAC1* est lié au syndrome de polyposse mixte héréditaire et au cancer colorectal chez les juifs ashkénazes (169).

4.2.4.1. Le rôle des SNPs comme marqueur prédictif

Les SNPs peuvent être des marqueurs prédictifs dans la thérapie du cancer colorectal en raison de leur rôle dans les voies génétiques impliquées dans le métabolisme, le transport cellulaire et les mécanismes d'action des agents de chimiothérapie. Ils peuvent ainsi influencer la réponse au traitement. Dans le traitement du cancer colorectal, la chimiothérapie adjuvante standard est le 5- FU ou la capécitabine en monothérapie ou une association de 5-FU ou de capécitabine avec l'oxaliplatine. Plusieurs études pharmacogénétiques ont été menées concernant la réponse au traitement par l'oxaliplatine et le 5-FU. Les polymorphismes p.Lys751Gln dans *ERCC2* et p.Arg399Gln dans *XRCC1* ont montré une réponse plus négative et une survie plus courte suite à la chimiothérapie. De son côté, le polymorphisme p.Arg399Gln dans *XRCC1* était significativement associé à la réponse à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine (une absence de réponse est définie quand la maladie est stable ou en progression). Le taux de réponse tumorale était significativement plus faible chez les patients porteurs des génotypes Arg/Gln ou Gln/Gln. Dans les études cliniques réalisées avec des protocoles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine/5- FU sur des cancers colorectaux avancés, les polymorphismes p.Ile105Val dans *GSTP1*, c.-535G>T dans *MGMT*, c.677C>T dans *MTHFR* et c.1298A>C dans *MTHFR* ont montré un temps de progression plus long ou une survie plus longue. Les patients atteints de cancer colorectal traités par chimiothérapie adjuvante à la fluoropyrimidine avec ou sans oxaliplatine et qui sont porteurs du génotype *MTHFR* c.1298A>C avaient une moins bonne survie. Une autre étude a montré que les patients atteints de cancer colorectal qui étaient porteurs homozygotes d'un variant dans *GSTM1* avaient une survie significativement plus faible après un traitement par oxaliplatine que ceux non traités par oxaliplatine. Le *GSTM1* peut donc être un marqueur prédictif du traitement par oxaliplatine. Dans une autre étude, les patients traités par chimiothérapie à base de 5-FU et porteurs du génotype A/A du rs9344 dans *CCND1* présentaient une réduction significative du temps de récurrence tumorale. Le SNP rs9344 dans *CCND1* peut donc être un biomarqueur prédictif et/ou de pronostic chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II/III. En ce qui concerne les variants génétiques dans la voie Wnt/ β -caténine, l'allèle mineur du rs2010851 dans *WNT5B* était significativement associé à un délai de récurrence tumorale plus court chez les patients de stade II à haut risque (170).

Un autre facteur en plus de la réponse au traitement est l'évaluation de l'effet des SNPs sur la toxicité de la chimiothérapie. Les schémas de chimiothérapie utilisés dans différents cancers produisent des effets indésirables similaires. En plus d'être un facteur prédictif de l'efficacité du traitement, les SNPs sont également des facteurs prédictifs de l'incidence des effets indésirables. Le polymorphisme c.677C>T dans *MTHFR* est protecteur contre la toxicité chez les patients atteints de cancer colorectal de stades B2 et C

recevant une chimiothérapie adjuvante avec 5-FU. Une association a été découverte concernant les polymorphismes des canaux sodiques voltage- dépendants dans le développement de la neurotoxicité périphérique induite par l'oxaliplatine chez les patients atteints de cancer colorectal. Les rs2302237 (*SCN4A*) - et rs1263292 (*SCN10A*) - sont significativement associés à une incidence accrue de neuropathie périphérique aiguë induite par l'oxaliplatine. Le rs2302237 (*SCN4A*) est également un facteur prédictif de la sévérité clinique de la neuropathie périphérique aiguë induite par l'oxaliplatine et de la survenue d'une neuropathie périphérique cumulative/chronique induite par l'oxaliplatine. Une autre étude a montré que les rs2230641 C/C dans *CCNH* et le rs3114018 A/A dans *ABCG2* sont associés à un risque plus élevé de neuropathie périphérique sévère induite par l'oxaliplatine chez les patients de stade II (170).

4.2.4.2. Le rôle des SNPs comme marqueur pronostique

La métastase est un processus en plusieurs étapes avec de nombreux gènes régulant l'évasion de la tumeur colorectale primaire, l'intravasation dans les systèmes lymphatique ou vasculaire, la survie dans la circulation, l'évitement des mécanismes de défense de l'hôte, l'arrêt à un nouveau site, l'extravasation dans le tissu et la croissance au nouveau site (170). Parmi les gènes impliqués figurent *SDF-1 α* localisé sur le chromosome 10, *MMP* et *TIMP* (métalloprotéinases matricielles et inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases matricielles) en particulier *MMP-7* localisée sur le chromosome 11, *MMP-9* localisé sur le chromosome 16, et *TIMP-2* localisé sur le chromosome 17, *RAD18* localisé sur le chromosome 3 et *MACC1* (métastase associée au cancer colorectal 1) localisé sur le chromosome 7. L'axe SDF-1 α / CXCR4 est impliqué dans de nombreux domaines de l'immunologie et du développement humain y compris la vascularisation, l'hématopoïèse et l'embryogenèse. Cet axe favorise la métastase dans de nombreux cancers. Le α SDF-1 est produit et libéré des tissus tels que le foie ou les poumons et déclenche la migration des cellules tumorales exprimant le récepteur CXCR4 favorisant ainsi l'invasion, la prolifération et la survie tumorale. Les conditions de microenvironnement telles que l'hypoxie induisent l'expression de *CXCR4* qui sensibilise davantage les cellules tumorales aux signaux tels que CXCL12 et favorise la métastase tumorale. Tous ces facteurs montrent une forte corrélation entre l'expression du gène *SDF-1 α /CXCR4* et un pronostic plus défavorable. Les SNPs du gène *SDF-1 α* ont également été étudiés en tant que facteur favorisant le développement du cancer. Selon les études concernant la fréquence de six SNPs du gène *SDF-1 α* chez des patients atteints d'un cancer du côlon T3 avec et sans métastases ganglionnaires, la fréquence du génotype GA/AA de c.801G>A (c.12197G>A, rs1801157) était significativement plus élevée chez les patients avec métastase ganglionnaire que chez ceux sans métastases. Sur la base de ces résultats, une nouvelle stratégie thérapeutique pourrait être l'inhibition de la voie SDF-1 α / CXCR4 (170).

MACC1 est un régulateur de la voie de signalisation HGF/Met et joue un rôle clé dans la régulation de nombreux processus biologiques, notamment la prolifération cellulaire, les métastases cellulaires, le caractère invasif des cellules et l'angiogenèse. En outre, l'activation de la voie de signalisation HGF/Met augmente l'invasivité, la tumorigenèse et également de la chimiorésistance (170). *MACC1* favorise la carcinogenèse du cancer colorectal et est associé à la transition de l'adénome au carcinome et à la croissance invasive du cancer colorectal précoce. Ainsi, *MACC1* représente un indicateur pronostique précoce des métastases du cancer du côlon indépendant de l'âge, du sexe, de l'infiltration tumorale, du statut ganglionnaire et de l'invasion des vaisseaux lymphatiques. Plusieurs SNPs associés au cancer colorectal ont été identifiés dans le gène *MACC1* (170).

4.3. L'intérêt du score de risque polygénique dans le dépistage du cancer colorectal

Des modèles ont été développés et évalués pour la prédiction du risque de cancer colorectal en utilisant des variants de susceptibilité génétique identifiés par les études GWAS. Ces variants n'expliquent à ce jour qu'environ 10% de la fraction héréditaire du risque de cancer colorectal (137). Cela suggère qu'une amélioration de la prédiction pourrait être obtenue en utilisant une approche à l'échelle du génome qui comprend de nombreux autres SNPs (137,171). En calculant le PRS par l'approche LDpred, il est possible d'identifier 30% d'individus sans antécédents familiaux mais ayant un risque similaire à ceux ayant une histoire familiale de cancer colorectal. Notons que parmi ces 30%, seulement 10,5% avaient une histoire familiale de cancer colorectal ce qui montre que le PRS calculé selon l'approche LDpred peut identifier une fraction plus large de personnes à haut risque que l'histoire familiale seule. Certaines lignes directrices recommandent que les personnes ayant un parent de premier degré atteint de commencer le dépistage par coloscopie à un âge plus jeune (137).

Le cancer colorectal figure parmi les cancers les plus évitables parce que son dépistage est efficace à la fois pour la détection précoce des cancers traitables et pour réduire le risque de cancer en éliminant les lésions précancéreuses (137). La coloscopie est un outil de dépistage très efficace du cancer colorectal mais elle est coûteuse et peut être associée à une morbidité importante. Par conséquent, le dépistage est surtout basé sur le test sanguin occulte fécal (FOBT : Fecal Occult Blood Test) malgré sa faible sensibilité (172). Ce dernier est petit à petit remplacé par le test immunochimique fécal (FIT : Fecal Immunochemical Test) qui est reconnu comme étant meilleur et est généralement plus acceptable (172).

Les lignes directrices pour initier le dépistage du cancer colorectal reposent actuellement principalement sur deux facteurs de risque : l'âge et les antécédents familiaux de cancer colorectal. L'utilisation de ces critères entraîne un sous-dépistage ou un surdiagnostic car plus de 80% de tous les cas de cancer colorectal surviennent chez des personnes sans antécédents familiaux positifs chez des parents du premier degré. Il est donc important d'améliorer la prédiction des risques pour éclairer le dépistage et d'autres stratégies de prévention (137). Ainsi, l'identification des personnes à haut risque de cancer colorectal améliore la stratégie de dépistage en commençant le dépistage plus tôt et en effectuant un dépistage plus intensif. Elle améliore également la prévention en réduisant les facteurs de risques y compris les recommandations diététiques, la perte de poids et l'activité physique (137,166,173). Il est tout aussi urgent d'identifier les personnes à faible risque pour éviter un dépistage inutile et pour commencer le dépistage plus tard ou avoir des intervalles de dépistage plus longs (137,166,173). Ceci montre l'importance du PRS qui est capable d'identifier les individus présentant un risque de cancer colorectal plus faible ou plus élevé que le risque de la population générale et donc qui permet d'adapter le dépistage au risque individuel (157,173). Les personnes plus jeunes sont actuellement exclues du dépistage bien qu'elles puissent présenter un risque accru du cancer colorectal. Le dépistage personnalisé est donc nécessaire car il offre la possibilité de détecter les cancers chez les personnes à risque et qui sont plus jeunes (172,173). Notons que malgré l'utilisation importante des informations obtenues par les antécédents familiaux pour estimer le risque de cancer colorectal, les études ont montré que ce cancer est souvent largement sous-déclaré chez les antécédents et qu'il existe une inexactitude dans la déclaration des cancer colorectaux (171,172). Ainsi, dans le cas du dépistage du cancer colorectal, l'hérédité polygénique fournira également une meilleure information du risque de ce cancer que l'histoire familiale seule (166). Les personnes ayant un faible risque seront identifiées et elles pourront alors bénéficier ou non d'un dépistage tardif avec un intervalle de temps de dépistage plus prolongé (166). Pour les personnes qui sont le plus à risque de développer un cancer colorectal, un intervalle de dépistage plus court que les 5 ans sera recommandé (166). Le PRS peut alors avoir un impact sur les directives cliniques pour le dépistage préventif. La différence de l'âge recommandé pour commencer le dépistage du cancer colorectal chez les personnes dans les 1% (et 10%) des percentiles les plus élevés comparés aux personnes dans les percentiles les plus bas est de 18 ans (et 10 ans) chez les hommes et 24 ans (et 12 ans) chez les femmes (162). De même, le dépistage basé sur la FIT en association avec le PRS se traduirait alors par une meilleure détection ce qui va influencer les taux de détection (172).

4.4. L'intérêt du score de risque polygénique dans la réduction du risque du cancer colorectal

Comme le cancer colorectal a une composante héréditaire importante et est de nature polygénique avec probablement des milliers de variants génétiques contribuant à son développement, l'utilisation de données génomiques peut être utile dans la prévention primaire et secondaire (137). Les personnes ayant un PRS élevé présentent un risque global supérieur à la médiane. Ce risque est observé même lorsque les personnes ayant un PRS élevé avaient également des scores de facteurs de risques modifiables faibles comme les facteurs de risques liés au mode de vie (174). Ceci montre que le PRS peut être utile pour motiver des efforts de prévention ciblés chez les personnes à haut risque avant qu'elles n'accumulent plusieurs facteurs de risque qui sont modifiables (174,175)

Selon les études, le PRS situé dans les percentiles les plus élevés est plus fortement associé à un cancer colorectal à début précoce que celui à début tardif. Il est donc capable d'identifier avec succès les patients à risque élevé de cancer colorectal précoce, même s'il s'agit des patients sans antécédents familiaux (176). Étant donné que l'incidence du cancer colorectal précoce augmente et est souvent diagnostiquée à des stades plus avancés, le PRS permet l'identification du risque de cancer colorectal chez les personnes de moins de 50 ans, ce qui pourrait améliorer le dépistage du cancer surtout avec la combinaison du PRS avec des facteurs de risque liés au mode de vie et à l'environnement (176). Par exemple, dans un modèle de risque incorporant les SNPs associés au cancer colorectal avec la présence d'une maladie inflammatoire intestinale, un homme de 60 ans dans le 90^{ème} percentile de risque avec une maladie inflammatoire de l'intestin peut avoir un risque à 10 ans allant de 1 à 11%. Selon le mode de vie, il est possible qu'un individu dans le 90^{ème} percentile ait un risque inférieur à la moyenne alors qu'un individu dans le 10^{ème} percentile ait un risque plus élevé que la moyenne (175). Un mode de vie sain peut donc diminuer l'effet du PRS chez les personnes à haut et à faible risque (167,175). Les différents SNPs utilisés dans le calcul du PRS dans le cancer colorectal et leurs poids sont disponibles dans l'annexe 1.

4.5. L'association du score de risque polygénique avec les polypes adénomateux

Le PRS était significativement plus élevé chez les patients qui avaient des polypes adénomateux à la coloscopie par rapport à ceux qui n'en avaient pas. Un score plus élevé est associé à un diagnostic précoce de polypes adénomateux. Notons que cette association est indépendante de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et des antécédents familiaux. Plus précisément, en cas de polypes adénomateux localisés dans le caecum et le côlon ascendant, le PRS était significativement plus élevé que chez les patients sans

polypes adénomateux à la coloscopie (171). Ainsi, un PRS plus élevé augmente la sensibilité à l'initiation de tout polype. La moyenne du PRS est similaire pour les sujets avec différentes tailles de polypes adénomateux ($<0,5$ et $\geq 0,5$ cm). De même, la moyenne du PRS était similaire pour les sujets avec différents nombres de polypes adénomateux (un ou plusieurs polypes adénomateux) et elle était également similaire pour les polypes adénomateux à différents endroits (côlon ascendant, transverse, descendant, sigmoïde ou au niveau du rectum) (171). Ce PRS, associé avec l'apparition des polypes adénomateux du côlon, pourrait être combiné avec des facteurs de risque connus de cancer colorectal pour soutenir la prise de décision clinique pour une approche individualisée de dépistage du cancer colorectal (171). Notons que les recommandations les plus récentes ont allongé l'intervalle de suivi de la coloscopie de 5 à 10 ans à 7 à 10 ans chez les patients présentant un à deux petits adénomes de taille inférieure à 10 mm. L'association du PRS avec les polypes adénomateux soutient le maintien d'intervalles de surveillance plus conservateurs chez les patients présentant des lésions non avancées (171).

5. Rôle du Pharmacien au comptoir dans le dépistage du cancer colorectal

5.1. Dépistage du cancer colorectal en France

En France, le dépistage organisé du cancer colorectal se déroule en plusieurs étapes. Dans un premier temps, la structure départementale de dépistage envoie un courrier d'invitation aux personnes ciblées, hommes et femmes confondus en double âge se situe entre 50 et 74 ans asymptomatiques ou sans symptômes (37). Les patients doivent se rendre chez leur pharmacien d'officine avec leur invitation afin de récupérer le kit de dépistage à réaliser à domicile. Afin d'améliorer le recours au dépistage organisé du cancer colorectal et atteindre la cible d'un taux de dépistage de 65 % recommandé au niveau européen, le circuit a été étendu aux pharmaciens d'officine (54).

Une fois complété, celui-ci est envoyé par le patient au centre de lecture à l'aide d'une enveloppe préaffranchie fournie avec le test (38).

Le centre de lecture mène l'analyse puis envoie le résultat au patient, à son médecin et à la structure de dépistage (38).

Si le test est négatif (96 % des cas), la personne sera invitée à renouveler le test deux ans après (39).

Si le test est positif (4% des cas), le médecin généraliste prescrira une coloscopie réalisée par un gastro-entérologue (39).

5.2. Qui dépister ?

Les patients concernés sont les personnes entre 50 et 74 ans sans facteurs de risque particulier, sans symptômes, sans antécédents personnels et/ou familial et sans contre-indication (55).

Il existe certaines personnes qui n'entrent pas dans le cadre de ce dépistage :

- Personnes avant 50 ans.
- Personnes après 74 ans.
- Personne ayant réalisé un test de recherche de sang occulte dans les selles < 24 mois.
- Personne ayant réalisé une coloscopie < 5 ans.
- Personne nécessitant une exploration coloscopique à la suite de signes cliniques graves : rectorragies, melaena, douleurs abdominales inexpliquées d'apparition récente, troubles du transit récente (diarrhée, constipation inhabituelle), anémie ferriprive, amaigrissement récent inexpliqué.
- Personnes à risque élevé de cancer colorectal nécessitant un suivi spécifique ; antécédents personnels d'adénomes ou de cancer colorectal, antécédents familiaux des parents du premier degré d'adénomes ou de cancer colorectal, antécédents personnels de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, antécédents familiaux de polypose adénomateuse familiale ou de syndrome de Lynch ou autre.

Il existe un auto-questionnaire d'évaluation du niveau de risque de développer un cancer colorectal que le patient doit transmettre au pharmacien pour identifier si la personne est éligible à la délivrance ou pas du kit de dépistage du cancer colorectal (Annexe 4). Le pharmacien vérifie et personne n'est éligible à ce dépistage à l'aide de ce questionnaire ; si inéligible le pharmacien oriente le patient vers son médecin généraliste, sinon si éligible le pharmacien informe de l'intérêt des limites de ce dépistage ainsi que la conduite à tenir en cas le résultat est positif (53).

5.3. Le circuit de dépistage :

La Haute Autorité de Santé a mis en place avec le centre régional de coordination des dépistages des cancers un circuit de dépistage pour orienter les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine et les informer des nouvelles recommandations (Annexe 3).

5.4. Les freins à la participation au dépistage

Les patients n'ont pas les connaissances suffisantes pour se rendre compte de l'importance d'une nouvelle recommandation et d'un dépistage pour la santé. À la suite de plusieurs études et questionnaires à des médecins, des pharmaciens et aux patients participants, quelques hypothèses ont été évoqués pour expliquer la non-participation à ces campagnes de dépistage ;

- Des attitudes négatives envers le dépistage (39).
- Le manque de confiance envers le système de soins (40,41).
- L'embarras, l'inconfort et le déplaisir accompagnant les procédures des tests (42,43).
- Le manque de temps (44).
- Le fait de le faire soit même (45).
- Le manque de recommandation de la part du médecin généraliste et du pharmacien d'officine.

Ce manque de recommandation des professionnels de santé représente l'un des freins le plus important pour la prise en charge et la participation à la campagne de dépistage (47). En effet plusieurs études ont montré que les médecins généralistes exercent une grande influence sur l'adhésion au dépistage du cancer colorectal. Ces hypothèses et réponses soulignent bien l'importance du professionnel de santé dans la communication de l'information, de bien répondre à tous les questionnements des patients, et toujours suivre pour une meilleure prise en charge (48).

5.5. La remise du kit de dépistage colorectal en officine

Le pharmacien qui délivre le test est formé pour communiquer une information générale sur le dépistage du cancer colorectal et sur l'importance de réaliser un test tous les 2 ans (55).

Il est très important que le pharmacien souligne l'importance du dépistage dès 50 ans tous les 2 ans, que c'est 1 seul prélèvement, pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie sans avance de frais, simple, rapide et indolore.

La remise du kit est conditionnée par la réalisation d'une formation. L'information et la formation sont organisés par les CRCDC (Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers) (53).

Depuis le 1^{er} janvier 2024, de nouvelles modalités de facturation pour la remise du kit. Le pharmacien d'officine est rémunéré de 3 euros TTC par kit (54). Le pharmacien doit renseigner dans la facture : son numéro d'identification dans la zone prescripteur, son numéro d'identification dans la zone exécutant, et

la date de remise du kit comme date d'exécution (54). Et en complément, lorsque le patient aura réalisé le test, le pharmacien bénéficie d'une rémunération supplémentaire de 2 euros TTC (54)

5.6. Les consignes à donner aux patients pour la réalisation du test par le pharmacien d'officine :

Pour éviter les faux négatifs et s'assurer que le patient le fait correctement, voici quelques conseils de réalisation du test à donner lors de la dispensation par le pharmacien d'officine :

- Vérifier la date de péremption sur le quitte ou sur le tube.
- Renseigner correctement la fiche identification : date de prélèvement et numéro de téléphone
- Coller la grande étiquette présence sur la lettre d'invitation sur l'emplacement dédié de la fiche d'identification, sinon compléter la partie identification
- Compléter et placer correctement l'étiquette autocollante sur le tube de prélèvement présente sur l'invitation ou sur la fiche d'identification
- Renseigner le nom du médecin désigné par le patient
- Respecter les modalités de prélèvement du mode d'emploi
- Réaliser le test à domicile dans les meilleurs délais
- Ne pas réaliser le test d'une autre personne
- Vérifier que la fiche d'identification et le tube se trouve dans l'enveloppe de retour

Respecter le délai d'envoi du prélèvement de 24 heures : Ne jamais poster le samedi ni la veille d'un jour férié.

5.7. Les conseils hygiéno-diététiques et micronutrition :

L'alimentation occupe une place primordiale dans la prévention du cancer colorectal (56). L'alimentation présente vraisemblablement une place prépondérante, il est estimé qu'elle pourrait expliquer jusqu'à 80 % des différences d'incidence observées entre les pays (47). On estime que 70% des cancers colorectaux pourraient être prévenu par une intervention nutritionniste. C'est très important alors de sensibiliser le patient à aller consulter un nutritionniste ou diététicienne selon le cas (57).

Plusieurs études confirment que la désorganisation du rythme des repas a été associée à une augmentation de risque de cancer colorectal (58). Ces effets pourraient s'expliquer par un flux d'acides biliaires primaire à chaque initiation du processus de digestion ou par l'intervention de l'insuline produite à chaque pic glycémique (58,59)

Il convient cependant d'être attentif à l'impact du mode de préparation, en particulier la salaison et la cuisson, afin de limiter le risque de développement du cancer colorectal (63).

Pour savoir quoi dire au comptoir aux patients concernées, faut connaître le classement des aliments qui possèdent des effets protecteurs et aliments qui possèdent des effets carcinogène.

5.8. Les aliments avec une forte corrélation entre la consommation de ces derniers et le risque de cancer colorectal

Selon les études de l'EPIC (European Prospective Investigation into and Nutrition), qui a prouvé une forte corrélation entre la consommation de viandes rouges, les charcuteries, les saucisses et le risque du cancer colorectal. Le risque est plus élevé d'un tiers chez les sujets qui en consomment régulièrement par rapport à ceux qui en consomment moins (60). Cet effet nocif est dû à la forte teneur en graisse saturées et en fer qui oxyde les lipides de notre régime alimentaire, formant des composés toxiques qui attaquent les cellules épithéliales du colon et favorisent la carcinogénèse (61).

D'autres types d'aliments, comme les sucreries, farine blanche et les gâteaux incriminant l'hyperinsulinisme, sont de nature à favoriser les facteurs d'inflammation (79).

Des études épidémiologiques récentes montrant une association positive entre le cancer colorectal et la consommation d'alcool (80,81).

5.9. Les aliments avec un effet protecteur contre la carcinogénèse

Il existe un effet protecteur de la consommation du foie sur le risque de cancer. Cet aliment de moins en moins présents dans nos assiettes est riche en protéines, en minéraux essentiels tels que le sélénium, le phosphore, le potassium, le magnésium, le calcium et le fer et en vitamines A et D. Le foie est aussi pauvre en lipides. Il contient moins de 10 % de matière grasse (62).

Concernant la viande blanche, une association nulle entre le cancer colorectal et la consommation de la viande blanche (64).

La consommation régulière de poisson permet d'apporter à l'organisme des acides gras ; oméga-3 qui ont des propriétés anti-inflammatoires et anticancéreux, ce qui potentialise l'effet protecteur des poissons contre le cancer colorectal (64). Sans compter que le poisson est une des rares sources alimentaires de vitamine D. Selon l'étude européenne EPIC, des niveaux sanguins élevés de vitamine D sont associés à une réduction de 40 % du risque de cancer colorectal (71).

Par autre, les résultats de plusieurs études soulignent que les légumes et les fruits confèrent une protection contre le cancer colorectal (66). Dans une étude belge, le rôle protecteur des légumes verts cru est un peu plus net que celui des légumes verts cuits (65). Les fruits et les légumes constituent l'une des principales sources de fibres, vitamines, minéraux et autres composants biologiquement actifs (67). Leur effet protecteur pourrait s'expliquer par l'augmentation de la masse et de la viscosité du contenu colique, entraînant d'une part une diminution de la concentration des substances cancérigènes présentes dans la lumière colique et leur diffusion vers la paroi, et d'autre part une réduction du temps de transit entraînant une réduction du temps de production de métabolites cancérigènes (68,69).

Les fruits secs et oléagineux sont un excellent moyen de satisfaire les besoins nutritionnels, particulièrement en oméga 3 et magnésium (70). Consommer régulièrement des fruits à coques, comme les amandes ou les noix, baisse de 57% le risque de ce cancer grâce à leur teneur en antioxydants et fibres (71).

Un effet indéniable pour le calcium qui ralentit la croissance des cellules cancéreuses et la croissance de vaisseaux sanguins dans les tumeurs colorectales (73,74).

Le thé est aussi connu être allié contre le cancer colorectal. Le thé contient des polyphénols et d'autres substances antioxydantes telles l'epigallocatechine gallate, qui pourraient inhiber le développement d'un cancer et bloquer les lésions de l'ADN (75).

Parallèlement, le café est considéré comme une arme naturelle contre le cancer colorectal (76). Cette protection apportée par le café est liée aux propriétés anti-carcinogènes des diterpènes et antioxydants dans le café qui induisent l'excrétion d'acides biliaires et de stérols neutres dans le colon, stimulant la motilité colique et d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses du colon (77).

Notons également une association positive entre la consommation des produits issus de céréales raffinés, graines entières et le risque de cancer colorectal.

Il est important de promouvoir une alimentation équilibrée, riche en poissons, légumes, fruits et fibres sans excès de viandes rouges et d'éviter les charcuteries, les saucisses et l'alcool.

Conclusion

Le Cancer colorectal, est une maladie polygénique causés par l'effet cumulatif de plusieurs SNPs. Le PRS a donc démontré un rôle indéniable dans la prédiction du risque du cancer colorectal, en identifiant les individus présentant un risque plus faible ou plus élevé que le cancer de la population générale. Selon la population identifiées, les démarches qui suivent sont adaptés grâce aux PRS. Les patients à haut risque pourront bénéficier de stratégie de réduction des risques et d'un dépistage plus précoce ou plus fréquent. Tandis que les patients ayant un faible PRS, la fréquence de dépistage sera diminuée ou l'intervalle de temps entre les dépistages sera allongé pour éviter le surdiagnostic qui présente un cout important pour la sécurité sociale française. Le rôle du pharmacien est donc indispensable pour les deux populations, d'une part à la suite de la remise des kits de dépistage du cancer colorectal en officine, où est d'une autre part pour donner les conseils, prévenir et sensibiliser ces patients. Le pharmacien d'officine est l'un des seuls professionnels de santé qui est disponible et à l'écoute sans rendez-vous.

Ce PRS fournit aussi des informations supplémentaires on attend les stratégies de surveillance et dans la réduction de risques. Chez les patients ayant des mutations génétiques à pénétrant ce modéré il est important de signaler que le PRS ne se focalise pas seulement chez les patients avec des antécédents familiaux, mais il est aussi capable d'identifier le risque de cancer chez cette population en fournissant une meilleure information du risque que l'histoire familiale seul.

C'est l'intégration de tous les facteurs de risques connu avec le PRS dans un seul modèle qui mènera à une amélioration de la prédiction du risque de cancer. Ce score vise aussi les patients qui sont à risque de développer le cancer à un âge précoce comparé à la population générale toujours dans l'optique de prévenir.

Un mode de vie sain, grâce à l'accompagnement et les conseils d'un pharmacien d'officine lors de la remise du type de dépistage peut diminuer le risque ou l'effet du SMP chez les patients. Il est important alors de sensibiliser et former les pharmaciens d'officine sur les règles hygiéno-diététiques et conseils en micronutrition à communiquer à nos patients lors de la remise du kit de dépistage du cancer colorectal.

ANNEXES

Annexe 1 : SNPs impliqués dans le cancer colorectal

Frampton MJE, et al. *Ann Oncol.* 2016 Mar;27(3):429–34.

SNPs	Locus	Gène	Fréquence de l'allèle de risque	OR	LogOR
rs72647484	1p36.12	<i>WNT4 - CDC42</i>	0.91	1.24	0.0934
rs10911251	1q25.3	<i>LAMC1</i>	0.57	1.05	0.0211
rs6691170	1q41	<i>DUSP10 - QRSL1P2</i>	0.34	1.08	0.0334
rs35360328	3p22.1	<i>CTNNB1</i>	0.16	1.14	0.0569
rs812481	3p14.1	<i>LRIG1</i>	0.58	1.09	0.0374
rs10936599	3q26.2	<i>MYNN</i>	0.76	1.08	0.0334
rs35509282	4q32.2	<i>FSTL5</i>	0.09	1.53	0.1846
rs647161	5q31.1	<i>C5orf66</i>	0.33	1.04	0.017
rs1321311	6p21.31	<i>TRNAI25</i>	0.23	1.11	0.0453
rs16892766	8q23.3	<i>LINC00536 - EIF3H</i>	0.08	1.23	0.0899
rs7014346	8q24.21	<i>LOC101930033</i>	0.65	1.19	0.0755
rs6983267	8q24.21	<i>CCAT2;LOC101930033</i>	0.49	1.18	0.0718
rs10795668	10p14	<i>RNA5SP299 - LINC00709</i>	0.66	1.15	0.0606
rs704017	10q22.3	<i>ZMIZ1-AS1</i>	0.56	1.07	0.0293
rs1035209	10q24.2	<i>NKX2-3 - SLC25A28</i>	0.19	1.15	0.0606
rs11190164	10q24.2	<i>SLC25A28</i>	0.29	1.09	0.0374
rs12241008	10q25	<i>VTI1A</i>	0.1	1.13	0.053
rs174550	11q12.2		0.35	1.08	0.0334
rs3824999	11q13.4	<i>POLD3</i>	0.5	1.15	0.0606
rs3802842	11q23.1	<i>COLCA2;COLCA1</i>	0.68	1.14	0.0569
rs12309274	12p13.33	<i>WNK1</i>	0.14	1.07	0.0293
rs3217810	12p13.32	<i>CCND2</i>	0.12	1.07	0.0293
rs11169552	12q13.13	<i>DIP2B - ATF1</i>	0.74	1.1	0.0413
rs3184504	12q24.12	<i>SH2B3</i>	0.53	1.09	0.0374
rs73208120	12q24.22	<i>NOS1</i>	0.11	1.16	0.0644
rs1957636	14q22.2	<i>BMP4</i>	0.6	1.09	0.0374
rs4444235	14q22.3	<i>RPS3AP46 - MIR5580</i>	0.45	1.1	0.0413
rs4779584	15q14	<i>SCG5 - GREM1</i>	0.82	1.18	0.0718
rs9929218	16q22.1	<i>CDH1</i>	0.69	1.09	0.0374
rs16941835	16q24.2	<i>FOXL1</i>	0.21	1.16	0.0644
rs4939827	18q21.2	<i>SMAD7</i>	0.52	1.22	0.0863
rs10411210	19q12	<i>RHPN2</i>	0.91	1.12	0.0492
rs1800469	19q13.2		0.31	1.07	0.0293
rs961253	20p12.3	<i>FGFR3P3 - CASC20</i>	0.37	1.11	0.0453
rs4813802	20p12.3	<i>BMP2</i>	0.36	1.11	0.0453
rs6066825	20q13.13	<i>PREX1</i>	0.64	1.09	0.0374
rs4925386	20q13.33	<i>LAMA5</i>	0.31	1.1	0.0413

Annexe 2 : mode d'utilisation du kit de dépistage du cancer colorectal

https://www.depistage-cancers-idf.org/files/ugd/06ec9c_b3245b31bdc44faf9d63918f9e8879f9.pdf

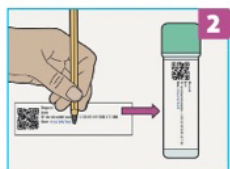
COMMENT FAIRE LE TEST

Si vous avez la lettre vous invitant à faire le test avec les 2 étiquettes, suivez les étapes 1 et 2 puis passez à l'étape 3.

Si vous n'avez pas la lettre, passez directement à l'étape 1bis ci-dessous.



1 Inscrivez la date de réalisation du test puis collez la grande étiquette sur la fiche d'identification (volet 2 du kit).

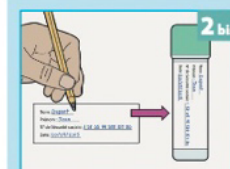


2 Sur la petite étiquette, indiquez la date de réalisation du test.

Collez-la sur le côté plat du tube sur les mentions « Nom », « Date » déjà en place.



1 bis Inscrivez la date de réalisation du test, remplissez la fiche d'identification et son étiquette (volet 2 du kit).

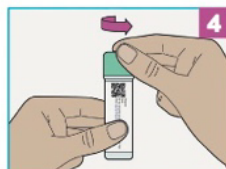


2 bis Collez l'étiquette sur le côté plat du tube sur les mentions « Nom », « Date » déjà en place. Puis passez à l'étape 3.

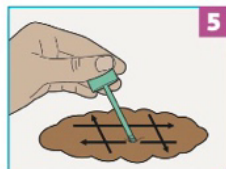


3 Collez le papier de recueil des selles sur la lunette des toilettes à l'aide des autocollants. Appuyez doucement sur le papier pour faire un petit creux.

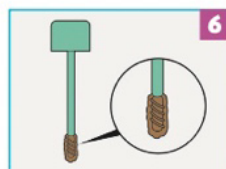
IMPORTANT : pour que le test soit réussi, il ne faut pas que les selles soient en contact avec un liquide (urine, javel...).



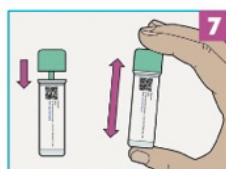
4 Ouvrez le tube en tournant le bouchon.



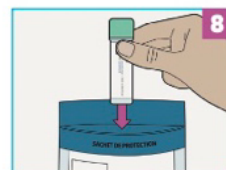
5 Grattez la surface des selles à plusieurs endroits à l'aide de la tige verte.



6 La partie striée de la tige doit être recouverte de selles.

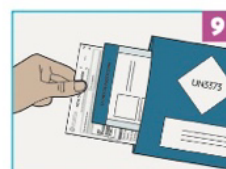


7 Refermez bien le tube et secouez-le énergiquement.



8 Vérifiez que vous avez bien rempli, daté et collé l'étiquette sur le tube.

Glissez le tube dans le sachet de protection.



9 Glissez dans l'enveloppe T :
• le sachet de protection qui contient le tube,
• la fiche d'identification datée et complétée.

Refermez l'enveloppe.



10 L'enveloppe T doit être postée au plus tard 24 heures après la réalisation du test.

Les résultats vous seront adressés, ainsi qu'à votre médecin, sous 15 jours par courrier.

Si vous souhaitez les recevoir par Internet, merci de vous inscrire sur le site www.resultat-depistage.fr

+ D'INFORMATIONS

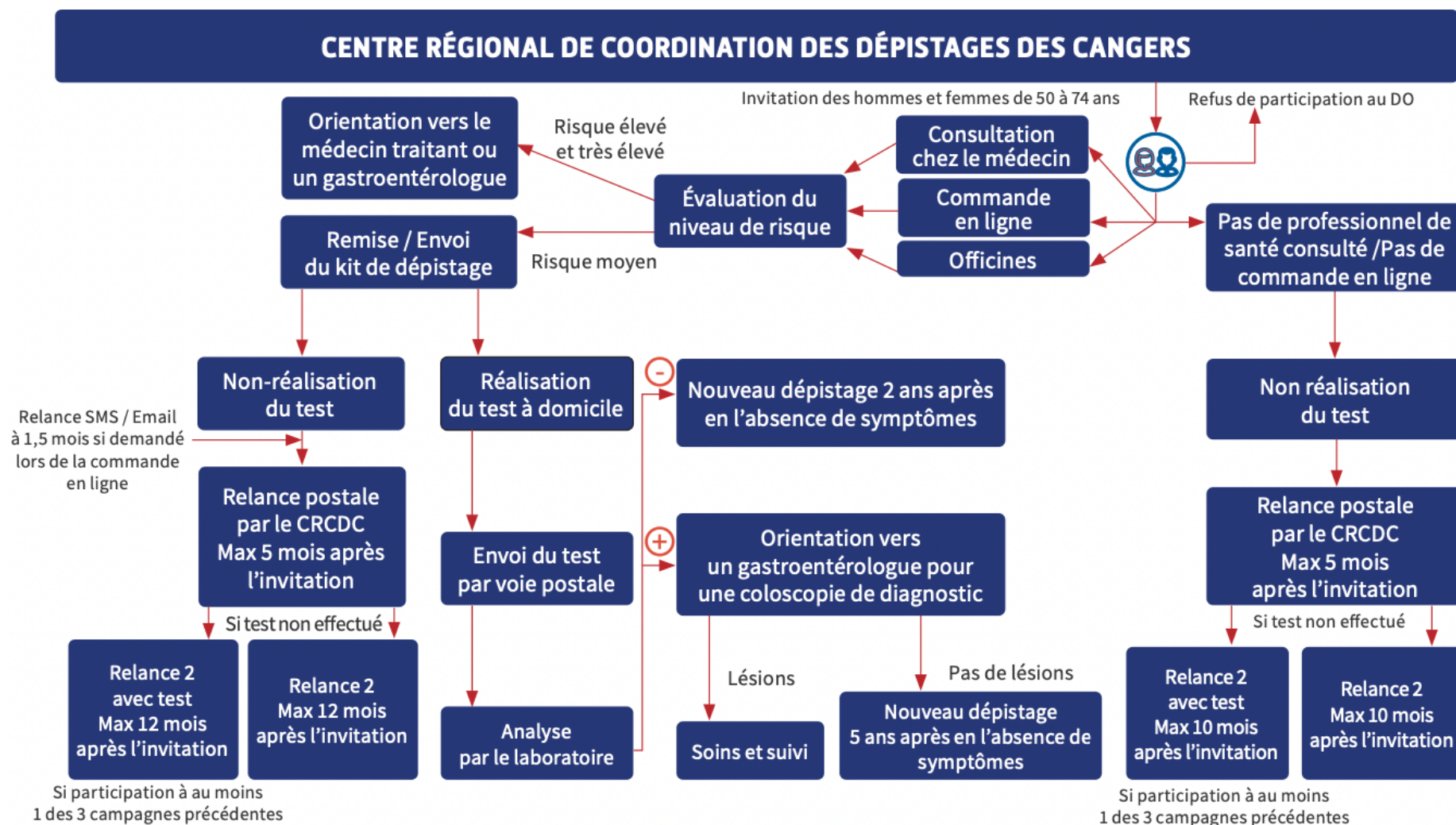
- Après de votre médecin.
- Sur e-cancer.fr, rubrique « Comprendre, prévenir, dépister ».
- Au **0 805 123 124** Service & appel gratuits du lundi au vendredi de 9 h à 19 h, et le samedi de 9 h à 14 h.
- Après de la structure en charge des dépistages dans votre département.

QUESTIONS FRÉQUENTES

- **Quel est le délai d'utilisation du test ?**
La date d'expiration est précisée sur le tube.
- **J'ai perdu le tube/le tube est abîmé. Que dois-je faire ?**
Demandez un nouveau test à votre médecin.
- **Le prélèvement ne s'est pas passé correctement. Que dois-je faire ?**
Prenez contact avec votre médecin ; il vous conseillera et vous remettra un nouveau test.

Annexe 3 : circuit de dépistage du cancer colorectal

https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/2021316_memopharmaciens-depistage-cancer-colorectal_assurance-maladie.PDF



Le résultat est envoyé aux médecins (courrier, serveur ou MSS), aux participants et au CRCDC (serveur ou MSS).

Annexe 4 : Auto-questionnaire d'évaluation du niveau de risque développé un cancer colorectal :

https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/questionnaire-evaluation_pharmaciens_cancer-colorectal_22_vf.pdf



**AUTO-QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE
DE DÉVELOPPER UN CANCER COLORECTAL**

Le test de dépistage du cancer colorectal est recommandé aux personnes âgées de 50 à 74 ans sans symptôme, ni antécédent, ni facteur de risque particulier.

Ce questionnaire vise à vous interroger sur vos symptômes, vos antécédents personnels et/ou familiaux ainsi que sur la réalisation d'examens médicaux. L'objectif est que le pharmacien d'officine puisse déterminer si vous êtes concerné par le test de dépistage du cancer colorectal ou non.

En cas de difficulté votre pharmacien est là pour vous aider.

Ce questionnaire ne remplace pas l'avis d'un médecin.

Votre Identification

Nom :

Prénom :

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) :

Numéro de Sécurité Sociale :

Avez-vous reçu une invitation au dépistage du cancer colorectal : ☐ Oui ☐ Non

Vos symptômes ou résultats biologiques

Veuillez sélectionner au moins une affirmation

Avez-vous eu récemment :

- ☐ Des selles recouvertes ou mêlées de sang rouge clair ou noir
- ☐ De fortes douleurs abdominales inexplicables (gaz, ballonnement, crampes, etc.)
- ☐ Des troubles du transit inexplicables (diarrhée, constipation inhabituelle, besoin pressant et continu d'aller à la selle, fausse envie d'aller à la selle, tension au niveau du rectum, expulsion des selles douloureuse et inefficace)
- ☐ Une perte de poids inexplicable
- ☐ Une anémie due à une carence en fer
- ☐ J'atteste n'avoir aucun des symptômes cités

Antécédents personnels et/ou familiaux

Veuillez sélectionner au moins une affirmation

- ☐ J'ai ou j'ai eu un cancer colorectal
- ☐ J'ai ou j'ai eu un ou plusieurs adénome(s) avancé(s) (polypes adénomateux)
- ☐ J'ai une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (Maladie Inflammatoire et Chronique de l'Intestin - MICI)
- ☐ J'ai une maladie prédisposant au cancer colorectal (polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch)
- ☐ L'un de mes parents au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) a eu un cancer colorectal et/ou un adénome avancé (polype adénomateux)
- ☐ Dans ma famille il y a des cas de maladies prédisposant au cancer colorectal (polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch, etc.)
- ☐ J'atteste n'avoir aucun des antécédents personnels et/ou familiaux cités

Examens médicaux

Veuillez sélectionner au moins une affirmation

- ☐ J'ai eu une coloscopie il y a moins de 5 ans
- ☐ J'ai une coloscopie prévue prochainement
- ☐ J'ai eu un « coloscanner » il y a moins de 2 ans
- ☐ J'ai fait un test de dépistage du cancer colorectal il y a moins de 2 ans
- ☐ J'atteste n'avoir réalisé aucun des examens cités

Merci de remettre ce questionnaire à votre pharmacien

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **Gènes et Milieu par J. Feingold** - *Unité de Recherches d'Épidémiologie génétique, INSERM U155, Université Paris VII, 2, place Jussieu, F-75251 Paris Cedex 05 - Reçu le 24 novembre 1999*
<https://www.biologiejournal.org/articles/jbio/pdf/2000/01/jbio200019401p5.pdf>
- 2- Science direct assets : Le déterminisme génétique des maladies polygéniques – Bull . Acad . Natle Med, 2005, 189, n 5, 771 – 778, séance du 10 mai 2005.
- 3- <https://www.institutimagine.org/fr/quest-ce-quune-maladie-genetique-143>
- 4- Alliance G, ScreeningServices TNY-M-AC for G and N. GENETICS 101 [Internet]. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Genetic Alliance; 2009 [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115568/>
- 5 – ROUSSEAU F- LAFLAMME N — Génétique moléculaire humaine : des maladies monogéniques aux maladies complexes. *Med. Sci.*, 2003, 19, 950-954.
- 6 - Oliynyk RT. Future Preventive Gene Therapy of Polygenic Diseases from a Population Genetics Perspective. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2021 Jan 26];20(20). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834143/>
- 7 - Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae*. 2012;4(3):59–71.
- 8- Vuckovic D, Bao EL, Akbari P, Lareau CA, Mousas A, Jiang T, et al. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1214-1231.e11.
- 9- Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2021 Jan 25];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236300/>
- 10 - Pazoki R. Methods for Polygenic Traits. *Methods Mol Biol*. 2018;1793:145–56.
- 11- Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018 Sep;19(9):581–90.
- 12- Genetic Disorders [Internet]. *Genome.gov*. [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>
- 13- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem*. 2018 Dec 3;62(5):643–723
- 14- Timpson NJ, Greenwood CMT, Soranzo N, Lawson DJ, Richards JB. Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nat Rev Genet*. 2018 Feb;19(2):110– 24.
- 15- Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018 Sep;19(9):581–90.

- 16 - Fritsche LG, Patil S, Beesley LJ, VandeHaar P, Salvatore M, Ma Y, et al. Cancer PRSweb: An Online Repository with Polygenic Risk Scores for Major Cancer Traits and Their Evaluation in Two Independent Biobanks. *The American Journal of Human Genetics*. 2020 Sep;S0002929720303207.
- 17- Oliynyk RT. Future Preventive Gene Therapy of Polygenic Diseases from a Population Genetics Perspective. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2021 Jan 26];20(20). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834143/>
- 18- <https://www.predilife.com/newsroom/articles/le-score-de-risque-polygenique-quest-ce-que-cest-2/>
- 19- Komar AA. Silent SNPs: impact on gene function and phenotype. *Pharmacogenomics*. 2007 Aug;8(8):1075–80.
- 20- Shastry BS. SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol*. 2009;578:3– 22.
- 21- J.Robert – Gene Polymorphisms – Bulletin du cancer – Issue 11 – November 2010 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115307475?via%3Dihub>
- 22- Velasquez JL, Lipkin SM. What are SNPs and haplotypes and how will they help us manage the prevention of adult cancer? *Curr Oncol Rep*. 2005 Nov;7(6):475–9.
- 23- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem*. 2018 Dec 3;62(5):643–723.
- 24- Sylvia K, Paul H, Patrick B – Noisy silent polymorphisms – 28 February 2013- *Med Sci(Paris)* 2013; 29; 124-126.
- 25 - PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Cancer Genetics Overview (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65761/>
- 26 - Seal A, Gupta A, Mahalaxmi M, Aykkal R, Singh TR, Arunachalam V. Tools, resources, and databases for SNPs and indels in sequences: a review. *Int J Bioinform Res Appl*. 2014;10(3):264– 96.
- 27 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923253208001956>
Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité Molecular genetics and heredity: J. Lamoril c, N. Ameziane a, J.-C. Deybach c, P. Bouizegarène c, M. Bogard b
- 28- Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1793:37–49.
- 29- Cano-Gamez E, Trynka G. From GWAS to Function: Using Functional Genomics to Identify the Mechanisms Underlying Complex Diseases. *Front Genet*. 2020;11:424.
- 30- Risch N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 733-41.

- 31- Polygenic Risk Scores [Internet]. Genome.gov. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.genome.gov/Health/Genomics-and-Medicine/Polygenic-risk-scores>
- 32- Evaluation des risques et perspectives thérapeutiques en oncologie colorectale, <https://doi.org/10.1051/medsci/2009251s39> - 15 janvier 2009.
- 33- Witte JS. Genome-wide association studies and beyond. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:9- 20 4 p following 20.
- 34- Institut national du cancer (INCa). Épidémiologie des cancers : Le cancer colorectal. 2019. [Visité le 15/09/2019]. En ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>.
- 35 - Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al*. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5): E359-86.
- 36 - Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France 2016. Boulogne Billancourt : INCa ; juin 2017. 254 p. [Visité le 12/03/2019]. En ligne : https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/.
- 37 - Haute Autorité de santé (HAS). Dépistage et prévention du cancer colorectal : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2013.
- 38 -Aubin-Auger I, Mercier A, Lebeau J-P, Baumann L, Peremans L, Van Royen P. Obstacles to colorectal screening in general practice: A qualitative study of GPs and patients. *Fam Pract*. 2011;28(6):670-6.
- 39- Honein-AbouHaidar GN, Kastner M, Vuong V, Perrier L, Daly C, Rabeneck L, *et al*. Systematic review and meta-study synthesis of qualitative studies evaluating facilitators and barriers to participation in colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2016;25(6):907-17.
- 40- Clavarino AM, Janda M, Hughes KL, Del Mar C, Tong S, Stanton WR, *et al*. The view from two sides: a qualitative study of community and medical perspectives on screening for colorectal cancer using FOBT. *Prev Med*. 2004;39(3):482-90.
- 41- Varela A, Jandorf L, DuHamel K. Understanding Factors related to colorectal cancer (CRC) screening among urban hispanics: Use of focus group methodology. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. 2010;25(1):70-5.
- 42- Varela A, Jandorf L, DuHamel K. Understanding Factors related to colorectal cancer (CRC) screening among urban hispanics: Use of focus group methodology. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. 2010;25(1):70-5.
- 43- Bridou M, Aguerre C, Gimenes G, Kubiszewski V, Le Gall A, Potard C, *et al*. Psychological Barriers and facilitators of colorectal cancer screening: A french

qualitative study. *Health Psychol Res.* 2013;1(2). [Visité le 26/08/2015]. En ligne : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768581/>.

44- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Cancer Genetics Overview (PDQ ): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65761/>

45- Broc G, Denis B, Fassier J-B, Gendre I, Perrin P, Quintard B. Decision-making in fecal occult blood test compliance: A quali-quantitative study investigating motivational processes. *Prev Med.* 2017;105: 58-65.

46- Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet.* 2003 Mar;33 Suppl:238-44

47- Timothy Key, Naomi Allen E, Elizabeth Spencer A, Ruth Travis C. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet.* 2002;360(9336):861-68.

48- García M, Borr s JM, Mil  N, Espin s JA, Binefa G, Fernández E, *et al.* Factors associated with initial participation in a population-based screening for colorectal cancer in Catalonia, Spain: a mixed-methods study. *Prev Med.* 2011;52(3-4):265-7.

49- Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae.* 2012;4(3):59-71

50- Janssens ACJ, van Duijn CM. An epidemiological perspective on the future of direct-to-consumer personal genome testing. *Investig Genet.* 2010 Oct 4;1(1):10

51- Oliynyk RT. Future Preventive Gene Therapy of Polygenic Diseases from a Population Genetics Perspective. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2021 Jan 26];20(20). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834143/>

52- De La Vega FM, Bustamante CD. Polygenic risk scores: a biased prediction? *Genome Med* [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2021 May 18];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309089/>

53 - <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/cancer-colorectal-des-kits-de-depistage-bientot-delivres-en-officine#:~:text=La%20remise%20de%20kits%20de,depistage%2Dcolorectal.fr>

54- <https://www.ameli.fr/val-de-marne/pharmacien/sante-prevention/remise-kit-depistage-cancer-colorectal-officine-mode-demploi>

55- <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-colorectal/A-qui-s-adresser#toc-le-pharmacien>

56- RCRC *Registre des Cancers de la Région de grand Casablanca, données 2008-2012.* Edition 2016

- 57- Benseddik N. Thèse: les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux: à propos de 116 cas. *Service d'Hépatogastroentérologie CHU Hassan II Fès*.2008
- 58- Shoff SM, Nawcomb PA, Longnecker MP. Frequency of eating and risk of colorectal cancer in women. *Nutr cancer*. 1997;27(1):22–25.
- 59- Gerhardsson de Verdier M, Longnecker MP. Eating frequency: a neglected risk factor for colon cancer? *Cancer Causes Control*. 1992;3(1):77–81.
- 60- Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906–916.
- 61-Fréour P. L'excès de viande rouge classé cancérigène. *Le Figaro*. 2015.
- 62- Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906–916.
- 63- Nayak SP, Sasi MP, Sreejayan MP, Mandal S. A case-control study of roles of diet in colorectal carcinoma in a South Indian Population. *Asian Pac J Cancer Prev (APJCP)* 2009;10(4):565–568.
- 64-Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA internal medicine*. 2015;175(5):767–776.
- 65- Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornée J, Kaaks R, Berthezene P. Colorectal polyps and diet: a case-control study in Marseilles. *Int J Cancer*. 1987;40(2):179–188.
- 66- Mahfouz EM, Sadek RR, Abdel-Latif WM, Mosallem FA-H, Hassan EE. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: casecontrol study in Minia, Egypt. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(4):215–22.
- 67- Loic Etude Nutrinet: les français ne mangent pas assez de fibres. *Manger Cru*. 2012
- 68- Pierre Astorg, Marie-Christine Boutron-Ruault, Claude Andrieux, Pierre Astorg, François Blachier, Hervé Blottière, et al. Fibres alimentaires et cancer colorectal. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2008;26(10):893–912.
- 69- Camille les fibres dans le cadre d'un régime alimentaire sain. *Care Vox*. 2015
- 70- Mazda Jenab, Pietro Ferrari, Nadia Slimani, Teresa Norat, Corinne Casagrande, Kim Overad, et al. Association of nut and seed intake with colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(10):1595–603.
- 71- Tan SY, Mattes RD. Appetitive, dietary and health effects of almonds consumed with meals or as snacks: a randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013;67(11):1–10.

- 72- Mazda Jenab, Bas Bueno-de-Mesquita, Pietro Ferrari, Franzel van Duijnhoven, Teresa Norat, Tobias Pischon, et al. Association between prediagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in european populations: a nested case-control study. *British Medical Journal*. 2010;340:b5500.
- 73- Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(13):1015–1022.
- 74- Dehlavi A, Nichita C, Bertolini A, Dorta G, Brondolo V K. Prévention du cancer colorectal. *Revue Medicale Suisse*. 2011;7(307):1704–1709.
- 75- Yu F, Jin Z, Jiang H, Xiang C, Tang J, Li T, et al. Tea consumption and the risk of five major cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Cancer*. 2014;14:197.
- 76- Schmit SL, Rennert HS, Rennert, Gruber SB. Coffee consumption and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2016;25(4):634–639.
- 77- Nehlig A. Effets physiologiques du café et santé humaine: une revue. *Cahiers Agricultures*. 2012;21(2-3):197–207.
- 78- Borugian MJ, Sheps SB, Whittemore AS, Wu AH, Potter JD, Gallagher R P. Carbohydrates and colorectal cancer risk among Chinese in North America. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2002;11(2):187–193.
- 79- Patrice Cohen, Emilie Legrand. Alimentation et cancers : personnes atteintes et autorités alternatives: Anthropologie et Santé *Revue internationale francophone d'anthropologie de la santé* 2011;2.
- 80- Steinmetz J, Spyckerelle Y, Guéguen R, Dupré C. Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux : étude comparant 3292 cas avec 5456 témoins dans une population à risque moyen ayant eu un test de dépistage de sang dans les selles positif. *La Presse Médicale*. 2007 ;36(9 Pt 1):1174–1182.
- 81- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology*. 2011;22(9):1958–1972.
- 82- Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet*. 2013;9(3): e1003348. doi:10.1371/journal.pgen.1003348
- 83- Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12(1):44. doi:10.1186/s13073-020-00742-5
- 84- So H-C, Sham PC. Improving polygenic risk prediction from summary statistics by an empirical Bayes approach. *Sci Rep*. 2017 Feb 1; 7:41262.

- 85- Mars N, Koskela JT, Ripatti P, Kiiskinen TTJ, Havulinna AS, Lindbohm JV, et al. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):549–57.
- 86- Ho DSW, Schierding W, Wake M, Saffery R, O’Sullivan J. Machine Learning SNP Based Prediction for Precision Medicine. *Front Genet*. 2019; 10:267.
- 87- Choi SW, Mak TS-H, O’Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15(9):2759–72
- 88- Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018 Sep;19(9):581–90
- 89- Oliynyk RT. Future Preventive Gene Therapy of Polygenic Diseases from a Population Genetics Perspective. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2021 Jan 26];20(20). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834143/>
- 90- Collister JA, Liu X, Clifton L. Calculating polygenic risk scores (PRS) in UK Biobank: A practical guide for epidemiologists. *Front Genet*. 2022;13:818574. doi:10.3389/fgene.2022.818574
- 91- So H-C, Sham PC. Improving polygenic risk prediction from summary statistics by an empirical Bayes approach. *Sci Rep*. 2017 Feb 1;7:41262.
- 92- Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018 ; 562 : 203-9
- 93- Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet*. 2016 Jul;17(7):392–406.
- 94- Jostins L, Barrett JC. Genetic risk prediction in complex disease. *Hum Mol Genet*. 2011 Oct 15;20(R2):R182-188.
- 95- Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018 Sep;19(9):581–90.
- 96- Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer*. 2016 Sep;53(3):441– 2.
- 97- Lacave R, Larsen C-J, Robert J. *Cancérologie fondamentale*. John Libbey Eurotext; 2005. 460 p.
- 98- Hoerni B. *Cancérologie et hématologie*. Elsevier Masson; 2001. 344 p.
- 99- Cree IA. *Cancer biology*. *Methods Mol Biol*. 2011;731:1–11.
- 100- Cooper GM. *The Development and Causes of Cancer. The Cell: A Molecular Approach* 2nd edition [Internet]. 2000 [cited 2021 Mar 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
- 101- Parsa N. Environmental Factors Inducing Human Cancers. *Iran J Public Health*. 2012 Nov 1;41(11):1–9.
- 102- Pomerantz MM, Freedman ML. The Genetics of Cancer Risk. *Cancer J*. 2011;17(6):416–22.

- 103- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Cancer Genetics Overview (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65761/>
- 104- Brettes J-P. Cancer du sein. Elsevier Masson; 2007. 388 p.
- 105- Tubiana-Mathieu N. Cancers: prévention et dépistage. Elsevier Masson; 2002. 228 p.
- 106- Goldman L, Masson PL. Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. Elsevier Health Sciences; 2015. 337 p.
- 107- Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the Origin of Cancer Metastasis. Crit Rev Oncog. 2013;18(1–2):43–73.
- 108- Lillie AK. Exploring cancer genetics and care of the family: an evolving challenge for palliative care. Int J Palliat Nurs. 2006 Feb;12(2):70–4.
- 109- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Proto-Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. Molecular Cell Biology 4th edition [Internet]. 2000 [cited 2021 Mar 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21662/>
- 110- Bell JC. Oncogenes. Cancer Lett. 1988 May;40(1):1–5.
- 111- Levitt NC, Hickson ID. Caretaker tumour suppressor genes that defend genome integrity. Trends Mol Med. 2002 Apr;8(4):179–86.
- 112- Van Heemst D, den Reijer PM, Westendorp RGJ. Ageing or cancer: a review on the role of caretakers and gatekeepers. Eur J Cancer. 2007 Oct;43(15):2144–52.
- 113- Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. Am J Clin Pathol. 2005 Dec;124 Suppl:S16–28.
- 114- Deininger P. Genetic Instability in Cancer: Caretaker and Gatekeeper Genes. Ochsner J. 1999 Oct;1(4):206–9.
- 115- Guo G, Cui Y. New perspective on targeting the tumor suppressor p53 pathway in the tumor microenvironment to enhance the efficacy of immunotherapy. J Immunother Cancer [Internet]. 2015 Mar 24 [cited 2021 Mar 10];3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372251/>
- 116- Rahman N. Realising the Promise of Cancer Predisposition Genes. Nature. 2014 Jan 16;505(7483):302–8.
- 117- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2016;315(23):2564–2575.
- 118- Réimprimé de *Gastroentérologie*, Vol. 119, No. 3, Randall W. Burt, Dépistage du cancer du côlon, Pages 837-853, Copyright (2000), avec la permission d'Elsevier.
- 119- Fullerton JM, Nurnberger JJ. Polygenic risk scores in psychiatry: Will they be useful for clinicians? F1000Res. 2019;8.

- 120- Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2021 Jan 25];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236300/>
- 121- Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*. 2019 Apr;51(4):584–91.
- 122- Parsa N. Environmental Factors Inducing Human Cancers. *Iran J Public Health*. 2012 Nov 1;41(11):1–9.
- 123- Pomerantz MM, Freedman ML. The Genetics of Cancer Risk. *Cancer J*. 2011;17(6):416–22.
- 124- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Cancer Genetics Overview (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65761/>
- 125-<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>
- 126- Oncologie médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes – Pr Jaafar Bennouna
- 127 - Radiothérapie, Institut de Cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez, Pr Nicolas Magné
- 128- Chirurgie digestive, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris – Pr Yann Parc
- 129 - Oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil - Pr Christophe Tournigand⁵
- 130 - Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2021 Feb 19];18(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297828/>
- 131- Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jun;25(6):1454–5.
- 132- Rabeneck L, Horton S, Zauber AG, Earle C. Colorectal Cancer. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)* [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343633/>
- 133- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. COLORECTAL CANCER. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065.
- 134- Northcutt MJ, Shi Z, Zijlstra M, Shah A, Zheng S, Yen EF, et al. Polygenic risk score is a predictor of adenomatous polyps at screening colonoscopy. *BMC Gastroenterol*. 2021 Feb 12;21(1):65.

- 135- Khoury MJ, Janssens ACJW, Ransohoff DF. How can polygenic inheritance be used in population screening for common diseases? *Genet Med*. 2013 Jun;15(6):437–43.
- 136- Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Mar;26(3):404–12.
- 137- Thomas M, Sakoda LC, Hoffmeister M, Rosenthal EA, Lee JK, van Duijnhoven FJB, et al. Genome-wide Modeling of Polygenic Risk Score in Colorectal Cancer Risk. *Am J Hum Genet*. 2020 Sep 3;107(3):432–44.
- 138- Jiao S, Peters U, Berndt S, Brenner H, Butterbach K, Caan BJ, et al. Estimating the heritability of colorectal cancer. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 15;23(14):3898–905.
- 139- Azzouz LL, Sharma S. Physiology, Large Intestine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857/>
- 140- Li F, Lai M. Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009 Mar;10(3):219–29.
- 141- Wang YHW, Wiseman J. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Rectum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537245/>
- 142- Menter DG, Davis JS, Broom BM, Overman MJ, Morris J, Kopetz S. Back to the Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtype Future. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jan 30;21(2):5.
- 143- Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):49–59.
- 144- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490–502.
- 145- Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2016;469:125–34.
- 146- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):113–30.
- 147- Rodriguez-Salas N, Dominguez G, Barderas R, Mendiola M, García-Albéniz X, Maurel J, et al. Clinical relevance of colorectal cancer molecular subtypes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Jan;109:9–19.
- 148- Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Molecular Subtypes and the Evolution of Treatment Decisions in Metastatic Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:231–8.

- 149- Yamano T, Yamauchi S, Igeta M, Takenaka Y, Song J, Kimura K, et al. Combination of preoperative tumour markers and lymphovascular invasion with TNM staging as a cost and labour efficient subtyping of colorectal cancer. *Sci Rep*. 2020 Jun 24;10(1):10238.
- 150- . Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *PLoS Nat Med* 2015;21:1350-6.
- 151- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2021 Feb 19];18(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297828/>
- 152- De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*. 2015 Sep;34(3):1087–96.
- 153- Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):153–73.
- 154- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):919–32.
- 155- Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, Burt RW. HAMARTOMATOUS POLYPOSIS SYNDROMES. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2):219–31.
- 156- Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;4(9):492–502.
- 157- Saya S, McIntosh JG, Winship IM, Clendenning M, Milton S, Oberoi J, et al. A Genomic Test for Colorectal Cancer Risk: Is This Acceptable and Feasible in Primary Care? *Public Health Genomics*. 2020;23(3–4):110–21.
- 158- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. COLORECTAL CANCER. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065.
159. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):919–32.
- 159- Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surg Clin North Am*. 2017 Jun;97(3):605–25.
- 160 - Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and Epigenetic Events Generate Multiple Pathways in Colorectal Cancer Progression. *Patholog Res Int* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 18];2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409552/>
- 161 - Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2044–58.
- 162 - Huyghe JR, Bien SA, Harrison TA, Kang HM, Chen S, Schmit SL, et al. Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer. *Nat Genet*. 2019 Jan;51(1):76–87.

- 163 - Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *J Med Life*. 2014;7(4):507–11.
- 164 - Pohl A, Lurje G, Manegold PC, Lenz H-J. Pharmacogenomics and -genetics in colorectal cancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009 May 20;61(5):375–80.
- 165 - Carethers JM, Jung BH. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1177-1190.e3.
- 166 - Khoury MJ, Janssens ACJW, Ransohoff DF. How can polygenic inheritance be used in population screening for common diseases? *Genet Med*. 2013 Jun;15(6):437–43.
- 167 - Carr PR, Weigl K, Edelmann D, Jansen L, Chang-Claude J, Brenner H, et al. Estimation of Absolute Risk of Colorectal Cancer Based on Healthy Lifestyle, Genetic Risk, and Colonoscopy Status in a Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):129-138.e9.
- 168 - Wang N, Lu Y, Khankari NK, Long J, Li H-L, Gao J, et al. Evaluation of genetic variants in association with colorectal cancer risk and survival in Asians. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1130–9.
- 169 - Le Marchand L. Genome-Wide Association Studies and Colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009 Oct;18(4):663–8.
- 170 - Horvat M, Potočnik U, Repnik K, Kavalar R, Štabuc B. Single Nucleotide Polymorphisms as Prognostic and Predictive Factors of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer of Stages I and II. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 25];2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738739/>
- 171 - Northcutt MJ, Shi Z, Zijlstra M, Shah A, Zheng S, Yen EF, et al. Polygenic risk score is a predictor of adenomatous polyps at screening colonoscopy. *BMC Gastroenterol*. 2021 Feb 12;21(1):65.
- 172 - Frampton MJE, Law P, Litchfield K, Morris EJ, Kerr D, Turnbull C, et al. Implications of polygenic risk for personalised colorectal cancer screening. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):429–34.
- 173 - Cenin DR, Naber SK, de Weerd AC, Jenkins MA, Preen DB, Ee HC, et al. Cost-Effectiveness of Personalized Screening for Colorectal Cancer Based on Polygenic Risk and Family History. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jan;29(1):10–21.
- 174 - Kachuri L, Graff RE, Smith-Byrne K, Meyers TJ, Rashkin SR, Ziv E, et al. Pan-cancer analysis demonstrates that integrating polygenic risk scores with modifiable risk factors improves risk prediction. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2021 Feb 20];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7695829/>
- 175 - Frampton M, Houlston RS. Modeling the prevention of colorectal cancer from the combined impact of host and behavioral risk factors. *Genet Med*. 2017 Mar;19(3):314–21.

176 - Archambault AN, Su Y-R, Jeon J, Thomas M, Lin Y, Conti DV, et al. Cumulative Burden of Colorectal Cancer-Associated Genetic Variants Is More Strongly Associated With Early-Onset vs Late-Onset Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1274-1286.e12.

ENGAGEMENT DU NON- PLAGIAT

Je soussignée, Mlle DAKROUB Sama,

N° de la carte étudiante : 21506617 – Université des sciences pharmaceutiques de Philippe Maupas de Tours

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

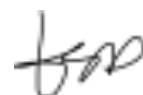
Fait le 19-02-2024

A Tours,

Signature et mention :

Lu et approuvé

Sama DAKROUB



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21506617

N° Thèse : 7

Nom et Prénom : DAKROUB Sama

Sujet : Le rôle du score de risque polygénique dans le cancer
colorectal et la place du pharmacien d'officine

Tours, le : 26/02/2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse
Nom(s) et signature(s)

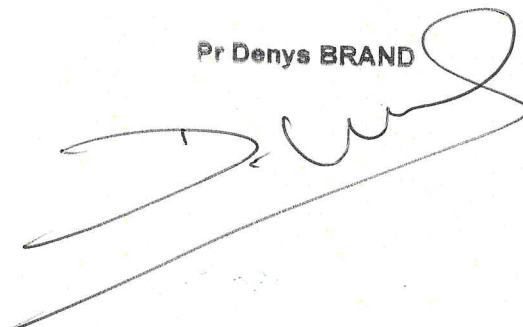

Dr Baati Sarah


Hassan Allouchi

Vu et Transmis.
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, Prénom de l'étudiant : DAKROUB Sama

N°7

TITRE DE LA THÈSE :

LE RÔLE DU SCORE DE RISQUE POLYGÉNIQUE DANS LE CANCER COLORECTAL ET LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Tous les individus ont des séquences d'ADN identiques à 99,9% avec de légères différences qui rendent chacun de nous unique. Ces différences ou variants génétiques se produisent à des niveaux bien spécifiques au niveau de l'ADN et 80% sont des SNPs qui correspondent à la substitution d'un nucléotide par un autre. Chaque SNP a généralement un petit effet ce qui signifie que chaque SNP pris individuellement à un pouvoir prédictif limité. Une grande partie de l'héritabilité peut être expliquée en évaluant les effets de tous les SNPs identifiés simultanément. Les maladies polygéniques, connues aussi par les maladies complexes, sont le résultat de l'effet de plusieurs SNPs associés à des facteurs non génétiques. Les études GWAS sont un outil très connu et utile pour déchiffrer la base génétique des maladies et pour cartographier l'architecture polygénique des maladies complexes en identifiant les SNPs au niveau de plusieurs gènes. En combinant les effets de tous les SNPs identifiés par les études GWAS pour une maladie déterminée, le score de risque polygénique ou PRS pour Polygenic Risk Score est établi et permet d'estimer le risque de développer la maladie. Le PRS trouve un grand intérêt dans certaines maladies cancéreuses considérées comme des maladies polygéniques comme le cancer du sein, de la prostate et le cancer colorectal. Il permet d'identifier les personnes qui sont plus à risque de développer un cancer par rapport à la population générale en fournissant une meilleure information du risque que l'histoire familiale seule. Ceci permet de mettre en place des mesures préventives et des mesures de surveillance précoces chez ces personnes afin de diminuer leur risque. En outre, le PRS permet de diminuer la fréquence des tests de dépistage chez les personnes ayant un faible risque de développer le cancer. De plus, ce score est capable d'identifier des personnes qui sont à haut risque de développer un cancer même si elles sont testées négatives pour les variants pathogènes ou probablement pathogènes dans les gènes de susceptibilité au cancer à risque élevé ou modéré. Ce PRS, combiné avec d'autres facteurs de risque, présente un avantage supplémentaire dans la prédiction du risque du cancer d'où l'importance de l'inclure dans les modèles de prédiction du risque du cancer.

MOTS-CLES SIGNIFICATIF DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :

SNP, Maladies polygéniques, Score de risque polygénique (PRS), Études GWAS, Cancers, Cancer du côlon et rectum.

JURY :

- **Président du Jury** : Mr Hassan ALLOUCHI , Pharmacien Hospitalier (Hôpital Bretonneau – Tours) , Professeur Enseignant à la Faculté de Pharmacie - Tours
- **Directeur de thèse** : Mme Sara BOUALI, Pharmacien Titulaire d'officine - Colombes
- **Pharmacien Hospitalier** : Mme MITRESKI Sonia – Service UBCO – Hôpital Bretonneau - Tours
- **Pharmacien d'officine** : Mr GUIGA Mael – Blois Chambord

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :

19 février 2024 – Faculté de pharmacie de Philippe Maupas de TOURS