



**HAL**  
open science

# Microbiote intestinal et pronostic dans le cancer du colon : étude de l'impact sur la survie

Guillaume Pierre Carrier

► **To cite this version:**

Guillaume Pierre Carrier. Microbiote intestinal et pronostic dans le cancer du colon : étude de l'impact sur la survie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01717617

**HAL Id: dumas-01717617**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01717617>**

Submitted on 30 Apr 2018

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

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

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE  
(Diplôme d'Etat)

PAR

Guillaume Pierre CARRIER  
Né le 22 Novembre 1988 à Périgueux (24)

-----  
Présentée et soutenue publiquement le 3 Mars 2017  
-----

**MICROBIOTE INTESTINAL ET PRONOSTIC DANS LE CANCER DU  
COLON : ETUDE DE L'IMPACT SUR LA SURVIE**

-----  
Président :

Monsieur Denis PEZET, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand

-----  
Membres du jury :

Monsieur Marc FILAIRE, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand  
Monsieur Emmanuel BUC, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand  
Madame Anne DUBOIS, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (Chirurgie Digestive)  
Monsieur Johan GAGNIERE, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (Chirurgie Digestive)  
Madame Mathilde BONNET, Docteur, Université Clermont Auvergne (Laboratoire  
M2iSH, UMR 1071 Inserm)



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine  
: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **GUINALDO** Olivier  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **ESQUIROL** Myriam



## FACULTE DE MEDECINE

DOYEN HONORAIRE

: **DETEIX** Patrice

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CHAZAL** Jean  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mlle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - RIBAL Jean-Pierre - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SIROT Jacques - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - TURCHINI Jean-Pascal - VANNEUVILLE Guy - VENRIES DE LA GUILLAUMIE Bernard - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - CASSAGNES Jean - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - LESOURD Bruno - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - SOUTEYRAND Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M. BOITEUX Jean-Paul	Urologie
M. CHAZAL Jean	Anatomie - Neuro-Chirurgie
M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
Mme LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M. LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CHAMOUX Alain	Médecine du Travail et des Risques Professionnels
M. LUSSON Jean-René	Cardiologie et Maladies Vasculaires

M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
M.	KEMENY Jean-Louis	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie

**PROFESSEURS DE**  
**1ère CLASSE**

M.	SCHOEFFLER Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie

**PROFESSEURS DE  
2<sup>ème</sup> CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. COSTES Frédéric	Physiologie
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

M. JANNY Laurent

Biologie et Médecine du Développement et  
de la Reproduction

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mle GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mle GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

M. SAKKA Laurent

Neurochirurgie

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mle VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mle MIRAND Andrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale

et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mle COSTE Karen

Pédiatrie

M. EVRARD Bertrand

Immunologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE*

Mle AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction

Mme CASSAGNES Lucie

Radiologie et Imagerie Médicale

M. POIRIER Philippe

Parasitologie et Mycologie

M. JABAUDON-GANDET Matthieu  
M. LEBRETON Aurélien

Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale  
Hématologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme BONHOMME Brigitte  
Mme VAURS-BARRIERE Catherine  
M. BAILLY Jean-Luc  
Mle AUBEL Corinne  
M. BLANCHON Loïc  
Mle GUILLET Christelle  
M. BIDET Yannick  
M. MARCHAND Fabien  
M. DALMASSO Guillaume  
M. SOLER Cédric  
M. GIRAUDET Fabrice  
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Biophysique et Traitement de l'Image  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie Virologie  
Oncologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Nutrition Humaine  
Oncogénétique  
Pharmacologie Médicale  
Bactériologie  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biophysique et Traitement de l'Image  
Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. CAMBON Benoît  
M. TANGUY Gilles  
M. BERNARD Pierre

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

### **Monsieur le Professeur Denis PEZET**

Chef du service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire du CHU de Clermont-Ferrand

Merci tout d'abord de m'avoir offert la possibilité de réaliser ce travail de thèse.

Merci également pour la précieuse et complète formation que vous nous apportez. La chirurgie et la cancérologie digestive Auvergnates ont la chance d'avoir en vous un maître engagé, passionné et bienveillant.

Mais plus que tout, merci pour votre disponibilité permanente, votre accessibilité, votre humanité. Les connaissances que vous nous transmettez et la confiance que vous avez en vos internes nous poussent toujours à apprendre plus, à être meilleurs.

Je suis fier de faire partie des internes de votre service.

Soyez assuré de mon immense respect et de toute l'admiration que je vous porte.

## **A NOTRE JURY DE THESE**

### **Monsieur le Professeur Marc FILAIRE**

Je vous suis profondément reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre formation en anatomie mais aussi en sémiologie médicale au lit du malade est une richesse importante pour tous les internes qui peuvent en bénéficier en passant dans votre service.

### **Monsieur le Professeur Emmanuel BUC**

Merci Manu de m'avoir soutenu et d'avoir cru en moi dès mes premiers pas dans le service. Tu marques chaque interne par ta dextérité, ta rigueur, ton aisance chirurgicale mais avant tout ta patience et ton goût pour transmettre ton métier. J'ai appris grâce à toi à toujours chercher à me perfectionner et à donner le meilleur de moi-même. Je suis heureux de pouvoir suivre les progrès musicaux de ton fils à travers tes récits.

### **Madame le Docteur Anne DUBOIS**

Ce jour est arrivé : je dois écrire en seulement quelques lignes des remerciements pour toi.  
Quel exercice difficile !

Toi qui a su me donner le goût et même la passion pour la médecine, pour le digestif, pour la chirurgie. Dès mon premier jour d'internat j'ai eu la chance de te suivre, d'apprendre à tes côtés, d'admirer ta maîtrise chirurgicale et ton dévouement pour tes patients.

Je ne peux écrire tout ce que je voudrais pour exprimer ma reconnaissance.

Tu es et tu resteras ma première chef, mon mentor, mon guide, mon maître Jedi... Que tu sois membre de mon jury était une véritable évidence pour moi.

Merci !

### **Monsieur le Docteur Johan GAGNIERE**

Tout d'abord merci pour ton aide pour la réalisation de ce travail. J'ai bien conscience de la masse de travail que tu avais pendant ce temps, de mon empressement, mes angoisses... Tu as su toujours me rassurer. J'admire ton calme et ta sérénité que je t'ai toujours vu garder, dans toutes les situations même les plus délicates au bloc opératoire.

Se former à tes côtés est un réel plaisir.

### **Madame le Docteur Mathilde BONNET**

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury, d'apporter ton œil expert sur un sujet que je découvre avec plaisir.

Merci surtout pour ton accueil si agréable et motivant dans le laboratoire. Cette année m'apporte une approche différente du monde scientifique, très enrichissante.

J'espère qu'ensemble nous feront de belles choses sur les modèles murins et la bioluminescence !

## REMERCIEMENTS PERSONNELS

### Ma famille

#### A Clara.

Ce travail t'est dédié, mais je te le lirai plus tard. Tu es tout mon bonheur.

#### A ma femme, Amandine.

Comment écrire pour toi simplement quelques lignes dans ce paragraphe de remerciements ? Comment résumer en quelques mots ce que je voudrais exprimer ? Tu m'as toujours soutenu, motivé et apporté la joie et la bonne humeur qui sont omniprésentes chez toi et cela je ne m'en passerai jamais. Nous avons déjà vécu tant de magnifiques moments ensemble ; je sais que les suivants le seront encore plus. Et quels suivants ! Une vie désormais à trois me comble. Tu me combles. Merci Amandine.

**A mes Parents, Catherine et Jean-Pierre.** Je tiens tout de vous et pourtant vous m'avez fait si différent. Le vilain petit canard, ni littéraire ni philosophe, a pourtant bien écrit quelque chose. J'ai réussi tout ça grâce à vous, à votre bienveillance, à vos petites et grandes attentions aussi multiples que chaleureuses et réconfortantes, à votre infini soutien. Ce ne sont pas vos connaissances scientifiques qui m'ont aidé mais tout simplement votre rôle de parents si bien tenu. Je vous dois tout. Merci.

**A ma sœur, Alice,** si complice, si proche, si amie mais surtout tellement grande sœur. Il n'est pas donné à tout le monde d'avoir quelqu'un qui nous connaît et qui nous a toujours connu autant. J'ai cette chance et je la mesure. En reconnaissance aux innombrables qualités que tu possèdes, ton nom devrait apparaître dans le prochain Times Up !

**A mes grands-parents,** présents et absents, qui m'ont toujours encouragé et ont toujours cru en moi.

**A ma tante, Irène, Nénou,** cette grande aventure médicale a commencé avec toi et grâce à toi. Cette année de P1 à tes côtés a forgé l'étudiant que je suis devenu mais m'a également ouvert les yeux sur mon avenir, mes goûts, mes choix. Tu me l'as souvent dit : la vie est toujours faite de choix, je ne l'oublierai pas. Pour tout ça je ne te remercierai jamais assez. L'avenir nous réserve bientôt une nouvelle vie commune et je suis impatient de partager de nouveau le café de 6h du matin avec toi autour du journal et de réflexions politiques. J'ai bien sûr toujours une pensée pour Jean-Paul, particulièrement aujourd'hui.

**A ma belle famille, Dany, Eric et Laure.** Merci d'être si proches de nous, merci pour tout ce que vous faites.

**A tous mes cousins,** avec qui j'ai grandi.

Eric et Edith (les sportifs, les rieurs, les skieurs), Marie et bien sûr Clément (on se revoit quand voulez au St Aubin), Paul, Charlotte, Hélène, Anne et Pierre (toujours si heureux de vivre et de profiter en famille), Camille, Thomas, Gabriel, Pierre-Marie, Emmanuel, Matthieu et Sonia (un modèle de réussite professionnelle et familiale), Elise, Clémence, Pauline.

A David, Caroline et Charlotte.

A Jacky, Maryvonne, Nicolas et Romain.

A Sandrine, Patrice et Bérénice. Pour votre bonne humeur, votre soutien, votre aide.

## **Mes amis d'enfance et d'étudiant**

**A Marc et Enora**, mes bons Jackys ! Nous avons appris à nous connaître tout en grandissant et en nous forgeant ensemble. L'amitié que j'ai pour vous puise ses racines aussi bien dans les Fuck The Queen que dans les sous-colles vécues avec Marc et subies par Enora et Amandine : autant dire qu'elle est sans faille ! Cette année s'annonce grandiose pour vous, vous méritez d'en profiter, de vivre heureux, et je suis fier de participer à ce grand moment. Marc, tu m'as tant appris. De la physiologie humaine à la pathologie, sans oublier la dégustation des plus rudes Islay qui remplissent ma malle...

Et bien sûr pour Lido, quoiqu'en pense Amandine, MERCI.

**A Gabriel Cheyrou**. Je me souviens de tout. Je me souviens des parties de soldats dans le couloir, des punitions que nous bravions, des premières rencontres amoureuses que nous avons vécues et que nous nous sommes racontées, des premières soirées et de la liberté, de ton départ du Lycée qui nous a pourtant tant rapproché. Je me souviens des nuits passées chez toi au départ de ma sœur (je remercie d'ailleurs également tes parents, c'était ma deuxième maison). Rien ne peut nous diviser, pas même les 10000Km qui nous séparent.

Et bien sûr Maylis et Fanny qui font également partie de mon adolescence.

**Aux Plissons**. Depuis le plus petit âge nous avons tout vécu ensemble. Les années passant et les opportunités nous ont éloignés sans pour autant que je n'oublie mon enfance à vos côtés.

**A Christopher**. Comme tu l'avais souligné : de deux rock stars hautes comme trois pommes nous sommes partis vivre chacun une vie bien différente mais chargée d'aventures que j'apprécie toujours de partager avec toi. Ta culture, ton enthousiasme et ton plaisir à raconter tes passions sont toujours très impressionnants.

**A Rémy**. LE batteur. LE pote avec qui j'ai vécu mon premier Hellfest. Nous nous sommes teeeeellement marrés ensemble durant ces heures de répèt', tournant à la Koenigsbier dès la première heure le samedi matin. Continue, peut-être un jour tu arriveras à me convaincre de me couvrir de tatouages !

**A Alexandre et Emilie**. Vous allez débiter la vie que vous attendez tant et vous devez à tout prix en profiter ! Vous faites tellement d'envieux. Nous avons commencé à amasser tant de si bons souvenirs ensemble, je souhaite ardemment continuer à en créer avec vous, à commencer par ce grand moment annoncé en août ! Félicitations et merci à vous deux pour votre amitié !

**A JM**. Tu es la gentillesse et la sincérité incarnées. Je suis fier de te compter parmi mes amis les plus proches.

**A Mei**. Que dois-je dire ? Info ou Intox ? Non bien sûr je n'oserais pas... Ton charme si grand est fait de mille facettes à commencer par ton sourire, ta joie, mais aussi ta distraction ou tes allergies qui sont les premières que j'ai traitées (à toi de dire si tu te souviens si ce fut ou non un succès). Il suffit de penser à toi pour retrouver du dynamisme et de la motivation !

**A Seb et Lucas**. A ces interminables parties de hockey ou encore de tennis (avec le marteau à réflexes) dans les couloirs des hôpitaux durant l'externat. A ces folles soirées à Carcans, à sabrer le coca. A nos blagues, toujours plus de blagues... A tous ces souvenirs inoubliables !

**A Audrey.** Tu es une personne impressionnante, admirable, un véritable modèle de vie. Je suis heureux et fier de t'avoir comme amie !

**A Clément Menigoz.** Tu es un ami comme il est difficile d'en rencontrer, disponible, altruiste, calme et sage mais quand même toujours prêt à faire la fête. Et ça tu sais que c'est important pour moi !

### **Mes amis d'internat, Clermontois ou venus des quatre coins de la France**

**A Emmanuel et Eve.** Vous êtes des gens géniaux, qui ont tant à m'apprendre encore. Manu, je n'oublierai pas l'initiation au freeride, surtout avec Amandine, ni la fin de la journée au Génépi... Pas de ski pour moi cette année mais ce n'est que partie remise !

**A Marie, Jérémie, sans oublier Martin.** On se souviendra de votre absence ce soir que je regrette profondément. Vous êtes des médecins merveilleux mais avant tout des amis inoubliables. Marie pépouze, dommage qu'un accent ne puisse être lu, sinon je t'aurais imitée dans ces quelques lignes !

**A Erwan, Rwanita, Air Force One...** Autant de surnoms que de souvenirs des semestres écoulés à faire la fête, rire. Tu incarnes le goût pour la vie, la liberté ; ton voyage m'a tant fait rêver ! Continue à vivre comme tu le fais et ne change jamais !

**A Christophe et Camille.** Hostie mon Chris ! C'est pas un peu la deuxième (derrière la tienne) meilleure soirée de thèse du monde, sérieux ??! Vous êtes devenus des chefs, des vrais, BRAVO !

### **A tous mes co-internes que j'ai rencontrés et avec qui j'ai partagé tant de moments.**

Adeline et Ophélie. Mes deux co-internes qui m'ont accueilli, tout montré et tout appris lors de mes débuts au CHGE. Vous avez nettement participé à me faire aimer cette grande maison qui est une seconde famille pour moi ! Vous êtes désormais de vraies chirurgiens même si j'ai du mal à y croire et serez bientôt mes chefs, préparez vous : je ne me laisserai pas faire !

Julie, même si en réalité nous n'avons jamais été co-internes. Tu es mon coach aussi bien en chirurgie que bien sûr au labo. Je dois l'obtention de mon année à ton aide et à tes conseils. Tu as eu la patience de tout me répéter tant de fois... Je n'oublie pas non plus cette attention apportée à la maternité... Merci pour tout.

Floflo D'Gentai, le déjanté. Je parle de toi ici car tu es un peu encore mon co-interne, mon pote de soirée (voire même un leader dans le domaine). Merci pour ta motivation et ton dynamisme débordants !

Catherine et Anissa. Deux supers co-internes, motivées et dynamiques. Notre semestre en thoracique nous a tant rapprochés.

Nour, et ta douceur de princesse remarquable !

Mourad. Je ne sais pas écrire les quelques mots que tu m'as appris, et puis de toute façon je n'oserais pas... Tu apportes toujours le rire au CHGE et ça c'est précieux : ne change pas !

Karine. La meilleure des plus jeunes ! Tu m'as toujours impressionné et ton humilité est remarquable !

Edouard, Marielle, Marie Alice, Marie, Sophie, Hélène, Isabelle, Morgane, François-Daniel et toute la super équipe Vichyssoise !

Orianne, une fille super, toujours souriante, si consciencieuse. Merci surtout pour tous tes conseils ces derniers mois...

A tous les internes avec qui j'ai passé un semestre, Henri-Louis, Clémentine, Lucie, Céline Fabre, Camille Huret, Marie Béguinot, Daniel Gabor, Jens (l'homme qui ne fait jamais d'erreur), Louis Joseph (juste la classe incarnée), Julien, Florian.

A tous les copains internes de vasculaire en commençant par le colonel Anthony (tu étais encore interne avec moi), Guillaume, Adrien, la petite Mathilde avec qui j'ai tant apprécié le semestre au CHGE, Pierre (je suis fier que tu te mettes au Whisky, peut être un peu grâce à moi ?), Edwin.

**A toute la bande de potes infirmiers de Vichy.**

Alex, Aurore, Auriane, Pauline, Doriane, Sophie. Vous êtes tous formidables et les soirées avec vous sont de purs moments de plaisir et de bonne humeur !

**A tous les autres amis, potes, copains, connaissances avec qui j'ai passé de bons moments.**

Benoît Copo (mon premier coloc Clermontois, pourtant Bordelais comme moi), Antoine Perrey, Benoît Le Gledic, Thibault Lecoite, Fanny Martin, François Buisson, Mathieu Cheriaux, Julie Fayon, Christophe Taille, Cécile Campos, et tous les autres...

A **Sandrine**. Parce que je n'ai qu'une CHOUCHOU ! Je garde tant de bons souvenirs de Vichy grâce à toi !

**A toute l'équipe du laboratoire M2iSH** que je remercie chaleureusement pour son accueil, sa gentillesse, sa formation. Cette année qui est déjà bien entamée est si enrichissante, m'ouvrant les yeux sur la recherche fondamentale.

**Aux chercheurs**. Marie et Jerem déjà cités, les anesth aussi avec qui on passe de bons moments au labo.

**Aux WesterPot bien sûr !** Marie encore, mais aussi Iris et Sandrine. Vous participez à rendre cette année unique. Je resterai marqué à jamais par le plan BoBun en 20 minutes !

**A toutes les infirmières, IBODES, IADES, à Caro, Sab et Cynthia et à tout le personnel** que j'ai croisé pendant mon internat, avec qui j'ai partagé des angoisses, des rires, du stress, des moments de satisfaction... bref ma formation !

**A Bruno Pereira**. Comment aurais-je pu faire ce travail sans ton aide ? Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité permanente, tes explications.

**A toute l'équipe de Thiers**, chirurgiens et médecins, service, bloc, consultation, tout le personnel. Je vous remercie de cet accueil si chaleureux que vous m'avez réservé. Je ne connais pas de meilleures conditions pour débiter dans ce métier que celles que vous avez préparées pour moi. Merci !

## **A mes chefs du CHGE.**

Professeur Karem Slim. Merci de m'avoir accordé votre confiance dès mon début d'internat, et votre aide pour le travail universitaire. Peut être un jour nous pourrons faire quelque chose sur microbiote et réhabilitation améliorée ?

Docteur Olivier Antomarchi. Nous remarquons tous ton immense talent chirurgical qui nous impressionne et nous motive. Mais au delà de cela, je veux te remercier pour ta gentillesse, tes conseils.

Docteur Adnan Aboukassem. Avec toi on est sûr de ne jamais être à court d'idées, de conversations ! Merci pour la transmission de toute ta connaissance physiopathologique et anatomique.

Docteur Gwenaëlle Martin. Tu es la première chef de clinique qui m'a réellement laissé la main. J'ai énormément appris en te suivant partout, au bloc, dans le service, à l'internat aussi ! Je t'ai toujours admirée et pour tout ça je te remercie sincèrement.

Docteur Sophie Perret. Fofie. J'espère que tous les si bons moments passés au bloc avec toi ne sont que le début d'une longue liste. Etre au travail à côté de toi confère un sentiment de sécurité tant ton aisance chirurgicale est rassurante.

Docteur Bertrand Le Roy. Ta carrière qui commence est déjà bien remplie, impressionnante, servant de modèle. Je te souhaite toute la réussite que tu souhaites.

Docteur Samer Al Mustafa. Je me souviendrai de toutes ces vésicules à GM avec toi, à douter, rigoler mais à toujours finir par y arriver.

## **A tous les chirurgiens qui ont participé à ma formation, qui ont contribué à ma culture professionnelle.**

Monsieur Voitellier, Monsieur Place, Alice Anusca qui ont tous trois vu mes premiers pas en chirurgie.

Monsieur Dauplat, Monsieur Pomel, Monsieur Le Bouedec, Monsieur Gimbergues, Emilie, Anne-Cécile. Vous m'avez permis de profiter de la réalisation de mes premières opérations grâce à votre confiance et votre patience.

Jean-Luc, Charles, Azzam. Quel semestre passé avec vous ! A mille lieux de ma pratique future. Ma culture générale chirurgicale a grâce à vous une corde de plus à son arc. Vous m'avez montré que la force peut compter en chirurgie !

Monsieur Ribal, Monsieur Rosset. J'ai passé dans votre service un semestre très instructif et enrichissant. Je vous en remercie. La dextérité et la minutie nécessaires à votre spécialité sont un modèle pour l'apprentissage de la rigueur chirurgicale. Bien sûr il faut ajouter Geoffroy, Caroline, Edouard et Thibault : quand même on s'est bien marré ! Merci pour votre confiance et pour tout ce que vous m'avez enseigné.

A toute l'équipe de chirurgie thoracique. Adel, JB, Géraud, Marie, Monsieur Kauffmann. Je n'oublie pas Romain. Vous faites une super spécialité, bien que bien moins intéressante que le digestif cela va de soit, et vous savez la faire partager. J'espère que vous ne me tiendrez pas rigueur de la revue 2016...

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ACE** : Antigène Carcino-Embryonnaire

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AJCC** : American Joint Comittee on Cancer

**BGN** : Bacille Gram Négatif

**CCR** : Cancer ColoRectal

**CRP** : Protéine C-Réactive

**HNPCC** : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

**HR** : Hazard Ratio

**MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

**MMR** : MisMatch Repair

**MSI** : MicroSatellite Instability

**PAF** : Polypose Adémateuse Familiale

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PKS** : PolyKetide Synthase

**RCH** : RectoColite Hémorragique

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**SFAR** : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

**SG** : Survie Globale

**SSR** : Survie Sans Récidive

**TNM** : Tumor-Node-Metastasis

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	2
Anatomie et généralités .....	2
Epidémiologie .....	3
Facteurs de risque et dépistage .....	6
Physiopathogénie : la séquence adénome-cancer .....	8
Traitement du CCR .....	9
Facteurs pronostics .....	11
Qu'est-ce que le microbiote intestinal et quel est son rôle? .....	12
Microbiote intestinal et CCR .....	14
Escherichia coli et CCR .....	15
Présentation de l'étude .....	19
<b>Matériels et Méthodes</b> .....	21
Aspect éthique .....	21
Design de l'étude et population .....	21
Intervention chirurgicale .....	21
Prélèvements coliques .....	22
Analyses microbiologiques .....	23
Suivi .....	24
Critères de jugement .....	24
Analyse statistique .....	24
<b>Résultats</b> .....	26
Description de la population et caractéristiques étudiées .....	26
Analyse des survies .....	27
Facteurs pronostics : analyse univariée .....	27
Analyse multivariée : Tableaux 5 et 6 .....	28
<b>Discussion</b> .....	29
<b>Conclusion</b> .....	34
<b>Références</b> .....	35
<b>Tableaux et figures des résultats</b> .....	44

# Introduction

## Anatomie et généralités

Le côlon est le segment intestinal compris entre l'iléon terminal (en aval de la valvule de Bauhin) et la charnière recto-sigmoïdienne (à plus de 15cm de la marge anale). Anatomiquement il est divisé en trois parties : côlon droit ou ascendant, côlon transverse et côlon gauche ou descendant. Fonctionnellement, seuls deux segments sont individualisables du fait de leur vascularisation : le côlon droit et la partie proximale du côlon transverse vascularisés par les branches terminales de l'artère mésentérique supérieure, la partie distale du côlon transverse et le côlon gauche pour qui l'artère nourricière est l'artère mésentérique inférieure (Figure 1).

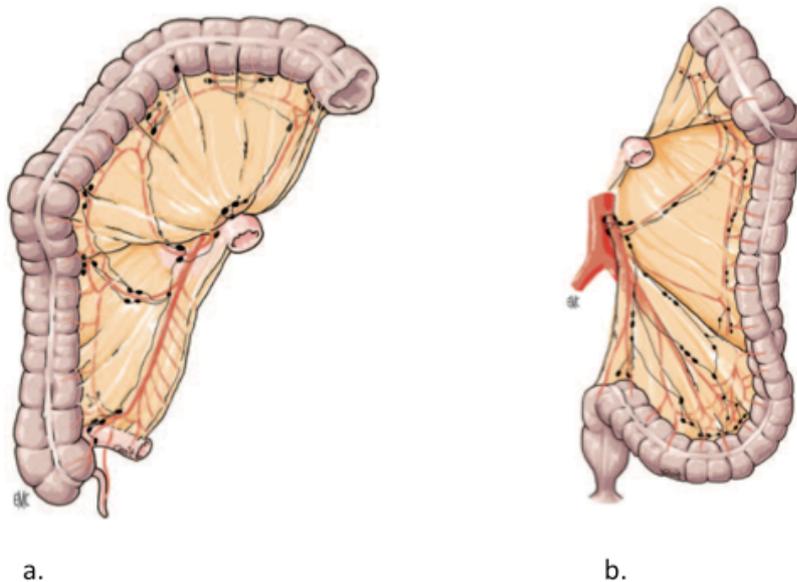


Figure 1 : Anatomie colique et vascularisation  
a. Côlon droit et terminaison de l'artère mésentérique supérieure  
b. Côlon gauche et artère mésentérique inférieure  
Source : D. Gallot, EMC, Anatomie chirurgicale du côlon, 2006

## Epidémiologie

Le cancer colorectal (CCR), troisième cancer le plus fréquent dans le monde, représente plus de 1,2 million de nouveaux cas par an et est responsable de plus de 600 000 décès annuels (Figure 2) (1). En France, il est également la troisième cause de cancer chez l'homme, mais la deuxième chez la femme. Il représente la seconde cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme (Figure 3) (2), avec 17 500 décès en France en 2011 (3). Son incidence en France est de 42 152 nouveaux cas en 2012 (2). La probabilité d'être atteint d'un cancer du côlon au cours de la vie est de 5%.

Dans le monde, sa répartition géographique est variable. Elle est notamment fonction du niveau d'industrialisation (1). Les incidences les plus élevées sont rapportées par les registres d'Amérique du Nord, d'Europe Occidentale et d'Australie. Des taux intermédiaires sont retrouvés en Europe de l'Est, en Asie et en Amérique Latine. Les taux les plus bas sont signalés en Afrique. Ces disparités ont été à l'origine de nombreuses hypothèses quant aux facteurs étiologiques du CCR. Le mode de vie occidental a notamment été suspecté (4), en particulier la consommation excessive de graisses animales et de viande rouge, ainsi que les régimes pauvres en vitamine D, fibres et poissons. En effet, les sujets migrants d'un pays à faible risque vers un pays à risque élevé acquièrent le risque du pays d'accueil dès la deuxième génération, suggérant le rôle de facteurs environnementaux.

Tous stades confondus, la survie à 5 ans du cancer du côlon est d'environ 60% (5,6). Quarante à 60% des patients deviendront métastatiques, dont une grande majorité au niveau hépatique (7), avec une survie à 5 ans d'environ 11%. Il reste donc un véritable enjeu de santé publique et la recherche de moyens diagnostiques à des stades précoces est donc fortement justifiée afin d'en améliorer la prise en charge.

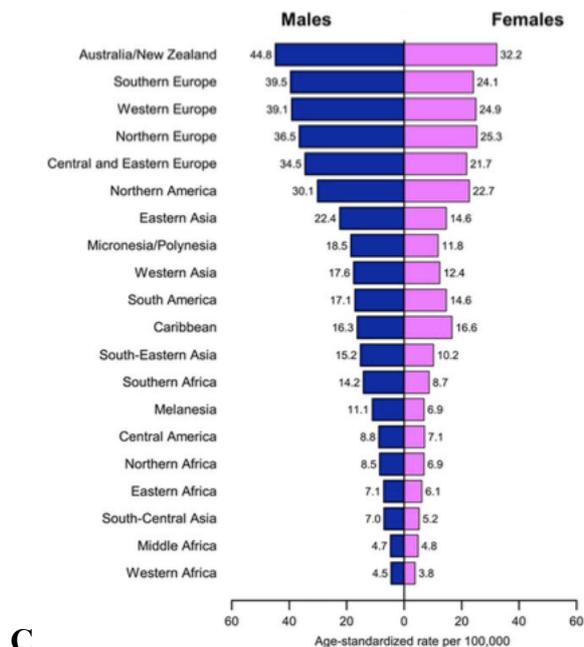
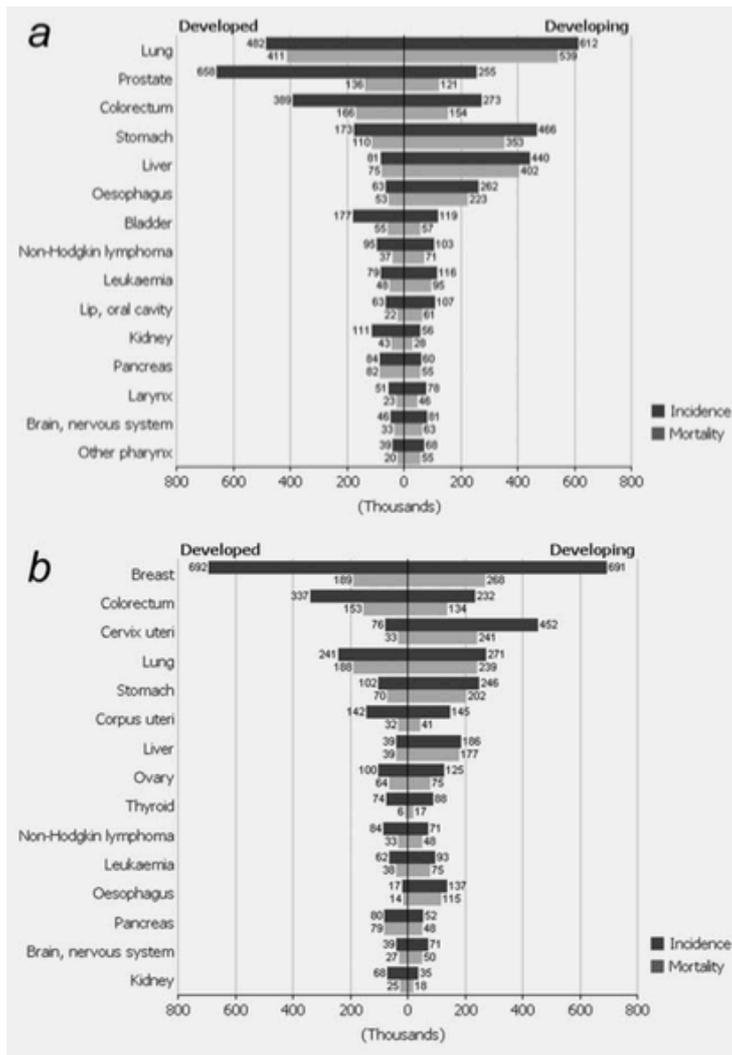


Figure 2 : Estimation du nombre de nouveaux cas (incidence) et de la mortalité (mortality) des cancers chez les hommes (a) et les femmes (b) dans les pays développés et en voie de développement c. taux d'incidence du CCR pour 100 000 habitants selon le sexe et les régions du Monde Sources : Ferlay et al., GLOBOCAN, 2008 ; Torre et al., Global Cancer Statistics, 2012

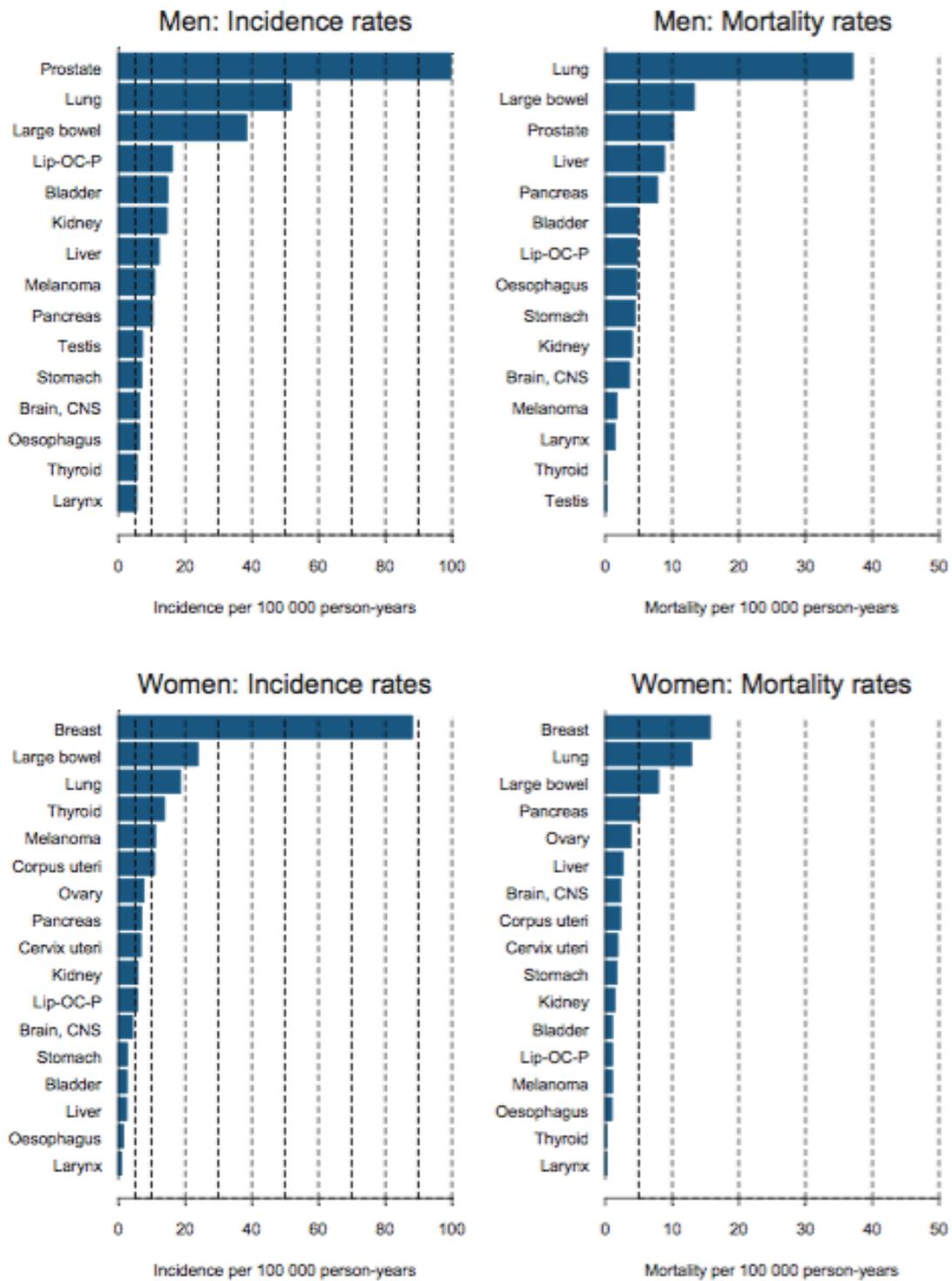


Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers pour 100 000 habitants en France en 2012.

OC : Oral Cavity ; P : Pharynx ; CNS : Central Nervous System

Source : Binder-Foucard et al., Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, 2014

## Facteurs de risque et dépistage

Le développement d'un CCR nécessite des milliers d'évènements mutationnels avant que l'un d'entre eux n'échappe aux mécanismes de détection et de défense cellulaires, ce qui rend compte du nombre important de facteurs de risque endogènes et exogènes susceptibles d'intervenir dans la carcinogénèse colorectale.

En France qui, comme d'autres pays industrialisés, compte parmi les régions à risque élevé de CCR, la population est classée en trois niveaux de risque avec une stratégie de dépistage adaptée à chacun de ces niveaux (6,8,9).

Les personnes à risque moyen dans la population générale sont les hommes et les femmes de plus de 50 ans (94% des CCR survenant après 50 ans). Le dépistage en France pour ce groupe consiste en la recherche d'un saignement occulte dans les selles, tous les deux ans, de 50 à 74 ans, suivie d'une coloscopie en cas de positivité.

Les personnes à risque élevé sont celles ayant un des facteurs de risque suivants :

- Un antécédent personnel d'adénome de plus d'un centimètre ou des adénomes avec contingent villositaire ou un antécédent de CCR. Une coloscopie de surveillance doit alors être effectuée trois ans plus tard puis tous les cinq ans si elle est normale.
- Un antécédent de CCR avant 60 ans chez un parent du premier degré ou chez deux parents du premier degré quelque soit l'âge. Le dépistage consiste alors en une première coloscopie à 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index, puis tous les 5 ans si elle est normale.
- Une maladie de Crohn colique ou une rectocolite hémorragique (RCH), soit étendue, soit évoluant depuis plus de 7 ans, soit associée à une cholangite sclérosante. Le dépistage de la dégénérescence de la maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) repose alors sur les coloscopies itératives.

Les personnes à risque très élevé, représentant 1 à 3% de la population générale, sont celles présentant une polypose adénomateuse familiale (PAF) ou un syndrome de Lynch (*Hereditary non polyposis colorectal cancer*, ou HNPCC (10,11)). Le diagnostic du syndrome de Lynch repose actuellement sur les critères de Bethesda (Figure 4) (12). La figure 5 représente les proportions tenues par ces différentes formes héréditaires de CCR.

Bethesda
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cancer colorectal avant 50 ans.</li> <li>■ 2 tumeurs du spectre large HNPCC synchrones ou métachrones chez un même patient quel que soit l'âge.</li> <li>■ Cancer colorectal avec histologie évocatrice, diagnostiqué avant 60 ans.</li> <li>■ 2 cancers du spectre large HNPCC chez 2 apparentés au 1° dont l'un à moins de 50 ans.</li> <li>■ 3 cancers du spectre large chez 3 apparentés au 1° ou 2° quel que soit l'âge.</li> </ul>

Figure 4 : Critères de Bethesda  
Source : Umar et al. J Natl Cancer Inst. 2004

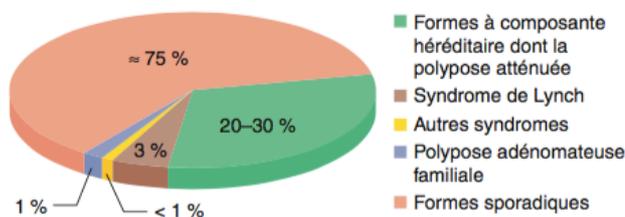


Figure 5 : Répartition des formes héréditaires des CCR  
La polypose adénomateuse familiale dans sa forme atténuée ou un déterminisme « oligogénique » seraient responsables de 20 à 30% des CCR.  
Source : D. Tougeron, EMC, Carcinogénèse colorectale, données fondamentales, 2014

La variabilité d'incidence du CCR dans le temps et l'espace suggère une importante influence de facteurs environnementaux. Il s'agit essentiellement de facteurs alimentaires et de facteurs liés au mode de vie. Tout d'abord l'alcool (notamment une consommation supérieure à 30g par jour) et le tabac sont associés à une augmentation du risque de CCR (13–15). Le régime alimentaire, le syndrome métabolique et l'activité physique sont également associés à une modification du risque. En effet, la consommation des protéines apparaît liée à une augmentation du risque de CCR. Les données concernant la consommation de viande sont discordantes, le risque étant plutôt lié à une consommation excessive de viande rouge (16,17). La charcuterie, riche en graisse et conservée à l'aide de nitrites dont les dérivés sont mutagènes, possède un rôle potentiellement néfaste (16). Une activité physique régulière réduirait le risque de CCR. Un apport calorique élevé, l'obésité ainsi que la sédentarité sont associés à un risque majoré d'adénomes ou de CCR (18–20). Enfin le diabète de type 2 est également un facteur de risque de CCR (21).

#### Physiopathogénie : la séquence adénome-cancer

Dans 98% des cas, les CCR sont des adénocarcinomes, mais il existe des formes histologiques plus rares telles que les sarcomes (< 2%). L'adénocarcinome colorectal résulte de la prolifération non contrôlée de cellules cancéreuses, développées à partir d'une cellule épithéliale intestinale ayant acquis des atypies cyto-nucléaires. Ce processus, décrit en 1990 par Fearon et Vogelstein (22), comporte plusieurs étapes successives évoluant sur environ 10 ans, et est appelé « séquence adénome-cancer ». La majorité des CCR dérive en effet d'adénomes, après des étapes de dysplasie de degré croissant, au sein de laquelle s'associent des anomalies architecturales de l'épithélium glandulaire colorectal. La prolifération tumorale cancéreuse reste d'abord confinée à l'épithélium (carcinome *in situ*), puis s'organise progressivement et acquiert une néo-vascularisation qui lui permet de s'étendre en

profondeur, dans la paroi colique. Après effraction de la membrane basale, elle envahit le chorion muqueux riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques. Elle peut alors s'étendre vers les ganglions lymphatiques régionaux le long des axes vasculaires. Au fur et à mesure de cette évolution, des cellules tumorales peuvent se détacher et migrer dans la circulation générale. Ainsi, fixées dans d'autres organes, ces dernières peuvent être le point de départ de métastases viscérales.

La carcinogénèse colique est un processus d'initiation puis de transformation de cellules normales suite à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN aboutissant à une instabilité génomique (23–25). Les déterminants de l'instabilité génétique sont en majorité liés à des mécanismes cellulaires fondamentaux comme le cycle cellulaire, la réplication ou la réparation de l'ADN. Ces mécanismes sont normalement interconnectés et forment autant de points de contrôle dont les cellules tumorales s'affranchissent. À ces mécanismes s'ajoutent les modifications épigénétiques qui n'affectent pas directement l'intégrité du génome, mais peuvent en changer le fonctionnement et la dynamique.

### Traitement du CCR

La stratégie thérapeutique repose sur l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La chirurgie est à l'heure actuelle le seul traitement curatif du CCR. Les techniques utilisées obéissent aux règles de la chirurgie carcinologique : résection monobloc de la tumeur, sans effraction et avec des marges de sécurité suffisantes, associée à un curage ganglionnaire emportant l'ensemble du territoire de drainage de l'organe concerné. Le passage de cellules tumorales dans la circulation générale, leur dissémination et leur greffe sur certains organes permettent le développement de métastases viscérales. Les sièges privilégiés des métastases de CCR sont le foie et les poumons. Le seul traitement curatif de ces

métastases est la chirurgie, qui n'est envisagée qu'en cas de maladie stabilisée et contrôlée par une chimiothérapie.

La chimiothérapie, administrée par différentes voies (intraveineuse, intraartérielle, intrapéritonéale), peut être délivrée dans trois cas. En néo-adjuvant, elle permet de stabiliser ou de faire régresser une maladie métastatique afin de préparer à une chirurgie d'exérèse. Elle assure également la sélection de patients « bons-répondeurs », ayant un meilleur pronostic et étant d'autant plus candidats à une chirurgie. En adjuvant après une chirurgie, elle a pour but de diminuer les risques de récurrence tumorale et de dissémination métastatique, et d'augmenter la survie. Enfin en situation palliative, elle vise à améliorer la survie et le confort des patients.

Les options thérapeutiques sont définies en fonction du stade de la tumeur. Pour les stades I et II le traitement de référence est la chirurgie d'emblée et il n'existe pas à l'heure actuelle d'indication à l'administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante. La chimiothérapie adjuvante est toujours débattue pour les stades II, selon les facteurs de mauvais pronostic (26). Le traitement de référence pour le stade III allie une chirurgie première suivie d'une tri-chimiothérapie adjuvante de type FOLFOX (27). La chimiothérapie adjuvante apporte alors un bénéfice sur la survie à 5 ans de 25 à 33% (28,29). Enfin au stade métastatique, le traitement de référence repose sur la chimiothérapie. En cas de métastases résécables, la chimiothérapie est administrée dans une optique néo-adjuvante dans le but de contrôler la maladie métastatique voire de faire régresser les lésions, ceci afin de sélectionner les patients qui bénéficieront de la chirurgie de ces métastases. En cas de métastases non résécables, la chimiothérapie peut être administrée dans une optique néo-adjuvante afin d'obtenir un « *downstaging* » des lésions qui les rendait résécables, ou dans une optique palliative.

## Facteurs pronostics

De nombreux facteurs cliniques tels que l'âge (30), le sexe masculin ou encore les formes compliquées de CCR sont facteurs de mauvais pronostic. Ces formes compliquées (occlusion intestinale, perforation, abcès ou péritonite) seraient associées à une augmentation de la morbi-mortalité postopératoire, mais aussi à une diminution de la survie à 5 ans d'environ 20% (31). Outre ces éléments, des marqueurs sériques sont également facteurs de mauvais pronostic dans le CCR, notamment la protéine C réactive (CRP), l'albumine sérique de part son lien avec la réaction inflammatoire systémique et la dénutrition (32–35), l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) (36) ou encore l'ADN tumoral circulant (37). Des marges de résection envahies ou encore la survenue de complications post-opératoires grèvent également le pronostic des patients opérés de CCR.

Les caractéristiques tumorales et histopathologiques jouent un rôle prépondérant dans l'histoire naturelle de la maladie. La classification tumor-node-metastasis (TNM) (38) est la classification histopronostique internationale de référence, d'où découle la prise en charge du CCR et notamment les indications de chimiothérapies adjuvantes. Elle distingue de façon indépendante cinq niveaux d'envahissement pariétal (Tis, T1, T2, T3, T4), trois niveaux d'extension ganglionnaire (N0, N1, N2) et la présence ou non de métastases (M0, M1). Quatre stades sont ainsi individualisés, auxquels sont associés des pronostics différents (39). Au cours du développement tumoral, les envahissements veineux et lymphatiques participent à la formation de micro-métastases qui dissémineront dans l'organisme et formeront de nouvelles tumeurs dans des sites secondaires. Plusieurs études ont identifié ces deux caractéristiques histopathologiques comme étant des facteurs pronostics péjoratifs indépendants (40). L'envahissement péri-nerveux est également un facteur pronostic indépendant (41), tout comme le bourgeonnement tumoral et le degré de différenciation (42).

Enfin, d'autres facteurs sont désormais reconnus comme facteurs pronostics dans le CCR, comme l'instabilité microsatellitaire (MSI), qui est un facteur indépendant de bon pronostic, l'aneuploïdie ou d'autres altérations chromosomiques.

#### Qu'est-ce que le microbiote intestinal et quel est son rôle?

Le microbiote intestinal est constitué par environ  $100 \times 10^{18}$  micro-organismes (bactéries, virus et champignons) présents dans le tube digestif d'un adulte humain (43,44). La quantité de micro-organismes varie considérablement entre la bouche et le rectum, mais la composition du microbiote est relativement stable sur chaque segment du tube digestif (45). Toutefois, il est bien différent entre les individus. Il est en fait acquis très tôt via la flore commensale de la peau, du vagin et de la région anale de la mère, et se modifie préférentiellement pendant les deux premières années de la vie du fait des interactions entre les processus physiologiques de l'hôte et les micro-organismes présents dans son environnement (46–48). Sa composition se stabilise ensuite mais il persiste quelques modifications au cours de la vie du fait de facteurs environnementaux, développementaux et pathologiques (49,50). Toutefois, chez la personne âgée, la composition du microbiote intestinal s'altère progressivement, tout en maintenant ses fonctions physiologiques (51–54).

Le côlon contient approximativement  $10^{14}$  bactéries (soit 70 % des micro-organismes du corps humain) (55,56) et est colonisé par environ  $10^3$  espèces microbiennes différentes, dont la plupart sont des bactéries (49,51,57). Une distinction doit être réalisée entre le microbiote provenant du contenu de la lumière des organes digestifs, appelé « flore luminale », et celui constitué par les micro-organismes qui ont pénétrés la couche de mucus présent sur la muqueuse du tube digestif, appelé « flore associée aux muqueuses » (56).

Dans l'état actuel des connaissances, la flore commensale composant le microbiote intestinal comporterait plus de 50 phyla et plus de 500 espèces bactériennes différentes. Bien que le nombre exact d'espèces et leur variabilité entre les individus doivent encore être caractérisés (58,59), ceux-ci apparaissent largement dépendant du mode de vie, du régime alimentaire et du génotype de l'hôte (60–62). Le microbiote intestinal humain est essentiellement composé par 3 phyla dominants : les *Firmicutes* (30-50 %), les *Bacteroidetes* (20-40 %) et les *Actinobactéries* (1-10 %). Les anaérobies strictes telles que *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* et *Atopobium* représentent la majorité du microbiote intestinal (63), alors que les anaérobies facultatives telles que *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Streptococci* et *Enterobacteriaceae* sont minoritaires (environ 1000 fois moins abondantes). Le fait que la composition du microbiote intestinal soit différente sur chaque segment du tube digestif doit être souligné, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria* représentant par exemple plus de 90 % des phyla bactériens retrouvés dans le côlon mais seulement 50 % de ceux de l'intestin grêle qui est composé à 40 % de *Firmicutes* (64).

Le microbiote intestinal est une barrière naturelle vis-à-vis de nombreux processus infectieux. Il joue également un rôle majeur dans de nombreuses fonctions protectrices, structurelles et métaboliques du tube digestif et participe ainsi largement au maintien de l'homéostasie intestinale (65). La muqueuse intestinale constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les micro-organismes pathogènes du tube digestif, et contre les molécules toxiques qu'ils produisent. Toutefois, après la détection rapide de la présence de pathogènes, les cellules épithéliales intestinales doivent à la fois mettre en place les réponses immunitaires adaptées, mais également maintenir la tolérance vis-à-vis des bactéries non-pathogènes (66). Ainsi, le microbiote intestinal empêche la colonisation anormale du tube digestif par certains pathogènes (67), par la mise en jeu d'une compétition entre micro-

organismes au niveau de certains récepteurs et de la captation de certains nutriments, une stabilisation de la barrière intestinale et la production de substances antimicrobiennes (65). Le microbiote intestinal joue également un rôle structurel évident sur l'épithélium intestinal, participant notamment au trophisme et à la vascularisation de la muqueuse intestinale, et au maintien de ses fonctions d'absorption. Il est aussi impliqué dans de nombreuses fonctions métaboliques (65) : il participe (i) aux processus de fermentation anaérobie par la production de CO<sub>2</sub>, d'H<sub>2</sub>, de CH<sub>4</sub> et d'acides gras à courtes chaînes, et (ii) à la fermentation protéolytique par la production de métabolites tels que les phénols, les amines, l'ammoniac, les indoles et les composés nitrosylés. L'ensemble de ces métabolites peut avoir un effet sur l'expression de certains gènes impliqués dans la différenciation et la prolifération de l'épithélium intestinal, et peut aussi moduler la synthèse de vitamines, l'absorption ionique et la production de mucus (65,68–70).

### Microbiote intestinal et CCR

La variabilité géographique de l'incidence du CCR suggère une implication forte de facteurs environnementaux, et plusieurs facteurs de risque ainsi ont été mis en évidence, comme décrit plus tôt, tels que la consommation d'une nourriture enrichie en graisses, l'obésité et le mode de vie occidental (71). Ainsi, ces dernières dizaines d'années, une attention de plus en plus importante a été portée sur le possible rôle des micro-organismes dans les processus de carcinogénèse et, à l'heure actuelle, ils pourraient être impliqués dans environ 20 % des cancers (72), et particulièrement dans le CCR (73).

Le premier lien entre le microbiote intestinal et le CCR a été fait en 1975 sur un modèle de CCR induit chimiquement chez des rats axéniques (dépourvus de microbiote) qui développaient plus de tumeurs que des animaux conventionnels (74). Par ailleurs, plusieurs études récentes ayant identifié l'exposition fréquente aux antibiotiques comme facteur de

risque de CCR sont venues renforcer cette hypothèse, via les altérations potentielles du microbiote qu'elle induirait (75,76). Contrairement à la carcinogénèse gastrique qui semble être reliée à l'effet d'un seul pathogène, *Helicobacter pylori* (77), l'implication des bactéries dans la carcinogénèse colorectale semble être plus complexe, impliquant notamment des phénomènes de dysbiose, déséquilibres de la composition du microbiote, avec l'émergence d'une communauté microbienne pro-carcinogène capable d'induire des réponses intestinales pro-inflammatoires et des altérations cellulaires impliquées dans la carcinogénèse (57,78,79). Toutefois, il n'existe pas encore de consensus sur les variations de la composition du microbiote observées dans le CCR. Ainsi, certaines espèces bactériennes ont été identifiées et suspectées de jouer un rôle dans la carcinogénèse colorectale (65,80). Elles pourraient exercer des effets plus ou moins directs sur les processus de carcinogénèse colique. Il est probable que ces processus mettent en jeu l'action combinée de plusieurs espèces bactériennes via des mécanismes extrêmement variés (81). Ces mécanismes incluent l'action de toxines et autres facteurs de virulence, un métabolisme microbien affectant la carcinogénèse, la modulation des défenses immunitaires de l'hôte et des processus inflammatoires, l'induction d'un stress oxydant, et la régulation de mécanismes de défenses anti-oxydantes. Ces espèces sont principalement *Helicobacter pylori* (82–86), *Streptococcus bovis/gallolyticus* (87–91), *Bacteroides fragilis* (91–95), *Enterococcus faecalis* (79,96), *Clostridium septicum* (97–99), *Fusobacterium nucleatum* (100–102) et *Escherichia coli* (*E. coli*) (103–105).

### Escherichia coli et CCR

L'espèce bactérienne *Escherichia coli* a été isolée à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par Théodore Escherich (1857-1911) dans le cadre de ses travaux sur la colonisation du tube digestif des nouveau-nés. Il s'agit du bacille Gram négatif (BGN), non-sporulant, anaérobie facultatif, le plus abondant dans le côlon humain, essentiellement sous la forme de souches commensales.

Mais il s'agit également d'un redoutable pathogène impliqué dans des pathologies intestinales et extra-intestinales (urinaires, nerveuses,...) sévères, et responsable de plusieurs millions de décès par an (106,107).

Les souches de *E. coli* sont classées en six groupes phylogénétiques principaux (A, B1, B2, C, E et D) sur la base de la détection de six gènes essentiels (*trpA*, *trpB*, *pabB*, *putP*, *icd* et *polB*). Les groupes A (40,5%), B1 (17%), B2 (25,5%) et D (17%) sont les quatre groupes les plus importants (108). La majorité des souches pathogènes de *E. coli* appartient aux groupes B2 et D, dont la prévalence dans les flores des populations humaines des pays industrialisés est en nette augmentation ces vingt dernières années (109). L'espèce bactérienne *E. coli* possède donc une diversité et une clonalité importantes, expliquant les nombreuses variations inter-individuelles de flore, et il a pu être établi que chaque individu héberge une souche prédominante résidant dans le côlon pendant de longues périodes, et une souche secondaire présente de manière transitoire. La variabilité génétique retrouvée chez *E. coli* est due à la grande plasticité qui caractérise son génome. Il existe deux fonds génétiques principaux : le « fond commun », présent chez toutes les souches de *E. coli*, et le « fond dérivé », très différent entre les souches, qui permet l'expression de facteurs d'adaptabilité et de virulence. Ces facteurs sont codés par des gènes regroupés sur des îlots génomiques et/ou de pathogénicité qui confèrent à la bactérie des fonctions et/ou des capacités supplémentaires d'adaptation au milieu, de résistance aux antibiotiques, métaboliques (capture du fer,...), de symbiose ou de virulence (adhésines, toxines, hémolysines,...).

Parmi les facteurs de virulence acquis par les *E. coli* pathogènes, la capacité à produire des toxines jouerait un rôle majeur dans le potentiel carcinogène de certaines souches. En effet, parmi elles, les cyclomodulines sont une famille de toxines et d'effecteurs bactériens capables de perturber le cycle cellulaire des cellules de l'hôte et de créer des dommages de l'ADN (110), les impliquant ainsi dans les phénomènes de carcinogénèse colorectale. Parmi

ces toxines, la colibactine, décrite en 2006 par Nougayrède et al. (111), est codée par un îlot génomique appelé îlot *pks* (polyketide synthase), et est produite par certaines souches de *E. coli* appartenant au phylogroupe B2, de *Citrobacter*, de *Klebsiella* et d'*Enterobacter* (112). Même si la colibactine n'a pas encore été purifiée à ce jour, plusieurs arguments permettent d'affirmer qu'elle agit comme une cyclomoduline en arrêtant le cycle cellulaire eucaryote en phase G2/M (111). Par ailleurs, la colibactine semble également capable d'induire, *in vitro* et *in vivo*, des dommages de l'ADN, notamment des cassures double-brin, qui peuvent favoriser la transformation maligne des cellules intestinales. La colibactine pourrait également favoriser la croissance tumorale par la modification du microenvironnement tumoral (113), l'induction de l'émergence de cellules épithéliales intestinales en sénescence sécrétant des facteurs de croissance pro-tumoraux (114), et la sécrétion de molécules pro-carcinogènes par des cellules infiltrantes (103,115). Par ailleurs, l'augmentation de la colonisation par des *E. coli* productrices de colibactine a été corrélée à une augmentation de l'index de prolifération Ki-67 dans les tumeurs de patients opérés de CCR (116). De plus, la colibactine serait capable d'inhiber le système mismatch repair (MMR) de réparation de l'ADN dans le CCR par l'induction d'un stress oxydant (117). Il a été montré que la colonisation du tube digestif par des souches de *E. coli* productrices de colibactine pouvait intervenir très tôt dans le développement, notamment par la transmission du microbiote de la mère à l'enfant pendant l'accouchement, exposant ainsi de manière chronique l'individu à ces bactéries pathogènes potentiellement pro-carcinogènes (118).

Plusieurs études ont montré un lien très clair entre les *E. coli* associées aux muqueuses et le CCR (104,116,119). Les *E. coli* de phylogroupes B2 et D semblent particulièrement impliquées (115,119) et comprennent la plupart des souches pathogènes qui expriment des facteurs de virulence et/ou sont impliquées dans les MICI qui sont des facteurs de risque connus de CCR (120,121). En effet, plusieurs études ont montré des hauts niveaux de

colonisation par des *E. coli* associées aux muqueuses chez les patients atteints de CCR par rapport aux patients contrôles. Martin et al. montraient que plus de 70 % des échantillons de muqueuses coliques issus de patients porteurs de CCR étaient colonisés par *E. coli* (105). Une augmentation de la colonisation par des *E. coli* associées aux muqueuses et aux tumeurs coliques a ensuite été confirmée par de nombreuses études, suggérant fortement son implication dans la carcinogénèse colorectale (116,119). Comme évoqué, les souches de *E. coli* isolées sur les échantillons tissulaires issus de patients atteints de CCR portent fréquemment des gènes qui leur procurent un pouvoir pathogène, comme l'adhésion aux cellules épithéliales intestinales, la translocation de cellules M, la modulation de l'angiogénèse et une génotoxicité (115,119). Ainsi, les cyclomodulines produites par certaines souches virulentes de *E. coli*, et notamment la colibactine, peuvent interférer avec le cycle cellulaire eucaryote et induire des dommages de l'ADN, conduisant à une instabilité génomique impliquée dans la carcinogénèse colorectale (111). Ces *E. coli* productrices de colibactine sont préférentiellement détectées chez les patients porteurs de CCR (jusqu'à 66 % des patients atteints de CCR contre environ 20 % des patients contrôles), et leur colonisation est augmentée dans les muqueuses coliques des patients porteurs de CCR plus avancés, de stades III-IV, que chez les patients atteints de CCR de stade I (116,119).

L'effet pro-carcinogène des *E. coli* de phylogroupe B2 a été confirmé chez l'animal, particulièrement en ce qui concerne l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires et l'induction d'une prolifération cellulaire (114,122). Aussi, dans des modèles murins de cancers associés aux colites, la persistance des *E. coli* productrices de colibactine est augmentée dans le tube digestif, induisant des dommages épithéliaux et une prolifération cellulaire dépendants de mécanismes pro-inflammatoires, particulièrement au niveau des macrophages. Par ailleurs, des *E. coli* entéropathogènes ont été détectées dans le CCR et sont capables d'induire *in vitro* l'inhibition du système MMR de réparation de l'ADN, par l'action

post-transcriptionnelle d'effecteurs protéiques bactériens (EspF) et par l'induction de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par l'hôte (123,124). Plus récemment, Gagnière et al. ont décrit une augmentation de la colonisation par *E. coli* dans les CCR présentant une MSI, et ont montré que des souches productrices de colibactine isolées de patients atteints de CCR inhibaient in vitro le système de réparation MMR de l'ADN via la production de ROS (117). Ces interactions entre les systèmes de réparation de l'ADN et les bactéries conduisent à une augmentation du taux de mutations dans les cellules épithéliales intestinales de l'hôte, jouant ainsi un rôle dans la promotion du CCR (124). Au-delà de cette simple interaction entre ce système de réparation de l'ADN et *E. coli*, il semblerait exister plus largement des interactions fortes entre le microbiote intestinal, les métabolites qu'il produit, le régime alimentaire et le système MMR de réparation de l'ADN (125).

### Présentation de l'étude

Même si la littérature reste pauvre sur le sujet, il existe de plus en plus d'arguments en faveur de l'implication du microbiote intestinal comme facteur pronostic du CCR. En effet, des analyses comparatives du microbiote intestinal chez des patients à plusieurs stades de la maladie ont mis en évidence des caractéristiques spécifiques de la composition du microbiote chez les patients à plus mauvais pronostic, impliquant notamment plusieurs espèces ayant un rôle reconnu dans la carcinogénèse colorectale (126), dont *E. coli* (116). Des travaux préliminaires de l'équipe du laboratoire M2iSH (Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte, Inserm U1071, Université Clermont Auvergne), réalisés à partir de macrobiopsies de muqueuses et de tumeurs coliques de patients opérés de CCR dans le service de Chirurgie Digestive du CHU de Clermont-Ferrand entre 2007 et 2010, ont montré une augmentation de la colonisation de la muqueuse colique par *E. coli* chez les patients opérés d'un CCR de stade III-IV du fait d'une corrélation avec à la fois le degré d'invasion

pariétale, l'envahissement ganglionnaire et l'index de prolifération (116). Vis-à-vis des différentes caractéristiques des souches, ces travaux ont également montré une augmentation de la colonisation des muqueuses et des tumeurs coliques par des souches de phylogroupe B2 ou productrices de cyclomodulines chez les patients atteints de CCR de stades II-III-IV. Il s'agissait de la première preuve de l'implication d'*E. coli* comme facteur pronostic du CCR.

Au-delà du stade tumoral, ayant maintenant un recul suffisant concernant le suivi de ces patients, le but de ce travail était d'étudier l'impact de la colonisation colique par les BGN et des *E. coli*, ainsi que certaines caractéristiques de ces dernières (clonalité, phylogroupes, production de cyclomodulines, présence de l'îlot *pks*) sur les résultats oncologiques à long terme de ces patients opérés de CCR, notamment dans l'optique de conforter le rôle pronostic d'*E. coli* dans le CCR.

# Matériels et Méthodes

## Aspect éthique

Cette étude a été réalisée après accord du comité d'éthique local du CHU de Clermont Ferrand.

## Design de l'étude et population

Entre Mars 2007 et Octobre 2013, 88 patients opérés d'un cancer du côlon dans le Service de Chirurgie Digestive du CHU de Clermont-Ferrand étaient inclus prospectivement . Deux cohortes de patients consécutifs ont été établies, la première de Mars 2007 à Octobre 2009 (n = 46), et la seconde de Février 2012 à Octobre 2013 (n = 42). Les critères d'exclusion étaient un traitement néo-adjuvant du cancer colique, un antécédent de résection colique, une chirurgie en urgence et la prise d'antibiotiques dans les 4 semaines avant la chirurgie.

Les données cliniques (sexe, âge, siège de la tumeur, présence de métastases) étaient collectées de manière anonyme à l'inclusion.

## Intervention chirurgicale

La colectomie était réalisée par laparotomie ou par laparoscopie. Aucun patient n'avait reçu de préparation colique mécanique ni d'antibiothérapie en préopératoire. Tous bénéficiaient d'une antibioprophylaxie au moment de l'incision par cefoxitime 2g (une injection intraveineuse), selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR : [www.sfar.org](http://www.sfar.org)). La chirurgie réalisée suivait les bonnes pratiques de chirurgie colique carcinologique avec le curage ganglionnaire recommandé (Figure 6). Le

rétablissement de continuité était réalisé dans le même temps, sans stomie de protection et aucun drainage post-opératoire n'était laissé en place.

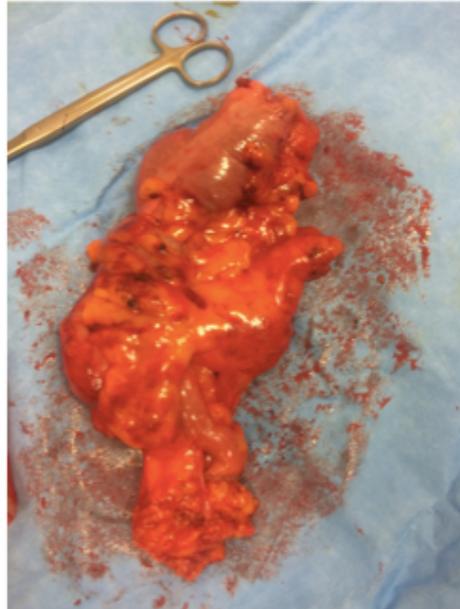


Figure 6 : Pièce d'hémi-colectomie droite avec curage ganglionnaire

### Prélèvements coliques

A la fin de l'intervention, lors de l'extraction de la pièce opératoire, cette dernière était ouverte et nettoyée au sérum physiologique afin d'exposer la totalité de la muqueuse. Des échantillons macroscopiques étaient prélevés en salle d'opération immédiatement sur pièce fraîche : un fragment de muqueuse non tumorale de 5mm<sup>2</sup> situé à environ 10cm de la tumeur primitive et un fragment de tumeur de 5mm<sup>2</sup> situé en surface de la tumeur.

Chaque fragment était à son tour divisé en 2 : une partie pour l'analyse bactérienne immédiate, stockée à 4°C et acheminée rapidement au laboratoire de bactériologie, l'autre partie congelée dans l'azote liquide puis transférée au congélateur à - 80°C pour les autres analyses (histologie, immunohistochimie, biologie moléculaire). Une fois les prélèvements effectués, la pièce opératoire fraîche était acheminée au laboratoire d'Anatomie Pathologique

du CHU de Clermont Ferrand (Pr. Déchelotte) pour analyse macroscopique et histopathologique conventionnelle à partir de coupes de 5µm. Cela permettait de confirmer la malignité et de déterminer le stade TNM des tumeurs selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) septième édition (38) (Figure 7), le grade de différenciation tumorale, la présence ou non de nécrose tumorale, d'un contingent colloïde, d'engainements périnerveux ou d'embolies vasculaires.

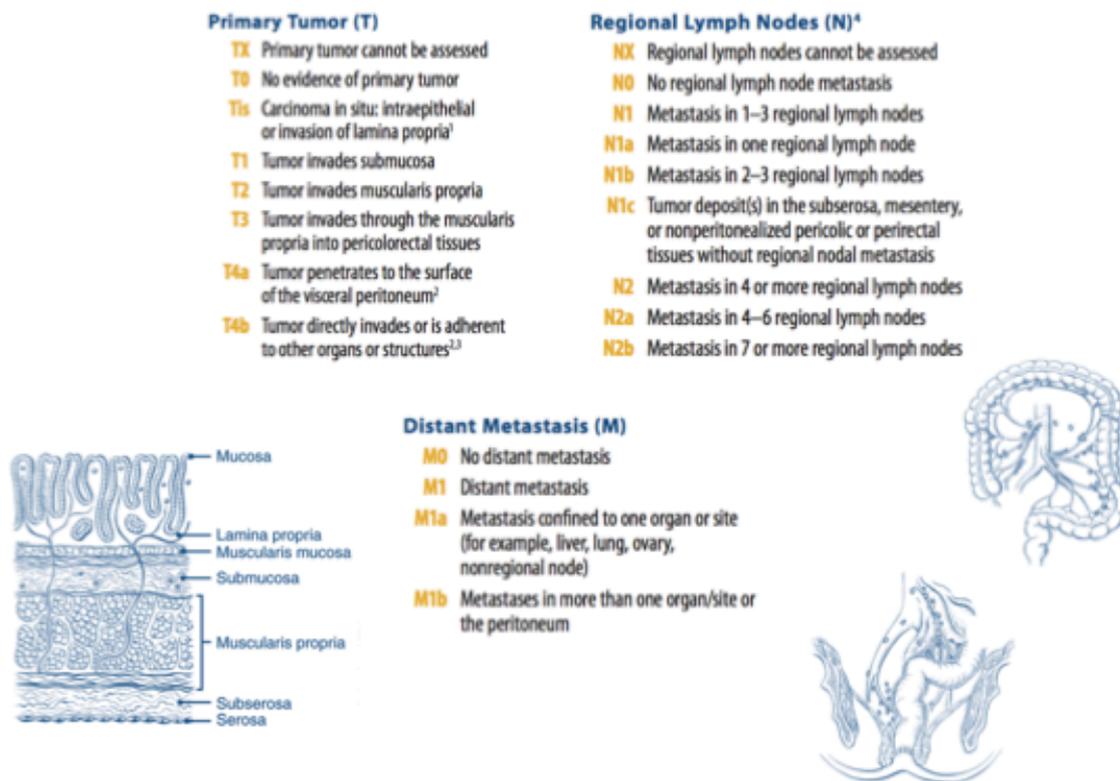


Figure 7 : Classification TNM des cancer du côlon et du rectum  
Source : American Joint Committee on Cancer, 7th Edition

### Analyses microbiologiques

Les prélèvements (tumeurs et muqueuses saines péri-tumorales) étaient immédiatement traités comme décrit dans de précédents travaux (116,119) pour l'identification et la détermination des niveaux de colonisation par les BGN et les *E. coli* associés aux muqueuses péri-tumorales (BGNMA et *E. coli*MA) et tumorales (BGNTA et *E. coli*TA) ou internalisés dans les muqueuses péri-tumorales (BGNMI et *E. coli*MI) et

tumorales (BGNTI et *E. coli*TI ). Les caractéristiques génotypiques des souches, telles que le phylogroupe et la présence de gènes codant pour les cyclomodulines, étaient précisées par PCR. L'expression des cyclomodulines était enfin confirmée en développant un modèle d'étude de l'effet cytopathologique sur des cellules épithéliales HeLa (119).

### Suivi

Après réception des analyses anatomopathologiques complètes des pièces opératoires, chaque dossier était présenté en réunion pluridisciplinaire d'oncologie. Si indiquée, les patients recevaient une chimiothérapie adjuvante et étaient suivis tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Un examen clinique, un dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et un scanner thoraco-abdominopelvien étaient réalisés à chaque visite.

Entre Septembre 2016 et Janvier 2017, le dossier de chaque patient inclus a été examiné rétrospectivement et les patients et/ou leur(s) médecin(s) référent(s) ont été contactés par téléphone afin de recueillir les informations quant au suivi de la maladie (date des dernières nouvelles, présence d'une récurrence locale ou à distance, cause du décès le cas échéant).

### Critères de jugement

Les critères de jugement étaient la survie globale (SG) spécifique au cancer et la survie sans récurrence (SSR), métastatique et/ou locorégionale, à 5 ans de l'intervention chirurgicale.

### Analyse statistique

Toutes les analyses ont été réalisées en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5% sous le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station US).

Une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification (p) était inférieur à 0.05 (risque  $\alpha=5\%$ ). La population était décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles et par la moyenne (+/- écart-type associé) ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique (normalité étudiée par le test de Shapiro-Wilk). S'agissant de données censurées (SG et SSR), ces dernières ont été estimées par méthode de Kaplan-Meier puis comparées entre groupes par test du log-rank (analyse univariée) ou modèle de Cox à risques proportionnels. En situation multivariée, les covariables ont été retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. Les résultats sont exprimés en termes d'hazard-ratio (HR) et intervalle de confiance à 95%. La multicolinéarité entre facteurs pronostics a été étudiée. Ainsi, les comparaisons ont considéré le test de Student ou le test de Mann-Whitney si conditions du t-test non respectées ((1) normalité et (2) homoscedasticité étudiée par le test de Fisher-Snedecor) pour les variables quantitatives et le test du Chi2 ou le cas échéant le test exact de Fisher pour les paramètres de nature catégorielle.

# Résultats

## Description de la population et caractéristiques étudiées

Entre Mars 2007 et Octobre 2013, 88 patients opérés d'un cancer colique étaient inclus prospectivement. Le sexe ratio était de 1 pour 1 (44 hommes et 44 femmes). Au total 41 patients étaient pris en charge pour une lésion du côlon droit et 47 pour une tumeur colique gauche. L'âge moyen était de 69 ans au moment de l'intervention.

Les données concernant le stade tumoral et la classification TNM, le degré de différenciation tumorale, la présence de nécrose, d'un contingent colloïde, d'engainements péri-nerveux ou d'embolies vasculaires, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante, qu'elle soit théoriquement recommandée, conseillée en réunion de concertation pluridisciplinaire ou réellement reçue (en précisant la raison en cas de non respect des recommandations) sont résumées dans le Tableau 1.

Au total, 20 patients (23%) présentaient un cancer du côlon de stade I, 35 (40%) de stade II, 21 (24%) de stade III et 12 (13%) de stade IV. Trente patients recevaient une chimiothérapie adjuvante alors qu'elle était théoriquement recommandée pour 40 malades. Dix patients n'avaient pas reçu la chimiothérapie à cause d'un âge trop élevé (n=6), de lourdes comorbidités (n=2) et d'un décès avant le début de celle-ci (n=2).

Concernant les caractéristiques microbiologiques, la recherche portait sur l'identification et la détermination des niveaux de colonisation des BGN associés et internalisés aux muqueuses non-tumorales (BGNMA et BGNMI) et tumorales (BGNTA et BGNTI). Il en était de même pour les *E. coli* (*E.coli*MA, *E.coli*MI, *E.coli*TA et *E.coli*TI). Le nombre de clones différents, les phylogroupes d'*E. coli* A, B1, B2 et D, ainsi que les souches productrices de cyclomodulines et en particulier de colibactine n'étaient disponibles que chez les patients de la première cohorte. Ces données sont résumées dans le Tableau 2.

### Analyse des survies

La SG spécifique au CCR à 5 ans était de 82 % tous stades confondus. Il n'existait pas de différence de SG spécifique au cancer entre les deux parties de la cohorte (Figure 8). Cinquante deux pour cent des décès étaient dus à l'évolution du cancer colique, 9,5 % à des complications chirurgicales, 9,5 % à la survenue à distance d'un second cancer et 29 % à une autre affection non cancéreuse sans lien avec le cancer colique. La SSR à 5 ans était de 81%. Dix neuf pour cent (n = 17) des patients ont développé des métastases et il n'existait qu'une seule récurrence locale diagnostiquée en même temps qu'une récurrence métastatique pour le même patient. Parmi les atteintes métastatiques, 64 % étaient hépatiques (n=11), 12 % pulmonaires (n=2), 12 % cérébrales (n=2), 6 % osseuses (n=1) et 6 % péritonéales (n=1).

### Facteurs pronostics : analyse univariée

Concernant les données cliniques et anatomopathologiques, seuls un statut ganglionnaire positif (HR de 9,17 [2,55 ; 32,95] (p=0,001)), la présence de métastases (HR de 6,66 [2,30 ; 19,27] (p<0,001)) et un stade IV (HR de 15,50 [1,86 ; 129,14] (p=0,01)) diminuaient la SG à 5 ans (Tableau 1). Il n'existait pas d'influence du niveau de colonisation colique par les BGN ou les *E. coli* sur la SG liée au CCR à 5 ans. (Tableau 2). En revanche, il existait une altération de la SG spécifique au CCR chez les patients colonisés par des *E. coli* de phylogroupes B2 (HR=2,32 [0,96 ; 5,61] (p=0,06)) et B2 + D ((HR=1,69 [0,94 ; 3,04] (p=0,08)), ainsi que chez ceux colonisés par des *E. coli* productrices de colibactine (HR=7,71 [0,93 ; 64,10] (p=0,06)). La capacité pour les souches à produire une cyclomoduline n'altérait pas la SG liée au CCR (p=0,17) (Tableau 2).

Seul un statut ganglionnaire positif altérait la SSR à 5 ans (HR=2,77 [1,04 ; 7,42] (p=0,04)). Le niveau de colonisation colique par les BGN ou les *E. coli* n'influçait pas la

SSR à 5 ans. La présence de souches productrices de cyclomodulines, notamment de colibactine, n'altérerait pas la SSR à 5 ans. Ces résultats sont repris dans les Tableaux 3 et 4.

#### Analyse multivariée : Tableaux 5 et 6

En analyse multivariée, en ajustant sur les facteurs pronostics connus mais également identifiés dans notre analyse univariée (âge au moment de l'opération, stade N, stade M), la présence de *E. coli* productrices de colibactine était un facteur indépendant altérant la SG spécifique au CCR à 5 ans (HR=18,58 [1,75 ; 197,18] (p=0,01)) (Figure 9). De plus, dans ce même modèle d'analyse multivariée, la colonisation par des souches d'*E. coli* appartenant aux phylogroupes B2 (HR=10,48 [1,77 ; 62,00] (p=0,01)) et B2 + D (HR=2,60 [1,08 ; 6,27] (p=0,03)) était facteur indépendant altérant la SG spécifique au CCR à 5 ans.

Le tableau 6 souligne, en analyse multivariée, qu'aucun de ces facteurs microbiologiques n'avait d'influence sur la SSR à 5 ans. Seul un statut ganglionnaire positif apparaissait comme facteur altérant la SSR.

## Discussion

Nos travaux rapportent pour la première fois une altération de la SG spécifique au cancer chez les patients atteints de CCR colonisés par des *E. coli* de phylogroupes B2 et D, et/ou productrices de colibactine, ceci indépendamment du stade tumoral. En revanche, les niveaux de colonisation colique par des BGN ou par *E. coli* n'influençaient pas les résultats oncologiques après colectomie pour CCR. Ces résultats viennent donc conforter le rôle pronostic de *E. coli* déjà rapporté dans des résultats préliminaires du laboratoire qui avaient montré une augmentation de la colonisation de la muqueuse colique par *E. coli* chez les patients opérés d'un CCR de stade III-IV du fait d'une corrélation avec à la fois le degré d'invasion pariétale, l'envahissement ganglionnaire et l'index de prolifération (116). Toutefois, les données concernant les phylogroupes et la capacité à produire des cyclomodulines, dont la colibactine, n'étaient disponibles que pour la moitié des effectifs de la cohorte, constituant un biais majeur de cette étude. Ces résultats nécessiteraient une confirmation sur l'ensemble de la cohorte, selon les mêmes techniques appliquées sur les souches elles-mêmes, ou sur une cohorte complémentaire sur laquelle ces éléments seraient déterminés. Il est à noter que nous disposions des données concernant la détection par PCR de l'îlot génomique *pks* sur nos prélèvements tissulaires pour l'ensemble des patients de la cohorte, mais l'analyse de l'influence de la présence de *pks* sur les muqueuses et tumeurs sur les survies n'a pas permis de reproduire ces résultats. En effet, la détection de *pks* sur les tissus des patients, et non sur les souches elles-mêmes (comme réalisé sur la première partie de notre cohorte), reflète la présence de cet îlot indépendamment d'*E. coli*, celui-ci étant également porté par certaines souches de *Citrobacter*, de *Klebsiella* et d'*Enterobacter* pouvant être présentes sur les prélèvements (112,127). Cette technique n'est donc pas adaptée à l'étude spécifique de la présence des *E. coli* productrices de colibactine. Par ailleurs,

certains patients de notre cohorte n'avaient pas atteint les 5 ans de suivi, et il sera nécessaire de renouveler ces analyses une fois ce délai atteint pour l'ensemble des patients de la cohorte.

Les mécanismes selon lesquels le microbiote intestinal influencerait le pronostic chez les patients atteints de CCR sont encore mal compris. Plusieurs hypothèses ont pu être émises à partir d'études réalisées sur *Fusobacterium nucleatum* et *Bacteroides fragilis*, dont la colonisation est également augmentée chez les patients atteints de CCR avancés (stades III et IV) et ayant une survie péjorée, impliquant probablement la modulation par ces bactéries de l'expression de certains gènes impliqués dans la carcinogénèse colique et régulant de nombreux mécanismes inflammatoires impliqués dans la progression tumorale et la diffusion métastatique (126,128–131). En revanche, les mécanismes selon lesquels ces souches de *E. coli* pathogènes influenceraient la SG liée au cancer après colectomie pour CCR sont peu clairs. En effet, même si i) l'effet pro-carcinogène des *E. coli* de phylogroupe B2 a été confirmé, particulièrement en ce qui concerne l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires et l'induction d'une prolifération cellulaire (114–116,122), notamment par la production de facteurs de croissance qui pourraient diffuser au niveau systémique, et si ii) la colonisation par ces bactéries a été reliée à l'envahissement ganglionnaire (116), dernier rempart avant la diffusion métastatique, aucun lien mécanistique direct formel n'a été montré entre *E. coli* et la diffusion métastatique dans le CCR. Notre étude n'a d'ailleurs pas mis en évidence d'influence de ces souches sur la récurrence métastatique. Toutefois, une hypothèse pourrait être supportée par le modèle « driver-passenger » selon lequel des bactéries « driver » participent à l'initiation et à la promotion tumorales, notamment par l'induction de dommages sur l'ADN des cellules épithéliales intestinales, et qui permettent la prolifération de bactéries « passager » qui participent à la progression tumorale (80,132). En effet, les altérations suscitées, engendrées par les souches de *E. coli* pathogènes, pourraient entraîner des

modifications de la composition du microbiote et favoriser le développement de ces autres bactéries (81) potentiellement impliquées dans l'évolution métastatique, dont *Bacteroides fragilis* et *Fusobacterium nucleatum*. Cette hypothèse expliquerait le fait que nous ayons relié la présence de souches de *E. coli* de phylogroupes B2 et D, et/ou productrices de colibactine à la SG, mais pas à la récurrence métastatique, responsable des décès liés au CCR. Ainsi, il pourrait être intéressant d'étendre la caractérisation du microbiote associé au CCR à une éventuelle future cohorte de patients métastatiques, incluant notamment l'étude de ces autres espèces bactériennes.

A l'heure actuelle, le principal facteur pronostic décrit du CCR reste le stade tumoral, et les stratégies de prise en charge sont avant tout dictées par la détermination du stade TNM (6,38). Cependant, les avancées médicales récentes tendent à rechercher d'autres facteurs pronostics, pouvant notamment orienter les traitements adjuvants, comme des critères anatomopathologiques (emboles vasculaires, engainements périnerveux, ratio ganglionnaires,...), génétiques ou moléculaires (statut *ras* et *raf*, instabilité microsatellitaire,...), qui sont autant de facteurs pronostics de la maladie mais aussi de réponse aux traitements (133–140). Ainsi, comme évoqué précédemment, même si la littérature reste pauvre sur le sujet, il existe de plus en plus d'arguments en faveur de l'implication du microbiote intestinal comme facteur pronostic du CCR. En effet, des analyses comparatives du microbiote intestinal chez des patients à plusieurs stades de la maladie ont mis en évidence des caractéristiques spécifiques de la composition du microbiote chez les patients à plus mauvais pronostic, impliquant notamment plusieurs espèces ayant un rôle reconnu dans la carcinogénèse colorectale. Ainsi, une augmentation de la colonisation de la muqueuse colique par *E. coli* a été mise en évidence chez les patients opérés d'un CCR de stade III-IV (116). De plus, la colonisation colique par *Fusobacterium nucleatum* et *Bacteroides fragilis* est

également augmentée chez les patients atteints de CCR avancés (stades III et IV) et ayant une survie péjorée (126,131). Wei et al. ont également souligné des différences marquantes de nombreux biomarqueurs pronostics connus (*kras*, *braf*, expression de nombreux vecteurs d'inflammation chronique) en fonction de l'environnement microbiologique de la tumeur (131). Par ailleurs, d'autres espèces bactériennes telles de *Faecalibacterium prausnitzii* sont retrouvées en plus grande abondance chez les patients ayant une survie augmentée (131). Toutefois, ces corrélations entre colonisation bactérienne et pronostic du CCR ont été essentiellement mises en évidence sur des prélèvements tissulaires, et laissent donc ainsi encore peu de place à la mise en évidence non-invasive de nouveaux facteurs pronostics. Ces nouveaux facteurs pronostics microbiologiques, bien que devant être confirmés sur de plus larges cohortes de patients atteints de CCR, pourraient à l'avenir aider à affiner l'évaluation du pronostic de la maladie et ainsi permettre l'adaptation de la prise en charge thérapeutique, notamment pour la réalisation des traitements adjuvants, plus spécifiquement chez les patients de stade II et III pour lesquels les facteurs pronostics actuels sont imparfaits (141).

L'identification de *E. coli*, et notamment de souches pathogènes de phylogroupes B2/D et/ou productrices de colibactine, comme nouveau facteur pronostic du CCR, influençant le stade tumoral et la survie, par une action directe ou indirecte via des modifications de la composition du microbiote qu'elles engendreraient, pourrait en faire une cible de choix pour le développement de stratégies thérapeutiques pouvant prévenir la progression tumorale. En effet, la composition du microbiote intestinal pourrait être modulée par l'utilisation des probiotiques « protecteurs » de part de nombreux mécanismes. Ainsi, certaines souches « protectrices » telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* participeraient à l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la progression tumorale (142–145). *Faecalibacterium prausnitzii* interviendrait également dans des

processus anti-inflammatoires (146). Par ailleurs, si l'on suppose un effet de la colibactine dans la progression métastatique, cette génotoxine pourrait être une cible de choix pour une approche thérapeutique dans le cadre du CCR. Il a ainsi été montré récemment, dans le cadre de travaux sur les inhibiteurs de colibactine, que des dérivés de l'acide boronique étaient capables d'inhiber la production de colibactine par *E. coli* et donc son effet sur la progression tumorale (147). Il existe également de plus en plus d'arguments chez l'animal en faveur de l'implication du microbiote intestinal dans l'efficacité des chimiothérapies anti-tumorales (148,149). Même si peu d'études sur le sujet sont spécifiquement menées dans le CCR, le développement d'« oncobiotiques » capables de booster les thérapies anti-tumorales pourrait constituer une thématique d'avenir dans les recherches contre le cancer (149). En outre, bien que les travaux soient encore rares sur le sujet, la suggestion d'une modulation du microbiote intestinal par le régime alimentaire ou des médicaments est de plus en plus soutenue, certaines études montrant un lien direct entre certains traitements et la diminution de l'inflammation pro-carcinogène directement induite par la colonisation bactérienne. Li et al. le suggèrent sur un modèle murin de souris prédisposées au CCR (150).

## Conclusion

Au-delà de l'implication de plus en plus évidente du microbiote intestinal dans les processus de carcinogénèse, il existe de plus en plus d'arguments en faveur du rôle pronostic joué par celui-ci dans le cancer colorectal. Nous avons montré pour la première fois que la colonisation des tissus coliques par des *Escherichia coli* pathogènes de phylogroupes B2 et D, et notamment productrices de colibactine, altérait significativement et de manière indépendante la survie globale à 5 ans des patients opérés d'un cancer colorectal. Ces résultats viennent donc renforcer l'utilisation possible de marqueurs bactériens comme nouveaux facteurs pronostics complémentaires dans le cancer colorectal, qui pourraient permettre, à terme, d'affiner les stratégies thérapeutiques post-opératoires personnalisées. Ils doivent néanmoins être confirmés sur de plus larges cohortes.

Monsieur le Doyen,

Pr Jean CHAZAL



Monsieur le Président de la Thèse,

Pr Denis PEZET



## Références

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2014 Apr;62(2):95–108.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87–108.
4. Watson, A. J. and P. D. Collins (2011). “Colon cancer: a civilization disorder.” *Dig Dis* 29(2): 222-228.
5. Roche L, Danieli C, Belot A, Grosclaude P, Bouvier A-M, Velten M, et al. Cancer net survival on registry data: Use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2359–69.
6. T. Lecomte et al. Cancer du côlon non métastatique. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. Version 02/11/2016. Disponible sur : <http://www.tncd.org/>.
7. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamataki JD, Steele RJC. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg*. 1997;84(12):1731–6.
8. Philippe Lévy et al. Collège des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Ed. Elsevier Masson. 2009.
9. G. Manceau, M. Wagner, S. Doat, A. Bardier, J.-B. Bachet, O. Dubreuil, J.-P. Spano, O. Lucidarme, L. Hannoun, J.-C. Vaillant, M. Karoui. Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. *EMC - Gastro-entérologie* 2014;9(3):1-20 [Article 9-068-A-10].
10. Guttmacher AE, Collins FS, Lynch HT. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(10):919.
11. Lynch HT, Riley BD, Weismann S, Coronel SM, Kinarsky Y, Lynch JF, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) and HNPCC-like families: Problems in diagnosis, surveillance, and management. *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):53–64.
12. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261–8.
13. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(4):409–23.
14. Hou L, Jiang J, Liu B, Nasca PC, Wu Y, Zou X, et al. Association between smoking and deaths due to colorectal malignant carcinoma: a national population-based case-control study in China. *Br J Cancer*. 2014 Mar 4;110(5):1351–8.
15. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 May 15;124(10):2406–15.
16. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun 15;97(12):906–16.
17. Potter, J. D., M. L. Slattey, R. M. Bostick and S. M. Gapstur (1993). “Colon cancer: a review of the epidemiology.” *Epidemiol Rev* 15(2): 499-545.
18. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A

- Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Dec 1;16(12):2533–47.
19. Trabulo D. Metabolic syndrome and colorectal neoplasms: An ominous association. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5320.
  20. Boutron-Ruault, M. C., P. Senesse, J. Faivre, C. Couillaud and C. Belghiti (1996). “Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenoma-carcinoma sequence?” *Nutr Cancer* 26(3): 337-346.
  21. Mendonca, F. M., F. R. de Sousa, A. L. Barbosa, S. C. Martins, R. L. Araujo, R. Soares and C. Abreu (2015). “Metabolic syndrome and risk of cancer: which link?” *Metabolism* 64(2): 182-189.
  22. Fearon ER, Vogelstein B, others. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61(5):759–67.
  23. Jones, P. A. and S. B. Baylin (2002). “The fundamental role of epigenetic events in cancer.” *Nat Rev Genet* 3(6): 415-428.
  24. Kinzler, K. W. and B. Vogelstein (1996). “Lessons from hereditary colorectal cancer.” *Cell* 87(2): 159-170.
  25. Smith, G., F. A. Carey, J. Beattie, M. J. Wilkie, T. J. Lightfoot, J. Coxhead, R. C. Garner, R. J. Steele and C. R. Wolf (2002). “Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53-- alternative genetic pathways to colorectal cancer.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(14): 9433-9438.
  26. Gray, R., J. Barnewell, R. Hills, C. McConhey, N. Williams and D. Kerr (2004). “Quasar: A randomized study of adjuvant chemotherapy.” *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 246.
  27. Andre, T., C. Boni, L. Mounedji-Boudiaf, M. Navarro, J. Taberero, T. Hickish, C. Topham, M. Zaninelli, P. Clingan, J. Bridgewater, I. Tabah-Fisch, A. de Gramont and I. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (2004). “Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.” *N Engl J Med* 350(23): 2343-2351.
  28. Andre, T., C. Tournigand, E. Achille, N. Tubiana-Mathieu, G. Lledo, Y. Raoul, E. Carola, M. Flesch, T. Muron, A. Boutan-Laroze, V. Guerin Meyer, C. Boaziz, M. Maigre, G. Ganem, M. Mousseau, L. Mounedji-Boudiaf and A. de Gramont (2006). “[Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study’s main results].” *Bull Cancer* 93 Suppl 1: S5-9.
  29. Moertel, C. G., T. R. Fleming, J. S. Macdonald, D. G. Haller, J. A. Laurie, P. J. Goodman, J. S. Ungerleider, W. A. Emerson, D. C. Tormey, J. H. Glick and et al. (1990). “Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma.” *N Engl J Med* 322(6): 352-358.
  30. Roncucci, L., R. Fante, L. Losi, C. Di Gregorio, A. Micheli, P. Benatti, N. Madenis, D. Ganazzi, M. T. Cassinadri, P. Lauriola and M. Ponz de Leon (1996). “Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry.” *Eur J Cancer* 32A(2): 295-302.
  31. Runkel, N. S., P. Schlag, V. Schwarz and C. Herfarth (1991). “Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine.” *Br J Surg* 78(2): 183-188.
  32. Al-Shaiba, R., D. C. McMillan, W. J. Angerson, E. Leen, C. S. McArdle and P. Horgan (2004). “The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases.” *Br J Cancer* 91(2): 205-207.
  33. Cengiz, O., B. Kocer, S. Surmeli, M. J. Santicky and A. Soran (2006). “Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma?” *Med Sci Monit* 12(6): CR240-247.
  34. Dixon, M. R., J. S. Haukoos, S. M. Udani, J. J. Naghi, T. D. Arnell, R. R. Kumar and M. J. Stamos (2003). “Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer.” *Arch Surg* 138(9): 962-966.

35. McMillan, D. C., W. S. Watson, P. O’Gorman, T. Preston, H. R. Scott and C. S. McArdle (2001). “Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss.” *Nutr Cancer* 39(2): 210-213.
36. Harrison, L. E., J. G. Guillem, P. Paty and A. M. Cohen (1997). “Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients.” *J Am Coll Surg* 185(1): 55-59.
37. Basnet, S., Z. Y. Zhang, W. Q. Liao, S. H. Li, P. S. Li and H. Y. Ge (2016). “The Prognostic Value of Circulating Cell-Free DNA in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis.” *J Cancer* 7(9): 1105-1113.
38. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4.
39. Adloff, M., J. P. Arnaud, J. C. Ollier and M. Schloegel (1989). “[Can the prognosis of patients treated surgically in cancer of the rectum or colon be improved by follow-up? Prospective study of 909 patients].” *Chirurgie* 115(3): 228-236; discussion 236-227.
40. Compton, C. C., L. P. Fielding, L. J. Burgart, B. Conley, H. S. Cooper, S. R. Hamilton, M. E. Hammond, D. E. Henson, R. V. Hutter, R. B. Nagle, M. L. Nielsen, D. J. Sargent, C. R. Taylor, M. Welton and C. Willett (2000). “Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999.” *Arch Pathol Lab Med* 124(7): 979-994.
41. Huh, J. W., H. R. Kim and Y. J. Kim (2010). “Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer.” *J Gastrointest Surg* 14(7): 1074-1080.
42. Cho, Y. B., H. K. Chun, H. R. Yun, H. C. Kim, S. H. Yun and W. Y. Lee (2009). “Histological grade predicts survival time associated with recurrence after resection for colorectal cancer.” *Hepatogastroenterology* 56(94-95): 1335-1340.
43. Savage, D. C. (1977). “Microbial ecology of the gastrointestinal tract.” *Annu Rev Microbiol* 31: 107-133.
44. Suau, A., R. Bonnet, M. Sutren, J. J. Godon, G. R. Gibson, M. D. Collins and J. Dore (1999). “Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut.” *Appl Environ Microbiol* 65(11): 4799-4807.
45. Neish, A. S. (2009). “Microbes in gastrointestinal health and disease.” *Gastroenterology* 136(1): 65-80.
46. Dominguez-Bello, M. G., M. J. Blaser, R. E. Ley and R. Knight (2011). “Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing.” *Gastroenterology* 140(6): 1713-1719.
47. Goncharova, G. I., V. G. Dorofeichuk, A. Z. Smolianskaia and K. Sokolova (1989). “[Microbial ecology of the intestines in health and in pathology].” *Antibiot Khimioter* 34(6): 462-466.
48. Mulder, I. E., B. Schmidt, M. Lewis, M. Delday, C. R. Stokes, M. Bailey, R. I. Aminov, B. P. Gill, J. R. Pluske, C. D. Mayer and D. Kelly (2011). “Restricting microbial exposure in early life negates the immune benefits associated with gut colonization in environments of high microbial diversity.” *PLoS One* 6(12): e28279.
49. Dethlefsen, L., P. B. Eckburg, E. M. Bik and D. A. Relman (2006). “Assembly of the human intestinal microbiota.” *Trends Ecol Evol* 21(9): 517-523.
50. Stanghellini, V., G. Barbara, C. Cremon, R. Cogliandro, A. Antonucci, V. Gabusi, C. Frisoni, R. De Giorgio, V. Grasso, M. Serra and R. Corinaldesi (2010). “Gut microbiota and related diseases: clinical features.” *Intern Emerg Med* 5 Suppl 1: S57-63.

51. Claesson, M. J., S. Cusack, O. O'Sullivan, R. Greene-Diniz, H. de Weerd, E. Flannery, J. R. Marchesi, D. Falush, T. Dinan, G. Fitzgerald, C. Stanton, D. van Sinderen, M. O'Connor, N. Harnedy, K. O'Connor, C. Henry, D. O'Mahony, A. P. Fitzgerald, F. Shanahan, C. Twomey, C. Hill, R. P. Ross and P. W. O'Toole (2011). "Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly." *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 Suppl 1: 4586-4591.
52. Rajilic-Stojanovic, M., H. G. Heilig, D. Molenaar, K. Kajander, A. Surakka, H. Smidt and W. M. de Vos (2009). "Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults." *Environ Microbiol* 11(7): 1736-1751.
53. Turnbaugh, P. J., F. Backhed, L. Fulton and J. I. Gordon (2008). "Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome." *Cell Host Microbe* 3(4): 213-223.
54. Zwielehner, J., K. Liszt, M. Handschur, C. Lassl, A. Lapin and A. G. Haslberger (2009). "Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of Bacteroides, bifidobacteria and Clostridium cluster IV in institutionalized elderly." *Exp Gerontol* 44(6-7): 440-446.
55. Hakansson, A. and G. Molin (2011). "Gut microbiota and inflammation." *Nutrients* 3(6): 637-682.
56. Sekirov, I., S. L. Russell, L. C. Antunes and B. B. Finlay (2010). "Gut microbiota in health and disease." *Physiol Rev* 90(3): 859-904.
57. Marchesi, J. R. (2011). "Human distal gut microbiome." *Environ Microbiol* 13(12): 3088-3102.
58. Mai, V. (2004). "Dietary modification of the intestinal microbiota." *Nutr Rev* 62(6 Pt 1): 235-242.
59. Rastall, R. A. (2004). "Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance." *J Nutr* 134(8 Suppl): 2022S-2026S.
60. Dore, J. and H. Blottiere (2015). "The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health." *Curr Opin Biotechnol* 32: 195-199.
61. Hopkins, M. J., R. Sharp and G. T. Macfarlane (2001). "Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles." *Gut* 48(2): 198-205.
62. Zoetendal, E. G., A. D. L. Akkermans, W. M. Akkermans-van Vilet, J. A. G. M. De Visser and W. M. De Vos (2001). "The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract." *Microb Ecol Health Dis*(13): 129-134.
63. Tlaskalova-Hogenova, H., R. Stepankova, T. Hudcovic, L. Tuckova, B. Cukrowska, R. Lodinova-Zadnikova, H. Kozakova, P. Rossmann, J. Bartova, D. Sokol, D. P. Funda, D. Borovska, Z. Rehakova, J. Sinkora, J. Hofman, P. Drastich and A. Kokesova (2004). "Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases." *Immunol Lett* 93(2-3): 97-108.
64. Peterson, D. A., D. N. Frank, N. R. Pace and J. I. Gordon (2008). "Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases." *Cell Host Microbe* 3(6): 417-427.
65. Boleij, A. and H. Tjalsma (2012). "Gut bacteria in health and disease: a survey on the interface between intestinal microbiology and colorectal cancer." *Biol Rev Camb Philos Soc* 87(3): 701-730.
66. Cario, E. (2005). "Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2." *Gut* 54(8): 1182-1193.
67. Stecher, B. and W. D. Hardt (2008). "The role of microbiota in infectious disease." *Trends Microbiol* 16(3): 107-114.

68. Backhed, F., H. Ding, T. Wang, L. V. Hooper, G. Y. Koh, A. Nagy, C. F. Semenkovich and J. I. Gordon (2004). "The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(44): 15718-15723.
69. Backhed, F., R. E. Ley, J. L. Sonnenburg, D. A. Peterson and J. I. Gordon (2005). "Host-bacterial mutualism in the human intestine." *Science* 307(5717): 1915-1920.
70. Shanahan, F. (2002). "The host-microbe interface within the gut." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16(6): 915-931.
71. Alexander, D. D., C. A. Cushing, K. A. Lowe, B. Scurman and M. A. Roberts (2009). "Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer." *Am J Clin Nutr* 89(5): 1402-1409.
72. Zur Hausen, H. (2009). "The search for infectious causes of human cancers: where and why." *Virology* 392(1): 1-10.
73. Collins, D., A. M. Hogan and D. C. Winter (2011). "Microbial and viral pathogens in colorectal cancer." *Lancet Oncol* 12(5): 504-512.
74. Weisburger, J. H., B. S. Reddy, T. Narisawa and E. L. Wynder (1975). "Germ-free status and colon tumor induction by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine." *Proc Soc Exp Biol Med* 148(4): 1119-1121.
75. Boursi, B., K. Haynes, R. Mamtani and Y. X. Yang (2015). "Impact of antibiotic exposure on the risk of colorectal cancer." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24(5): 534-542.
76. Dik, V. K., M. G. van Oijen, H. M. Smeets and P. D. Siersema (2016). "Frequent Use of Antibiotics Is Associated with Colorectal Cancer Risk: Results of a Nested Case-Control Study." *Dig Dis Sci* 61(1): 255-264.
77. Handa, O., Y. Naito and T. Yoshikawa (2010). "Helicobacter pylori: a ROS-inducing bacterial species in the stomach." *Inflamm Res* 59(12): 997-1003.
78. Ahn, J., R. Sinha, Z. Pei, C. Dominianni, J. Wu, J. Shi, J. J. Goedert, R. B. Hayes and L. Yang (2013). "Human gut microbiome and risk for colorectal cancer." *J Natl Cancer Inst* 105(24): 1907-1911.
79. Balamurugan, R., E. Rajendiran, S. George, G. V. Samuel and B. S. Ramakrishna (2008). "Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer." *J Gastroenterol Hepatol* 23(8 Pt 1): 1298-1303.
80. Tjalsma, H., A. Boleij, J. R. Marchesi and B. E. Dutilh (2012). "A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects." *Nat Rev Microbiol* 10(8): 575-582.
81. Schwabe, R. F. and C. Jobin (2013). "The microbiome and cancer." *Nat Rev Cancer* 13(11): 800-812.
82. Selgrad, M., J. Bornschein, A. Kandulski, C. Hille, J. Weigt, A. Roessner, T. Wex and P. Malfertheiner (2014). "Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms." *Int J Cancer* 135(5): 1127-1131.
83. Jones M, Helliwell P, Pritchard C, Tharakan J, Mathew J. Helicobacter pylori in colorectal neoplasms: is there an aetiological relationship? *World J Surg Oncol*. 2007;5(1):51.
84. Grahn, N., M. Hmani-Aifa, K. Fransen, P. Soderkvist and H. J. Monstein (2005). "Molecular identification of Helicobacter DNA present in human colorectal adenocarcinomas by 16S rDNA PCR amplification and pyrosequencing analysis." *J Med Microbiol* 54(Pt 11): 1031-1035.
85. Shmueli, H., E. Melzer, M. Braverman, N. Domniz and J. Yahav (2014). "Helicobacter pylori infection is associated with advanced colorectal neoplasia." *Scand J Gastroenterol* 49(1): 35-42.
86. Zumkeller, N., H. Brenner, M. Zwahlen and D. Rothenbacher (2006). "Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis." *Helicobacter* 11(2): 75-80.

87. Abdulmir AS, Hafidh RR, Bakar FA. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30(1):1.
88. Boleij, A., M. M. van Gelder, D. W. Swinkels and H. Tjalsma (2011). "Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis." *Clin Infect Dis* 53(9): 870-878.
89. Klein, R. S., R. A. Recco, M. T. Catalano, S. C. Edberg, J. I. Casey and N. H. Steigbigel (1977). "Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon." *N Engl J Med* 297(15): 800-802.
90. Paritsky, M., N. Pastukh, D. Brodsky, N. Isakovich and A. Peretz (2015). "Association of *Streptococcus bovis* presence in colonic content with advanced colonic lesion." *World J Gastroenterol* 21(18): 5663-5667.
91. Wang, T., G. Cai, Y. Qiu, N. Fei, M. Zhang, X. Pang, W. Jia, S. Cai and L. Zhao (2012). "Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers." *ISME J* 6(2): 320-329.
92. Ulger Toprak N, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Aug;12(8):782–6.
93. Housseau, F. and C. L. Sears (2010). "Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF)-mediated colitis in Min (Apc<sup>+/-</sup>) mice: a human commensal-based murine model of colon carcinogenesis." *Cell Cycle* 9(1): 3-5.
94. Sobhani, I., J. Tap, F. Roudot-Thoraval, J. P. Roperch, S. Letulle, P. Langella, G. Corthier, J. Tran Van Nhieu and J. P. Furet (2011). "Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients." *PLoS One* 6(1): e16393.
95. Wu, S., P. J. Morin, D. Maouyo and C. L. Sears (2003). "*Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation." *Gastroenterology* 124(2): 392-400.
96. Wang, X., Y. Yang, D. R. Moore, S. L. Nimmo, S. A. Lightfoot and M. M. Huycke (2012). "4-hydroxy-2-nonenal mediates genotoxicity and bystander effects caused by *Enterococcus faecalis*-infected macrophages." *Gastroenterology* 142(3): 543-551 e547.
97. Mirza NN, McCloud JM, Cheetham MJ. *Clostridium septicum* sepsis and colorectal cancer - a reminder. *World J Surg Oncol*. 2009;7(1):73.
98. Chew, S. S. and D. Z. Lubowski (2001). "*Clostridium septicum* and malignancy." *ANZ J Surg* 71(11): 647-649.
99. Hermsen, J. L., M. J. Schurr, K. A. Kudsk and L. D. Faucher (2008). "Phenotyping *Clostridium septicum* infection: a surgeon's infectious disease." *J Surg Res* 148(1): 67-76.
100. McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO. *Fusobacterium* Is Associated with Colorectal Adenomas. Goel A, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jan 15;8(1):e53653.
101. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ $\beta$ -Catenin Signaling via its FadA Adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013 Aug;14(2):195–206.
102. Kostic, A. D., E. Chun, L. Robertson, J. N. Glickman, C. A. Gallini, M. Michaud, T. E. Clancy, D. C. Chung, P. Lochhead, G. L. Hold, E. M. El-Omar, D. Brenner, C. S. Fuchs, M. Meyerson and W. S. Garrett (2013). "*Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment." *Cell Host Microbe* 14(2): 207-215.
103. Arthur JC, Jobin C. The complex interplay between inflammation, the microbiota and colorectal cancer. *Gut Microbes*. 2013 May;4(3):253–8.
104. Swidsinski A, Khilkin M, Kerjaschki D, Schreiber S, Ortner M, Weber J, et al.

- Association between intraepithelial *Escherichia coli* and colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1998;115(2):281–6.
105. Martin, H. M., B. J. Campbell, C. A. Hart, C. Mpofo, M. Nayar, R. Singh, H. Englyst, H. F. Williams and J. M. Rhodes (2004). “Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn’s disease and colon cancer.” *Gastroenterology* 127(1): 80-93.
  106. Kosek, M., C. Bern and R. L. Guerrant (2003). “The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000.” *Bull World Health Organ* 81(3): 197-204.
  107. Russo, T. A. and J. R. Johnson (2003). “Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem.” *Microbes Infect* 5(5): 449-456.
  108. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66(10):4555–8.
  109. Jaureguy, F., L. Landraud, V. Passet, L. Diancourt, E. Frapy, G. Guigon, E. Carbonnelle, O. Lortholary, O. Clermont, E. Denamur, B. Picard, X. Nassif and S. Brisse (2008). “Phylogenetic and genomic diversity of human bacteremic *Escherichia coli* strains.” *BMC Genomics* 9: 560.
  110. Nougayrede, J. P., F. Taieb, J. De Rycke and E. Oswald (2005). “Cyclomodulins: bacterial effectors that modulate the eukaryotic cell cycle.” *Trends Microbiol* 13(3): 103-110.
  111. Nougayrede, J. P., S. Homburg, F. Taieb, M. Boury, E. Brzuszkiewicz, G. Gottschalk, C. Buchrieser, J. Hacker, U. Dobrindt and E. Oswald (2006). “*Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells.” *Science* 313(5788): 848-851.
  112. Taieb, F., C. Petit, J. P. Nougayrede and E. Oswald (2016). “The Enterobacterial Genotoxins: Cytolethal Distending Toxin and Colibactin.” *EcoSal Plus* 7(1).
  113. Dalmaso, G., A. Cougnoux, J. Delmas, A. Darfeuille-Michaud and R. Bonnet (2014). “The bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumor growth by modifying the tumor microenvironment.” *Gut Microbes* 5(5): 675-680.
  114. Cougnoux A, Dalmaso G, Martinez R, Buc E, Delmas J, Gibold L, et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut*. 2014 Dec 1;63(12):1932–42.
  115. Raisch J, Rolhion N, Dubois A, Darfeuille-Michaud A, Bringer M-A. Intracellular colon cancer-associated *Escherichia coli* promote protumoral activities of human macrophages by inducing sustained COX-2 expression. *Lab Invest*. 2015;95(3):296–307.
  116. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the Human Gut by *E. coli* and Colorectal Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 15;20(4):859–67.
  117. Gagniere, J., V. Bonnin, A. S. Jarrousse, E. Cardamone, A. Agus, N. Uhrhammer, P. Sauvanet, P. Dechelotte, N. Barnich, R. Bonnet, D. Pezet and M. Bonnet (2017). “Interactions between microsatellite instability and human gut colonization by *Escherichia coli* in colorectal cancer.” *Clin Sci (Lond)*.
  118. Payros, D., T. Secher, M. Boury, C. Brehin, S. Menard, C. Salvador-Cartier, G. Cuevas-Ramos, C. Watrin, I. Marcq, J. P. Nougayrede, D. Dubois, A. Bedu, F. Garnier, O. Clermont, E. Denamur, P. Plaisancie, V. Theodorou, J. Fioramonti, M. Olier and E. Oswald (2014). “Maternally acquired genotoxic *Escherichia coli* alters offspring’s intestinal homeostasis.” *Gut Microbes* 5(3): 313-325.
  119. Buc E, Dubois D, Sauvanet P, Raisch J, Delmas J, Darfeuille-Michaud A, et al. High Prevalence of Mucosa-Associated *E. coli* Producing Cyclomodulin and Genotoxin in Colon Cancer. Battista JR, editor. *PLoS ONE*. 2013 Feb 14;8(2):e56964.
  120. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in

- Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):412–21.
121. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1405–13.
122. Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan T-J, et al. Intestinal Inflammation Targets Cancer-Inducing Activity of the Microbiota. *Science*. 2012 Oct 5;338(6103):120–3.
123. Maddocks, O. D., A. J. Short, M. S. Sonnenberg, S. Bader and D. J. Harrison (2009). "Attaching and effacing *Escherichia coli* downregulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans." *PLoS One* 4(5): e5517.
124. Maddocks, O. D., K. M. Scanlon and M. S. Sonnenberg (2013). "An *Escherichia coli* effector protein promotes host mutation via depletion of DNA mismatch repair proteins." *MBio* 4(3): e00152-00113.
125. Belcheva, A., T. Irrazabal, S. J. Robertson, C. Streutker, H. Maughan, S. Rubino, E. H. Moriyama, J. K. Copeland, S. Kumar, B. Green, K. Geddes, R. C. Pezo, W. W. Navarre, M. Milosevic, B. C. Wilson, S. E. Girardin, T. M. Wolever, W. Edlmann, D. S. Guttman, D. J. Philpott and A. Martin (2014). "Gut microbial metabolism drives transformation of *msh2*-deficient colon epithelial cells." *Cell* 158(2): 288-299.
126. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016 Dec;65(12):1973–80.
127. Putze J, Hennequin C, Nougayrede J-P, Zhang W, Homburg S, Karch H, et al. Genetic Structure and Distribution of the Colibactin Genomic Island among Members of the Family Enterobacteriaceae. *Infect Immun*. 2009 Nov 1;77(11):4696–703.
128. Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, et al. The *Bacteroides fragilis* Toxin Gene Is Prevalent in the Colon Mucosa of Colorectal Cancer Patients. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 15;60(2):208–15.
129. Flanagan, L., J. Schmid, M. Ebert, P. Soucek, T. Kunicka, V. Liska, J. Bruha, P. Neary, N. Dezeeuw, M. Tommasino, M. Jenab, J. H. Prehn and D. J. Hughes (2014). "Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(8): 1381-1390.
130. Viljoen KS, Dakshinamurthy A, Goldberg P, Blackburn JM. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between *Fusobacterium* spp., enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. *PloS One*. 2015;10(3):e0119462.
131. Wei, Z., S. Cao, S. Liu, Z. Yao, T. Sun, Y. Li, J. Li, D. Zhang and Y. Zhou (2016). "Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism." *Oncotarget* 7(29): 46158-46172.
132. Sears, C. L. and W. S. Garrett (2014). "Microbes, microbiota, and colon cancer." *Cell Host Microbe* 15(3): 317-328.
133. 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 [Internet]*. 2015 Jul 3 [cited 2016 Dec 21]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2015.4108>
134. Passot G, Denbo JW, Yamashita S, Kopetz SE, Chun YS, Maru D, et al. Is hepatectomy justified for patients with RAS mutant colorectal liver metastases? An analysis of 524 patients undergoing curative liver resection. *Surgery [Internet]*. 2016 Aug [cited 2016 Dec 21]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606016304093>
135. Frankel TL, Vakiani E, Nathan H, DeMatteo RP, Kingham TP, Allen PJ, et al. Mutation location on the RAS oncogene affects pathologic features and survival after

- resection of colorectal liver metastases: RAS Mutation Location and Cancer Biology. *Cancer* [Internet]. 2016 Oct [cited 2016 Dec 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.30351>
136. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010 May;138(6):2073–87.e3.
  137. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis*. 2008 Apr 1;29(4):673–80.
  138. Sinicrope FA, Sargent DJ. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers: *Curr Opin Oncol*. 2009 Jul;21(4):369–73.
  139. Inamura K, Yamauchi M, Nishihara R, Lochhead P, Qian ZR, Kuchiba A, et al. Tumor LINE-1 Methylation Level and Microsatellite Instability in Relation to Colorectal Cancer Prognosis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 4;106(9):dju195–dju195.
  140. Nosho K, Baba Y, Tanaka N, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010 Dec;222(4):350–66.
  141. Xu, F., F. Wang, M. Di, Q. Huang, M. Wang, H. Hu, Y. Jin, J. Dong and M. Lai (2007). “Classification based on the combination of molecular and pathologic predictors is superior to molecular classification on prognosis in colorectal carcinoma.” *Clin Cancer Res* 13(17): 5082-5088.
  142. Azcarate-Peril, M. A., M. Sikes and J. M. Bruno-Barcena (2011). “The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?” *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 301(3): G401-424.
  143. Ghadimi, D., U. Helwig, J. Schrezenmeir, K. J. Heller and M. de Vrese (2012). “Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system.” *J Leukoc Biol* 92(4): 895-911.
  144. Hedin, C., K. Whelan and J. O. Lindsay (2007). “Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials.” *Proc Nutr Soc* 66(3): 307-315.
  145. Marteau, P. R., M. de Vrese, C. J. Cellier and J. Schrezenmeir (2001). “Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics.” *Am J Clin Nutr* 73(2 Suppl): 430S-436S.
  146. Sokol, H., B. Pigneur, L. Watterlot, O. Lakhdari, L. G. Bermudez-Humaran, J. J. Gratadoux, S. Blugeon, C. Bridonneau, J. P. Furet, G. Corthier, C. Grangette, N. Vasquez, P. Pochart, G. Trugnan, G. Thomas, H. M. Blottiere, J. Dore, P. Marteau, P. Seksik and P. Langella (2008). “Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(43): 16731-16736.
  147. Fais, T., J. Delmas, A. Cougnoux, G. Dalmaso and R. Bonnet (2016). “Targeting colorectal cancer-associated bacteria: A new area of research for personalized treatments.” *Gut Microbes* 7(4): 329-333.
  148. Perez-Chanona, E. and C. Jobin (2014). “From promotion to management: the wide impact of bacteria on cancer and its treatment.” *Bioessays* 36(7): 658-664.
  149. Vetizou, M., R. Daillere and L. Zitvogel (2016). “[The role of intestinal microbiota in the response to anti-tumor therapies].” *Med Sci (Paris)* 32(11): 974-982.
  150. Li F, Yang X-W, Krausz KW, Nichols RG, Xu W, Patterson AD, et al. Modulation of Colon Cancer by Nutmeg. *J Proteome Res*. 2015 Apr 3;14(4):1937–46.

## **Tableaux et figures des résultats**

Tableau 1\* : Influence des facteurs cliniques sur la survie spécifique à 5 ans.

Facteur de risque	Pas de décès lié au cancer (n=72)	Décès liés au cancer (n=16)	HR	IC 95%	p
Sexe Male (vs. F)	36 (50)	8 (50)	1,00	[0,35 ; 2,85]	1,00
Age à l'opération (mean±sd)	69,2±13,0	67,1±13,0	1,00	[0,96 ; 1,04]	0,92
Localisation					
Gauche (vs. Droit)	36 (50)	11 (69)	1,41	[0,47 ; 4,21]	0,54
T 3+4 (vs. 1+2)	52 (72)	14 (87)	2,10	[0,47 ; 9,42]	0,33
N					
0	54 (76)	4 (25)	REF <sup>1</sup>	REF	REF
1	11 (16)	7 (44)	7,83	[1,95 ; 31,37]	0,004
2	6 (8)	5 (31)	11,57	[2,75 ; 48,62]	0,001
N+ (1+2 vs. 0)	17 (24)	12 (75)	9,17	[2,55 ; 32,95]	0,001
M 1 (vs. 0)	5 (7)	7 (43)	6,66	[2,30 ; 19,27]	<0,001
Stade					
I	19 (26)	1 (6)	REF	REF	REF
II	32 (44)	3 (19)	1,28	[0,11 ; 14,13]	0,84
III	16 (22)	5 (31)	5,66	[0,66 ; 48,59]	0,11
IV	5 (7)	7 (43)	15,50	[1,86 ; 129,14]	0,01
Différenciation <sup>2</sup>					
1	2 (3)	2 (13)	REF	REF	REF
2	36 (50)	8 (50)	0,23	[0,05 ; 1,18]	0,08
3	31 (43)	5 (31)	0,24	[0,05 ; 1,27]	0,09
4	3 (4)	1 (6)	0,56	[0,05 ; 6,21]	0,64
Nécrose 1 (vs. 0)	19 (29)	8 (50)	2,40	[0,84 ; 6,84]	0,10
Colloïde 1 (vs. 0)	15 (22)	1 (6)	0,34	[0,04 ; 2,57]	0,29
Engainements 1 (vs. 0)	9 (14)	1 (6)	0,67	[0,09 ; 5,11]	0,70
Emboles 1 (vs. 0)	11 (17)	7 (44)	1,96	[0,66 ; 5,86]	0,23
Chimio théorique					
1 (vs. 0)	28 (39)	12 (80)	4,40	[1,21 ; 15,99]	0,02
Chimio reco staff					
1 (vs. 0)	23 (32)	9 (60)	2,05	[0,69 ; 6,10]	0,20
Chimio reçue					
1 (vs. 0)	22 (31)	8 (53)	1,58	[0,53 ; 4,72]	0,41
Respect des reco <sup>3</sup>					
1 (vs. 0)	22 (79)	8 (67)	0,34	[0,10 ; 1,24]	0,10

\* données exprimées sous forme de n (%) et moyenne ± écart-type

<sup>1</sup>REF : référence<sup>2</sup>Différenciation : 1=très peu différencié, 2=peu différencié, 3=moyennement différencié, 4= bien différencié<sup>3</sup>Comparaison entre le groupe ayant reçu la chimiothérapie (n=30) et le groupe (n=10) ne l'ayant pas reçue alors qu'elle était recommandée

Tableau 2\* : Influence des facteurs microbiologiques sur la survie spécifique à 5 ans

Variable	Nombre de bactéries	Log(Nombre de bactéries)	Pas de décès lié au cancer (n=72)	Décès liés au cancer (n=16)	HR	IC 95%	p
BGNMA (log)	/	/	9,6±3,8	8,9±4,1	1,01	[0,88 ; 1,16]	0,87
Q1	2731.796	7.911782	17 (24)	5 (31)	REF <sup>2</sup>	REF	REF
MED	44297.05	10.69866	36 (50)	8 (50)	0,87	[0,25 ; 2,96]	0,82
Q3	180314.8	12.10222	19 (26)	3 (18)	0,84	[0,19 ; 3,78]	0,83
High (vs. Low) <sup>1</sup>		10.69866	36 (50)	8 (50)	1,45	[0,50 ; 4,19]	0,49
BGNMI (log) <sup>3</sup>	/	/	3,5±3,7	2,3±3,7	0,96	[0,82 ; 1,11]	0,57
Colonisé (vs. non colonisé)	/	/	36 (50)	5 (31)	0,68	[0,23 ; 2,04]	0,49
BGNTA (log)	/	/	11,2±3,9	11,0±4,8	1,02	[0,90 ; 1,17]	0,71
Q1	12361	9.422382	15 (23)	5 (31)	REF	REF	REF
MED	167785.2	12.03045	34 (52)	6 (38)	0,73	[0,21 ; 2,60]	0,63
Q3	962963	13.77777	16 (25)	5 (31)	1,08	[0,27 ; 4,32]	0,91
High (vs. Low)		12.03045	31 (48)	9 (56)	1,49	[0,52 ; 4,30]	0,46
BGNTI (log)	/	/	6,6±4,6	5,6±5,5	0,95	[0,85 ; 1,07]	0,40
Q1	0	0	17 (26)	7 (44)	REF	REF	REF
MED	1064	6.97073	32 (49)	5 (31)	0,47	[0,14 ; 1,56]	0,22
Q3	30144.93	10.31381	16 (25)	4 (25)	0,46	[0,11 ; 1,88]	0,28
High (vs. Low)		6.97073	33 (51)	8 (50)	0,99	[0,35 ; 2,85]	0,99
E.coliMA (log)	/	/	9,2±3,7	7,7±5,0	0,95	[0,84 ; 1,07]	0,41
Q1	2060.857	7.62719	17 (24)	5 (31)	REF	REF	REF
MED	25722.5	10.15508	37 (51)	7 (44)	0,69	[0,19 ; 2,45]	0,57
Q3	118608	11.67895	18 (25)	4 (25)	1,03	[0,26 ; 4,12]	0,97
High (vs. Low)		10.15508	37 (51)	7 (44)	1,03	[0,36 ; 2,95]	0,95
E.coliMI (log)	/	/	3,4±3,6	1,9±3,2	0,92	[0,78 ; 1,09]	0,34
Colonisé (vs. non colonisé)	/	/	36 (50)	5 (31)	0,65	[0,22 ; 1,96]	0,45
E.coliTA (log)	/	/	10,7±4,1	9,6±5,8	0,97	[0,87 ; 1,08]	0,62
Q1	7727.273	8.952641	15 (23)	6 (37)	REF	REF	REF
MED	76844.78	11.24956	33 (51)	6 (37)	0,60	[0,18 ; 1,98]	0,41
Q3	377682.4	12.84181	17 (26)	4 (25)	0,54	[0,13 ; 2,29]	0,41
High (vs. Low)		11.24956	32 (49)	8 (50)	1,05	[0,37 ; 2,99]	0,93
E.coliTI (log)	/	/	6,2±4,6	5,3±5,4	0,94	[0,84 ; 1,05]	0,26
Q1	0	0	17 (26)	7 (44)	REF	REF	REF
MED	1221.374	7.10855	30 (46)	6 (37)	0,62	[0,20 ; 1,94]	0,41
Q3	27522.94	10.22281	18 (28)	3 (19)	0,28	[0,05 ; 1,39]	0,12
High (vs. Low)		7.10855	34 (52)	7 (44)	0,70	[0,24 ; 2,04]	0,52
Nombre de clones	/	/	1,8 ± 1,1	1,8 ± 1,5	1,01	[0,56 ; 1,84]	0,96
A	/	/	0,5±0,8	0±0	NA <sup>4</sup>	NA	NA
B1	/	/	0,3±0,5	0,3±0,5	0,82	[0,19 ; 3,54]	0,79
B2	/	/	0,7±0,7	1,1±0,9	2,32	[0,96 ; 5,61]	0,06
D	/	/	0,3±0,5	0,4±0,7	1,22	[0,34 ; 4,38]	0,76
B2+D	/	/	1,0±0,7	1,5±1,4	1,69	[0,94 ; 3,04]	0,08
Cyclo + (vs. -)	/	/	18 (53)	7 (87)	4,34	[0,52 ; 36,04]	0,17
pks + (vs. -)	/	/	14 (41)	6 (75)	7,71	[0,93 ; 64,10]	0,06

\* données exprimées sous forme de n (%) et moyenne ± écart-type

<sup>1</sup>valeur médiane (log) : comparaison groupe High Abundance au groupe Low Abundance<sup>2</sup>REF : référence<sup>3</sup>pas de catégorisation selon les quartiles au regard de la distribution de la variable à l'étude ; autrement dit pourcentage de 0 (non colonisés) important<sup>4</sup>NA : non applicable

Tableau 3\* : Influence des facteurs cliniques sur la survie sans récurrence à 5 ans.

Facteur de risque	Pas de récurrence (n=71)	Récurrence (n=17)	HR	IC 95%	p
Sexe Male (vs. F)	37 (52)	7 (41)	0,78	[0,29; 2,10]	0,62
Age à l'opération (mean±sd)	69,1±12,5	67,6±15,1	0,98	[0,95; 1,02]	0,46
Localisation					
Gauche (vs. Droit)	37 (52)	10 (59)	1,38	[0,50 ; 3,80]	0,53
T 3+4 (vs. 1+2)	51 (72)	15 (88)	2,29	[0,52 ; 10,09]	0,27
N					
0	50 (71)	8 (47)	REF <sup>1</sup>	REF	REF
1	13 (19)	6 (29)	2,60	[0,85 ; 7,96]	0,09
2	7 (10)	4 (24)	3,13	[0,83 ; 11,84]	0,09
N+ (1+2 vs. 0)	20 (29)	9 (53)	2,77	[1,04 ; 7,42]	0,04
M 1 (vs. 0)	9 (13)	3 (18)	1,87	[0,53 ; 6,58]	0,33
Stade					
I	18 (25)	2 (12)	REF	REF	REF
II	30 (42)	5 (29)	1,42	[0,28 ; 7,35]	0,67
III	14 (20)	7 (41)	3,60	[0,73 ; 17,9]	0,12
IV	9 (13)	3 (18)	3,39	[0,56 ; 20,39]	0,18
Différenciation <sup>2</sup>					
1	2 (3)	2 (12)	REF	REF	REF
2	33 (46)	11 (65)	0,73	[0,09 ; 5,63]	0,76
3	33 (46)	3 (18)	0,21	[0,02 ; 2,01]	0,17
4	3 (4)	1 (6)	0,73	[0,04 ; 11,66]	0,82
Nécrose 1 (vs. 0)	20 (31)	7 (41)	1,59	[0,57 ; 4,37]	0,37
Colloïde 1 (vs. 0)	14 (21)	2 (12)	0,55	[0,12 ; 2,41]	0,42
Engainements 1 (vs. 0)	8 (12)	2 (12)	1,24	[0,28 ; 5,46]	0,78
Emboles 1 (vs. 0)	11 (17)	7 (41)	2,31	[0,84 ; 6,36]	0,10
Chimio théorique					
1 (vs. 0)	28 (40)	12 (70)	3,09	[1,07 ; 8,91]	0,04
Chimio reco staff					
1 (vs. 0)	22 (31)	10 (59)	2,99	[1,08 ; 8,23]	0,03
Chimio reçue					
1 (vs. 0)	21 (30)	9 (53)	2,45	[0,91 ; 6,59]	0,07
Respect des reco <sup>3</sup>					
1 (vs. 0)	21 (75)	9 (75)	0,92	[0,20 ; 4,29]	0,91

\* données exprimées sous forme de n (%) et moyenne ± écart-type

<sup>1</sup>REF : référence

<sup>2</sup>Différenciation : 1=très peu différencié, 2=peu différencié, 3=moyennement différencié, 4= bien différencié

<sup>3</sup>Comparaison entre le groupe ayant reçu la chimiothérapie (n=30) et le groupe (n=10) ne l'ayant pas reçue alors qu'elle était recommandée

Tableau 4\* : Influence des facteurs microbiologiques sur la survie sans récurrence à 5 ans.

Variable	Nombre de bactéries	Log(Nombre de bactéries)	Pas de récurrence (n=71)	Récurrence (n=17)	HR	IC 95%	p
BGNMA (log)	/	/	9,3±4,0	10,0±3,1	1,03	[0,90 ; 1,18]	0,63
Q1	2731.796	7.911782	19 (27)	3 (18)	REF <sup>2</sup>	REF	REF
MED	44297.05	10.69866	32 (45)	12 (70)	1,83	[0,51 ; 6,57]	0,35
Q3	180314.8	12.10222	20 (28)	2 (12)	0,66	[0,11 ; 3,96]	0,65
High (vs. Low) <sup>1</sup>		10.69866	33 (46)	11 (65)	1,79	[0,65 ; 4,93]	0,26
BGNMI (log) <sup>3</sup>	/	/	3,4±3,7	2,4±3,6	0,95	[0,82 ; 1,09]	0,46
Colonisé (vs. non colonisé)	/	/	35 (49)	6 (35)	0,70	[0,25 ; 1,92]	0,49
BGNTA (log)	/	/	11,1±4,1	11,3±4,1	0,99	[0,88 ; 1,12]	0,92
Q1	12361	9.422382	17 (26)	3 (18)	REF	REF	REF
MED	167785.2	12.03045	29 (45)	11 (65)	2,01	[0,56 ; 7,20]	0,28
Q3	962963	13.77777	18 (28)	3 (18)	0,80	[0,13 ; 4,78]	0,80
High (vs. Low)		12.03045	31 (48)	9 (53)	1,16	[0,43 ; 3,09]	0,77
BGNTI (log)	/	/	6,5±4,6	5,8±5,6	0,95	[0,86 ; 1,06]	0,37
Q1	0	0	17 (26)	7 (41)	REF	REF	REF
MED	1064	6.97073	32 (50)	5 (29)	0,43	[0,14 ; 1,38]	0,16
Q3	30144.93	10.31381	15 (23)	5 (29)	0,69	[0,20 ; 2,36]	0,55
High (vs. Low)		6.97073	33 (52)	8 (47)	0,87	[0,32 ; 2,34]	0,79
E.coliMA (log)	/	/	8,7±4,1	9,9±3,1	1,06	[0,92 ; 1,22]	0,42
Q1	2060.857	7.62719	20 (28)	2 (12)	REF	REF	REF
MED	25722.5	10.15508	33 (46)	11 (65)	2,42	[0,53 ; 11,07]	0,25
Q3	118608	11.67895	18 (25)	4 (23)	1,97	[0,36 ; 10,78]	0,43
High (vs. Low)		10.15508	32 (45)	12 (71)	2,36	[0,82 ; 6,81]	0,11
E.coliMI (log)	/	/	3,3±3,6	2,4±3,6	0,94	[0,82 ; 1,09]	0,45
Colonisé (vs. non colonisé)	/	/	35 (49)	6 (35)	0,65	[0,24 ; 1,79]	0,41
E.coliTA (log)	/	/	10,3±4,6	11,2±4,3	1,02	[0,91 ; 1,14]	0,74
Q1	7727.273	8.952641	18 (28)	3 (18)	REF	REF	REF
MED	76844.78	11.24956	29 (45)	10 (59)	1,88	[0,52 ; 6,85]	0,34
Q3	377682.4	12.84181	17 (26)	4 (23)	1,10	[0,22 ; 5,44]	0,91
High (vs. Low)		11.24956	30 (47)	10 (59)	1,46	[0,54 ; 3,92]	0,46
E.coliTI (log)	/	/	6,3±4,6	6,4±5,4	0,98	[0,88 ; 1,09]	0,72
Q1	0	0	18 (28)	6 (35)	REF	REF	REF
MED	1221.374	7.10855	30 (47)	6 (35)	0,64	[0,21 ; 2,00]	0,44
Q3	27522.94	10.22281	16 (25)	5 (29)	0,71	[0,20 ; 2,51]	0,59
High (vs. Low)		7.10855	32 (50)	9 (53)	1,10	[0,41 ; 2,93]	0,85
Nombre de clones	/	/	1,9 ± 1,2	1,2 ± 0,7	0,52	[0,24 ; 1,12]	0,09
A	/	/	0,4±0,8	0,2±0,5	0,70	[0,21 ; 2,32]	0,56
B1	/	/	0,3±0,5	0,1±0,3	NA <sup>4</sup>	NA	NA
B2	/	/	0,8±0,7	0,7±0,7	0,85	[0,30 ; 2,43]	0,77
D	/	/	0,4±0,6	0,1±0,3	0,36	[0,05 ; 2,65]	0,31
B2+D	/	/	1,2±0,9	0,9±0,8	0,63	[0,23 ; 1,72]	0,37
Cyclo, + (vs. -)	/	/	21 (60)	4 (57)	0,74	[0,15 ; 3,69]	0,72
PKS, + (vs. -)	/	/	16 (46)	4 (57)	1,32	[0,26 ; 6,53]	0,74

\* données exprimées sous forme de n (%) et moyenne ± écart-type

<sup>1</sup>valeur médiane (log) : comparaison groupe High Abundance au groupe Low Abundance<sup>2</sup>REF : référence<sup>3</sup>pas de catégorisation selon les quartiles au regard de la distribution de la variable à l'étude ; autrement dit pourcentage de 0 (non colonisés) important<sup>4</sup>NA : non applicable

Tableau 5 : Analyse multivariée sur la survie spécifique à 5 ans, après ajustement sur l'âge au moment de l'opération et sur N et M

Variable	HR	IC 95%	p
<i>pks</i> +	18,58	[1,75 ; 197,18]	0,01
Age	1,06	[0,99 ; 1,13]	0,11
N	11,20	[1,25 ; 100,01]	0,03
M	3,87	[0,58 ; 25,76]	0,16
Cyclo +	0,28	[0,03 ; 2,34]	0,24
Age	1,02	[0,97 ; 1,09]	0,42
N	7,10	[0,79 ; 64,00]	0,08
M	1,89	[0,35 ; 10,25]	0,46
B2	10,48	[1,77 ; 62,00]	0,01
Age	1,09	[0,99 ; 1,20]	0,05
N	24,91	[1,58 ; 391,99]	0,02
M	4,92	[0,98 ; 24,81]	0,05
B2+D	2,60	[1,08 ; 6,27]	0,03
Age	1,03	[0,97 ; 1,10]	0,33
N	16,44	[1,26 ; 215,00]	0,03
M	1,96	[0,43 ; 8,83]	0,38

Tableau 6 : Analyse multivariée sur la survie sans récidence à 5 ans, après ajustement sur l'âge au moment de l'opération et sur N et M

Variable	HR	IC 95%	p
<i>pks</i> +	1,53	[0,21 ; 11,16]	0,67
Age	0,99	[0,92 ; 1,06]	0,81
N	10,90	[1,23 ; 96,30]	0,03
M	0,85	[0,09 ; 7,67]	0,89
Cyclo +	1,72	[0,30 ; 9,83]	0,54
Age	0,98	[0,91 ; 1,04]	0,47
N	10,98	[1,23 ; 97,69]	0,03
M	0,93	[0,10 ; 8,66]	0,95
B2	0,54	[0,14 ; 2,03]	0,36
Age	0,96	[0,89 ; 1,03]	0,23
N	9,45	[1,35 ; 65,92]	0,02
M	0,75	[0,08 ; 6,85]	0,80
B2+D	0,38	[0,09 ; 1,57]	0,18
Age	0,96	[0,89 ; 1,02]	0,18
N	11,81	[1,38 ; 101,41]	0,02
M	0,98	[0,11 ; 9,01]	0,99

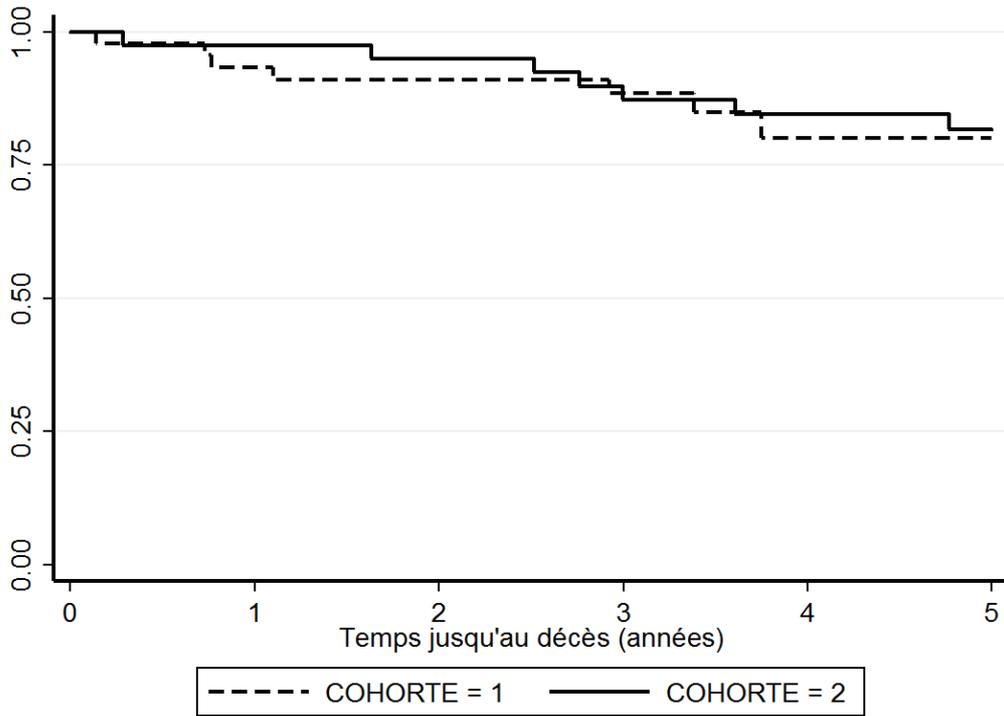


Figure 8 : Comparaison de la survie spécifique liée au cancer entre les deux cohortes

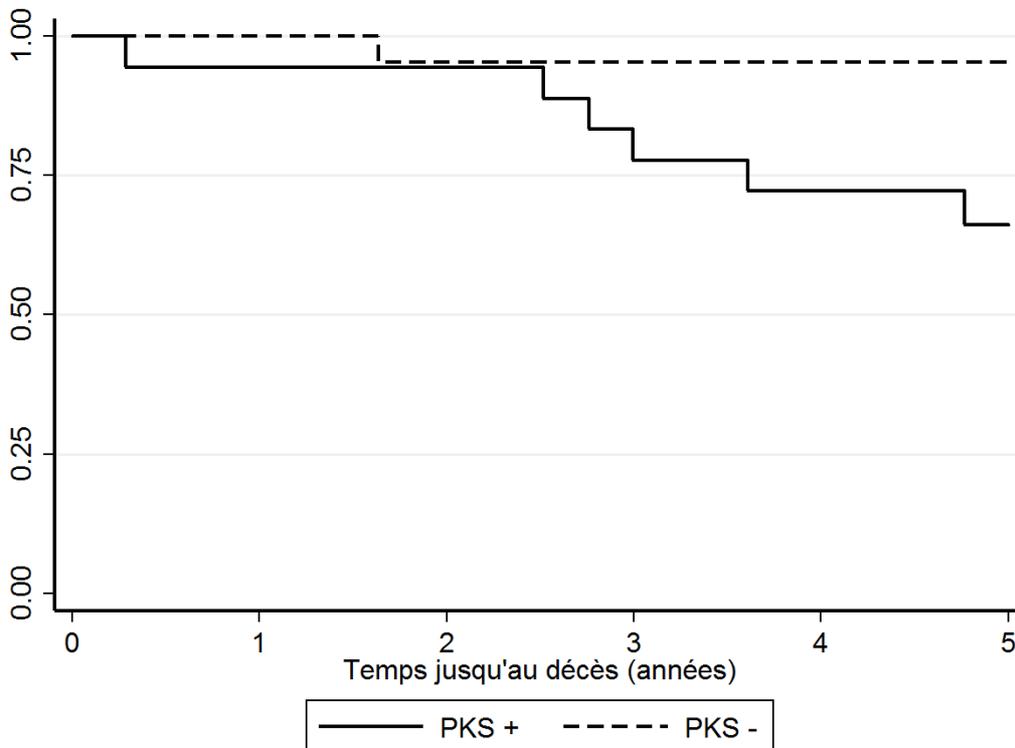


Figure 9 : Survie spécifique liée au cancer en fonction de la présence de l'îlot génomique *pks*

(Conseil national de l'ordre des médecins)

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.