UNIVERSITÉ PARIS XIII – SORBONNE PARIS NORD

École doctorale Sciences, Technologies, Santé – Galilée

Étude des comportements nutritionnels et de leur relation avec le microbiote intestinal au sein d'une population atteinte du syndrome de Lynch participant à l'essai prospectif AAS-Lynch

THÈSE DE DOCTORAT
présentée par

Noémie DEMARÉ

Née le 24 décembre 1995 à L'Isle Adam

Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques (CRESS)
Equipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN)

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN SANTÉ PUBLIQUE - ÉPIDÉMIOLOGIE

soutenue le 26 novembre 2024 devant le jury d'examen constitué de :

VEIGA Patrick, DR, Université Paris-Saclay, Rapporteur
FEART-COURET Catherine, CR Inserm, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Rapportrice
NAZARE Julie-Anne, MCU, Université de Lyon, Examinatrice
APARICIO Thomas, PU-PH, Université Paris Cité, Examinateur
BENAMOUZIG Robert PU-PH, Université Sorbonne Paris Nord, Directeur de thèse
DESCHASAUX-TANGUY Mélanie, CR Inserm, Université Sorbonne paris Nord, Co-encadrante de thèse

REMERCIEMENTS

A l'issue de ces quatre années de thèse partagées entre ma fonction de doctorante au sein de l'équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN) et mes fonctions d'attachée de recherche clinique puis d'ingénieur d'étude à l'Hôpital Avicenne, je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué à l'accomplissement de ce projet.

Mes remerciements vont tout d'abord au Pr Robert Benamouzig, sans qui ce projet n'aurait pas vu le jour. Merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse, de votre confiance et de vos conseils. Je vous remercie sincèrement d'avoir permis la finalisation de cette thèse dans de meilleures conditions en me permettant de m'y consacrer pleinement dans les derniers mois.

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance au Dr Mélanie Deschasaux-Tanguy pour ton encadrement tout au long de cette thèse. Merci pour ton implication, ta disponibilité et ta compréhension. Ton soutien et tes encouragements ont été essentiels pour surmonter les moments de doute. Tu as rendu cette expérience aussi enrichissante et sereine que possible.

Je tiens à remercier sincèrement les membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer mon travail et en particulier aux rapporteurs de cette thèse.

Merci aux différents partenaires impliqués dans ce projet et en particulier au Dr Antoine Bridier-Nahmias pour son implication au sein des analyses sur le microbiote intestinal. Merci pour votre précieux travail a qui permis de rendre mes travaux de thèse sur le microbiote intestinal possibles. Merci également au Pr Etienne Carbonnelle pour votre contribution dans ces analyses et votre aide. Merci au Pr Chantal Julia et au Dr Alice Bellicha pour nos échanges et votre contribution à mes différents travaux. Merci également à Nathalie Arnault pour ta précieuse contribution sur les données alimentaires, ta disponibilité et ta gentillesse.

Je remercie chaleureusement le Dr Jeremy Vanhelst et le Dr Sirine Hammami pour votre important travail sur les données d'activité physique, pour votre disponibilité et pour nos échanges très bienveillants

Merci au Dr David Deutsch et à Sébastien Fromentin pour votre participation à mes comités de suivi de thèse.

J'adresse un grand merci à mes anciens collègues du centre de recherche sur volontaires de l'hôpital Avicenne. Merci Mourad d'avoir rendu cette expérience possible et dire que tout avait commencé par un stage de master. Tu as cru en moi et en ce projet et je t'en remercie sincèrement. Amal, merci pour tout, pour nos discussions interminables sur la prévention nutritionnelle, merci pour tes encouragements et ton soutien. Merci à vous deux pour ces quatre belles années

partagées, pour cette première expérience professionnelle très riche et votre implication sans failles dans l'essai clinique. Merci également à Zohra pour ta gentillesse, ta bienveillance et pour ton implication dans ce projet.

Merci à toute l'équipe de l'EREN et en particulier merci aux doctorants, passés et désormais docteurs, ou présents, avec qui j'ai partagé tant de moments. Merci à mes coéquipiers du bureau du fun, Barthélémy, Pauline, Éléna, Henri, Joséphine, Pauline PG et Hafsa. Merci aux membres du bureau d'en face qui n'ont pas eu la chance de faire partie du meilleur bureau, merci à Florine, Marie, Clémentine, Jérôme, Anouk et Anaïs. Merci pour votre entraide et votre esprit d'équipe, pour tous les gâteaux partagés et les pots grandement mérités. Mentions spéciales à mes chouchous, Pauline et Barthélémy, avec qui j'ai tant appris, merci pour votre précieuse aide et tous ces moments hilarants que l'on a passés ensemble. Cette thèse c'est aussi beaucoup grâce à vous.

Un grand merci à mes parents et à Pauline pour avoir douté avec moi et m'avoir toujours encouragée et soutenue quand j'en avais besoin. Merci Pauline d'avoir su me redonner confiance, je serais retournée en master au lieu de faire une thèse si tu n'avais pas été là.

A Médéric, pour tout…

Table des matières

REMERCIEMENTS 3
LISTE DES ILLUSTRATIONS 8
LISTE DES TABLES 9
LISTE DES ABREVIATIONS 10
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS 11
Publications originales dans des journaux à comité de lecture 11
Articles en cours de publication 11
Communications effectuées dans le cadre de congrès ou séminaires 11
Communications orales 11
Communications affichées 12
INTRODUCTION 13
1. Le cancer colorectal et le syndrome de Lynch 14
1.1. Pathogénèse du cancer colorectal 15
1.2. Les niveaux de risque du cancer colorectal 16
1.3. Le syndrome de Lynch 17
1.4. Prise en charge 35
2. Le microbiote intestinal et le syndrome de Lynch 37
2.1. Le microbiote intestinal, un organe clé pour l'homme 37
2.2. La caractérisation moléculaire du microbiote intestinal 39
2.3. Etablissement et maturation du microbiote intestinal 45
2.4. Composition du microbiote intestinal des adultes 45
2.5. Principaux facteurs modulant la composition microbienne à l'âge adulte 51
2.6. L'alimentation et microbiote intestinal 52
2.7. Altérations du microbiote intestinal 58
2.8. Interaction entre alimentation, microbiote intestinal et cancer colorectal 63
2.9. Interaction entre alimentation et microbiote intestinal dans le cancer colorectal associé au syndrome de Lynch 65
QUESTIONS DE RECHERCHE ET OBJECTIFS 71
MATÉRIEL ET MÉTHODE 73
1. L'essai clinique AAS-Lynch 74
1.1. Présentation et objectifs 74
1.2. Chronologie de l'essai clinique 75
1.3. Caractéristiques individuelles à l'inclusion 77
1.4. Traitement des caractéristiques individuelles 79
1.5. Collecte et analyse des échantillons fécaux 87
2. La cohorte NutriNet-Santé 93
2.1. Présentation et objectifs 93
2.2. Collecte des données 93

2.3. Appariement des données alimentaires AAS-Lynch à celles de NutriNet-Santé 94
3. Analyses statistiques : aspects communs des différents travaux 95
RÉSULTATS 100
Partie 1 – Facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer colorectal dans le cadre du syndrome de Lynch 101
1. Description des consommations alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch 101
1.1 Contexte et but de l'étude 101
1.2 Population d'étude 101
1.3 Méthodes 102
1.4 Résultats principaux 103
1.5 Conclusions pratiques 104
1.6 Article 104
1.7 Données supplémentaires 115
2. Description du niveau d'activité physique et de sédentarité d'individus atteints du syndrome de Lynch 124
2.1 Contexte et but de l'étude 124
2.2 Population d'étude 125
2.3 Méthodes 126
2.4 Résultats préliminaires 127
2.5 Discussion 132
2.6 Conclusions pratiques 135
2.7 Données supplémentaires 136
Partie 2 – Microbiote intestinal et consommations alimentaires dans le cadre du syndrome de Lynch 137
Description des relations entre les consommations alimentaires et le microbiote intestinal au sein d'une population atteinte du syndrome de Lynch 137
1. Contexte et but de l'étude 137
2 Population d'étude 137
3. Méthodes 139
4. Résultats principaux 140
5. Conclusion pratique 141
6. Article (version non définitive, en cours de finalisation) 142
7. Données supplémentaires 173
DISCUSSION GÉNÉRALE 185
1. Synthèse des résultats 186
2. Aspects méthodologiques 188
2.1. Validité des données et des méthodes de mesures 188
2.2. Représentativité et généralisation des résultats 190
2.3. Analyses statistiques 191

3. Perspectives de recherche 192
3.1. Analyses au sein du projet AAS-Lynch 192
3.2. Elargissement des travaux de recherche 193
3.3. Etudes complémentaires 194
4. Perspectives de santé publique 195
4.1 Recherche sur le cancer colorectal 195
4.2 Prise en charge des sujets atteints du syndrome de Lynch 197
CONCLUSION GÉNÉRALE 199
RÉFÉRENCES 201
ANNEXES 223
ABSTRACT 226
RÉSUMÉ 227

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Estimation de l'incidence du cancer colorectal dans le monde en 2022, GLOBOCAN 2022. 14
Figure 2: Séquence adénome – carcinome, adpaté de Lalinia et Sahafi, 2023. 16
Figure 3: Schéma de la transmission autosomique dominante du syndrome de Lynch, adaptée de Whalen et al., 2014. 18
Figure 4: Risque de cancer colorectal associé au syndrome de Lynch en fonction de l'âge chez les hommes, adaptée de EHTG, 2024 22
Figure 5: Risque de cancer colorectal associé au syndrome de Lynch en fonction de l'âge chez les femmes, adaptée de EHTG, 2024. 22
Figure 6: Facteur de risque et protecteurs nutritionnels du cancer colorectal sporadique, adaptée du rapport du WRCF/AICR, 2018 26
Figure 7: Fonctions du microbiote intestinal et ces associations avec les pathologies chroniques, adaptée de Lynch et Pedersen, 2016 et Hou et al, 2022. 38
Figure 8: Arbre taxonomique décroissant du vivant, adaptée de Oren et al, 2021. 39
Figure 9: Etapes de l'analyse métagénomique, adaptée de Terrón-Camero et al., 2022. 40
Figure 10: Approches moléculaires indépendantes de la culture pour étudier le microbiote et le microbiome, adaptée de Mahajna et al 2022 et National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. 42
Figure 11: Association entre les régimes alimentaires, les bactéries intestinales et la production de métabolites, adaptée de Ross et al., 2024. 57
Figure 12: Evolution possible d'un écosystème vers un état « sain » ou une dysbiose, Joël Doré, 2020. 59
Figure 13: Extrait de l'e-CRF sur les antécédents médicaux du participant. 77
Figure 14: Nombre de FFQ constituant l'échantillon et types d'erreur retrouvées. 80
Figure 15: Traitement des données alimentaires. 84
Figure 16: Extrait de l'e-CRF sur les antécédents médicaux. 86
Figure 17: Principes de séquençage des nanopores, adaptée de Yang, 2021. 88
Figure 18: Sélection de la population d'étude de l'article 1 102
Figure 19: Sélection de la population d'étude de l'article 2 126
Figure 20: Sélection de la population d'étude de l'article 3 138

LISTE DES TABLES

Tableau 1: Risque cumulé de cancer colorectal à 70 ans chez les individus atteints de syndrome de Lynch, EHTG, 2024. 21
Tableau 2: Synthèse des associations entre les facteurs nutritionnels et le risque de néoplasie colorectale dans un contexte de syndrome de Lynch 28
Tableau 3: Critères d'Amsterdam II, Grandval et al, 2018. 35
Tableau 4: Bactéries intestinales identifiées comme associées au cancer colorectal, adapté de White et Sears, 2024. 61
Tableau 5: Critères d'éligibilité de l'essai clinique AAS-Lynch. 76
Tableau 6: Définition des principaux termes utilisés pour la mesure de la diversité, Costa et Weese, 2019. 90
Tableau 7: Principales analyses statistiques utilisées 96
Tableau 8: Caractéristiques de la population d'étude, (n=356). 127
Tableau 9: Association entre l'activité physique (MET par heure/jour) et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356). 128
Tableau 10: Association entre le temps passé à différents niveaux d'activité physique et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356). 129
Tableau 11: Association entre le respect des recommandations de l'OMS en matière d'activité physique et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356)..... 129
Tableau 12: Association entre le temps de sédentarité devant les écrans (h/jour) caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356). 130
Tableau 13: Association entre les profils d'activité physique et de comportement sédentaire et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, France, 2024 (n=356) 131
Tableau 14: Groupes alimentaires corrélés au deux principales composantes de l'ACP, (n=356) 136

LISTE DES ABREVIATIONS

ACP : Analyse en composantes principales

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGCC : Acides gras à courte chaîne

AGMI : Acides gras monoinsaturés

AGS : Acides gras saturés

AICR : American institute for cancer research (Institut américain de recherche sur le cancer)

ANCOVA : Analyse de covariance

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm

CRB : Centre de ressource biologique

CRC : Colorectal cancer (cancer colorectal)

dbRDA : Distance-based ReDundancy Analysis (analyse de redondance basée sur des distances)

DHA : Docosahexaenoïc acid

e-CRF : Cahier d'observation électronique

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA).

EPA : Eicosapentaenoic acid

EREN : Equipe de recherche en épidémiologie nutritionelle

FFQ : Food frequency questionnaire (fréquentiel alimentaire)

HAS : Haute autorité de santé

IMC : Indice de masse corporelle

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

MaAsLin : Microbiome Multivariable Associations with Linear Models (Microbiome Multivariable Associations with Linear Models)

NMDS : Non-metric Multidimensional Scaling (Échelle multidimensionnelle non métrique)

MMR : MisMatch Repair (système de réparation des mésappariement)

NOC : N-nitroso compounds (composés N-nitrosés)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PERMANOVA : Analyse de variance multivariée permutationnelle

PNNS : Plan Nation Nutrition Santé

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

USPN : Université sorbonne paris nord

WCRF : World Cancer Research Fund (Fonds mondial de recherche sur le cancer)

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publications originales dans des journaux à comité de lecture

Demaré N, Julia C, Bellicha A, Benallaoua M, Aït Omar A, Arnault N, Robert Benamouzig, Mélanie Deschasaux-Tanguy. Dietary behaviours of individuals with lynch syndrome at high risk of colorectal cancer: Results from the AAS-lynch study. Clinical Nutrition ESPEN. 1 oct 2023;57:197-206.

Articles en cours de publication

Demaré N, Bridier-Nahmias A, Carbonnelle E, Magnan M, Bellicha A, Marin J, Arnault N, Benallaoua M, Aït Omar A, AAS-Lynch study group 2024, Benamouzig R, Deschasaux-Tanguy M. Association between dietary intakes and gut microbiota composition in of individuals with Lynch syndrome: Results from the AAS-Lynch study.

Demaré N, Hammami S, Deschasaux-Tanguy M, Chantal Julia, Benallaoua M, Aït Omar A, AAS-Lynch study group 2024, Benamouzig R, Vanhelst J. Physical activity levels and sedentary behaviors in adults with Lynch Syndrome: Results from the AAS-Lynch study.

Communications effectuées dans le cadre de congrès ou séminaires

Communications orales

Demaré N, Bridier-Nahmias A, Carbonnelle E, Magnan M, Bellicha A, Marin J, Arnault N, Benallaoua M, Aït Omar A, AAS-Lynch study group 2024, Benamouzig R, Deschasaux-Tanguy M. **Journées Jeunes Chercheurs NACRe (Paris, 15 Juin 2022)** : « Comportement alimentaire des patients atteints de syndrome de Lynch inclus dans l'essai prospectif AAS-lynch ».

Demaré N, Bridier-Nahmias A, Carbonnelle E, Magnan M, Bellicha A, Marin J, Arnault N, Benallaoua M, Aït Omar A, AAS-Lynch study group 2024, Benamouzig R, Deschasaux-Tanguy M. **Journées Francophones de Nutrition (Strasbourg, 4-6 décembre 2024)** : « Associations entre les apports alimentaires et le microbiote intestinal de sujets atteints de syndrome de Lynch ».

Communications affichées

Demaré N, Julia C, Bellicha A, Benallaoua M, Aït Omar A, Arnault N, Robert Benamouzig, Mélanie Deschasaux-Tanguy. Consommations alimentaires de patients atteints de syndrome de Lynch. Journées Francophones de Nutrition. 10-12 novembre 2021, Lille, France.

Demaré N, Julia C, Bellicha A, Benallaoua M, Aït Omar A, Arnault N, Robert Benamouzig, Mélanie Deschasaux-Tanguy. Consommation alimentaire des patients atteints du syndrome de lynch inclus dans l'essai prospectif AAS-lynch. Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive. 17-20 mars 2022, Paris, France.

Demaré N, Julia C, Bellicha A, Benallaoua M, Aït Omar A, Arnault N, Robert Benamouzig, Mélanie Deschasaux-Tanguy. Comportements alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch: résultats de l'étude AAS-Lynch. Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive. 16-19 mars 2023, Paris, France.

INTRODUCTION

1. Le cancer colorectal et le syndrome de Lynch

Responsable de près d'un décès sur six dans le monde, le cancer est un enjeu majeur de santé publique. Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent dans le monde. En 2022, le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal dans le monde est estimé à 1,9 million par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) à l'aide de la base de données GLOBOCAN (1). Le CIRC projette une augmentation de l'incidence à 3,3 millions de cas de cancer colorectal en 2045 (2). En 2ème place en termes de nombre de décès, le cancer colorectal est associé à plus de 900 000 morts par an (2). Comme illustré dans la Figure 1, les pays à haut niveau de revenus possèdent les taux d'incidence et de mortalité de cancer colorectal les plus élevés, en particulier en Europe (2). Les pays avec un indice de développement humain très élevé possèdent des taux d'incidence du cancer colorectal 4 fois plus élevé que les pays avec un indice de développement humain faible, tant chez les hommes que chez les femmes (3). Des études sur la migration de groupes ethniques provenant de zones à faible risque vers des zones à haut risque ont mis en évidence l'effet du mode de vie sur le risque de cancer colorectal (4). La hausse du cancer colorectal dans les pays en transition, en particulier chez les personnes jeunes, suggère un changement récent des facteurs de risque, dont l'adoption progressive d'un régime plus occidentalisé (3). Au regard de cette incidence élevée et de celle d'autres cancers liés au mode de vie, le cancer colorectal apparaît comme un indicateur de la transition épidémiologique et nutritionnelle de pays qui ont connu ou traversent des changements sociétaux et économiques rapides.

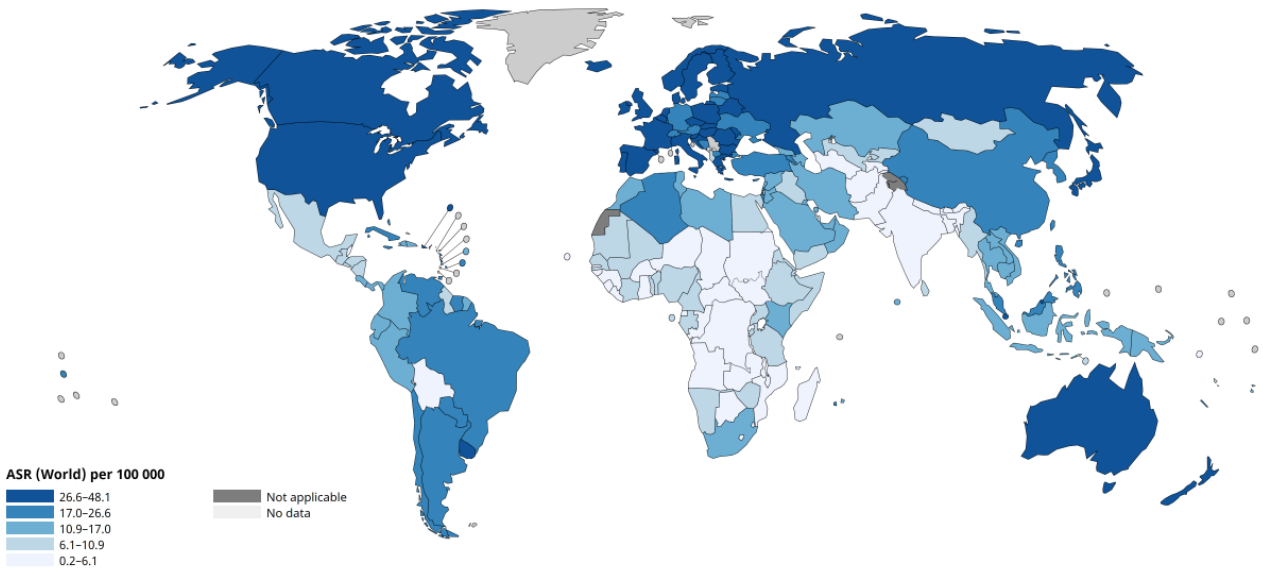


Figure 1: Estimation de l'incidence du cancer colorectal dans le monde en 2022, GLOBOCAN 2022.

En France, le taux d'incidence de cancer colorectal est parmi les plus élevé au monde. Avec plus de 47 000 nouveaux cas en 2023, le cancer colorectal fait partie des cancers les plus fréquents en France (3ème cancer le plus fréquent chez l'homme et 2ème chez la femme) (5). Il se développe en général après 50 ans avec une légère prédominance chez les hommes (6). Alors que le taux d'incidence standardisé a diminué chez l'homme entre 2010 et 2023, il a augmenté légèrement chez la femme (5). Le risque cumulé à 74 ans pour ce cancer est estimé à 3,6 % en Europe (1). Les personnes diagnostiquées d'un cancer colorectal entre 2010 et 2015 avaient une survie nette standardisée à 1 an de 84 % et à 5 ans de 63 % (7) avec un taux de survie légèrement plus élevé chez la femme et qui diminue avec l'âge du diagnostic (7).

1.1. Pathogénèse du cancer colorectal

Le processus de carcinogénèse peut se diviser en quatre stades, l'initiation, la promotion, la progression et le processus métastasique. A la suite de dommages génétiques irréversibles au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de cellules cibles exposées à un cancérogène, celles-ci mutent et se transforment, c'est le stade de l'initiation. La promotion consiste au développement de ces cellules transformées et à leur prolifération induisant une modification irréversible de leur potentiel de croissance. Pendant la phase de progression, par l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques, les cellules tumorales acquièrent des caractéristiques qui entraînent la multiplication anarchique avec perte du caractère différencié. Au stade métastatique, les cellules malignes se disséminent dans l'organisme par le système sanguin ou lymphatique (8).

L'initiation de la tumorigenèse colique prend naissance au sein de l'épithélium de la muqueuse colique. Dans la majorité des cas, le cancer colorectal provient d'un adénome ou polype adénomateux qui résultent d'une prolifération anormale (dysplasie) des cellules de l'épithélium. Bénins, ils ont toutefois le potentiel de devenir des cancers (adénocarcinomes pour la plupart des cas). Ce passage progressif de l'épithélium normal à un épithélium dysplasique implique une hyperprolifération des cellules épithéliales et le développement de cryptes aberrantes (les cryptes sont des invaginations de l'épithélium colique). L'épithélium continue à évoluer en adénome, une masse tumorale bénigne. Elle reste bénigne jusqu'à ce qu'elle traverse la membrane basale et envahisse les tissus avoisinants, c'est la transformation de l'adénome en adénocarcinome. Ces derniers ont la particularité d'être agressifs et invasifs (9). Cette transition est appelée séquence adénome-carcinome (Figure 2).

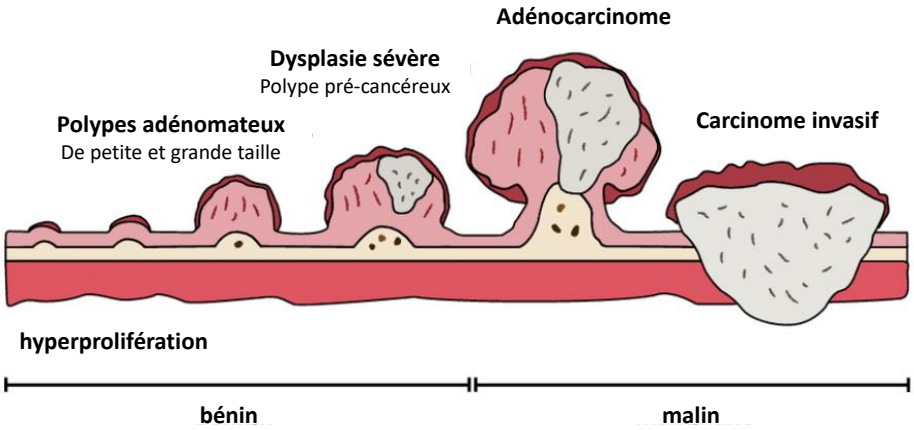


Figure 2: Séquence adénome – carcinome, adpaté de Lalinia et Sahafi, 2023.

Les différentes étapes de progression sont caractérisées par des modifications génétiques successives comme l'activation d'oncogènes et la perte de régions chromosomiques de gènes suppresseur de tumeur (8). La plupart des modifications génétiques à l'origine de l'initiation de la séquence adénome-carcinome ne sont pas héritées et constitutionnelles mais surviennent dans une cellule saine. Les cellules filles issues de cette cellule mutée vont porter les mêmes modifications génétiques, on parle de contexte sporadique. Ces mutations acquises n'affectent pas les cellules germinales (gamètes) et ne seront donc pas transmises à la descendance. En opposition au cancer sporadique, il existe des formes héréditaires qui résultent de mutations génétiques transmissibles, prédisposant au cancer. Dans le cadre du cancer colorectal sporadique, on estime que la progression de la séquence adénome-carcinome prend généralement plus de 10 ans (10).

1.2. Les niveaux de risque du cancer colorectal

En fonction du contexte, le risque de survenue de cancer colorectal peut être plus ou moins élevé. Il existe 3 niveaux de risque selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (11):

- Le risque moyen (risque moyen de cancer colorectal de 3-4 % sur la vie entière) qui concerne les individus asymptomatiques de plus de 50 ans. 80% des cas de cancer colorectal surviennent dans ce cas de figure.
- Le risque élevé (risque de cancer colorectal de 4-10 % sur la vie entière) qui concerne les individus ayant un antécédent personnel d'adénome ou de cancer-colorectal, un antécédent familial de cancer colorectal au premier degré (avant 60 ans ou chez deux parents au 1er degré quel que soit l'âge) ou une maladie inflammatoire de l'intestin. Entre 15 à 20 % des cas de cancer colorectal sont développés chez des individus à risque élevé.
- Le risque très élevé (risque de 40 à 100 % de cancer colorectal sur la vie entière) qui concerne les individus atteints de syndromes héréditaires (prédispositions génétiques)

tel que le syndrome de Lynch ou la polypose adénomateuse familiale. La fréquence du cancer colorectal liée à ces formes est inférieure à 5%.

Points clés

- Le cancer colorectal sporadique fait partie des cancers les plus fréquents.
- Il se développe en majorité le long de la séquence adénome-carcinome.
- Moins de 5 % des cancers colorectaux sont en lien avec une prédisposition héréditaire telle que le syndrome de Lynch qui expose les individus porteurs à un risque très élevé de cancer colorectal.

1.3. Le syndrome de Lynch

1.3.1. Découverte du syndrome

La première description de ce syndrome remonte à 1913 quand le Dr A.S Warthin identifie une histoire familiale et suggère une cause génétique à l'histoire médicale d'une famille atteinte de multiples cancers (12). Par la suite, le Dr Henry T. Lynch identifie le mode de transmission et caractérise le spectre tumoral de ce syndrome. En 1991, Vasen et al. exposent les critères d'Amsterdam I, dont la version actualisée sera précisée par la suite, qui définit le syndrome de Lynch sur le plan clinique et permet d'identifier les familles qui en sont atteintes. A l'occasion de travaux pour comprendre les mécanismes de carcinogénèse, M. Perucho constata en 1992 la présence d'instabilité des microsatellites, des séquences génétiques anormalement répétées, dans un sous-ensemble de cancers colorectaux. Or il était apparu qu'un dysfonctionnement du système de réparation de l'ADN était associé à l'instabilité des microsatellites (12). Cette découverte fut un bouleversement et en l'espace de 16 mois, les gènes associés au système de réparation ont été identifiés. C'est donc l'inactivation de ces gènes par une mutation qui est à l'origine d'un cancer colorectal associé au syndrome de Lynch.

1.3.2. Définition

D'abord connu sous l'acronyme HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*), le syndrome de Lynch est une prédisposition héréditaire qui favorise entres autres le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre. Il est caractérisé par une altération génétique constitutionnelle dans certains gènes, par définition, présente dans toutes les cellules de l'organisme et transmissible à la descendance. La transmission est autosomique dominante, c'est-à-dire que l'allèle du gène muté

ne se trouve pas sur un chromosome sexuel et qu'il suffit d'un allèle malade pour que le syndrome s'exprime (13). Un parent porteur de la mutation et un parent sain ont 50 % de risque de transmettre l'allèle malade alors que le risque s'élève à 75 % si les deux parents sont porteurs (Figure 3).

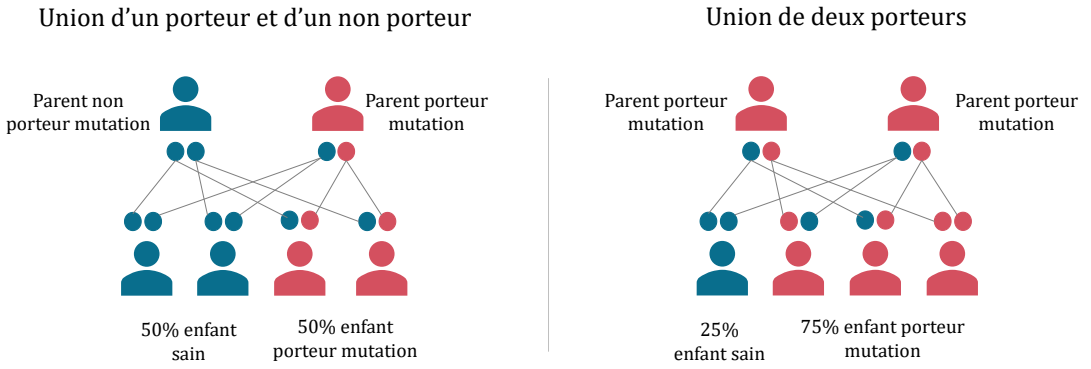


Figure 3: Schéma de la transmission autosomique dominante du syndrome de Lynch, adaptée de Whalen et al., 2014.

Les gènes mutés (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6) entravent le système d'identification et de réparation des erreurs de réplications de l'ADN, appelé système de réparation des mésappariement ou MisMatch Repair (MMR). Cela mène à une accumulation de mutations génétiques et une augmentation accrue du risque de cancer. (12). L'altération du gène de la molécule d'adhésion des cellules épithéliales (EPCAM) conduit à la perturbation de l'expression du gène MSH2 dans tous les tissus qui exprimaient EPCAM. On parle de délétion d'EPCAM. Ces délétions conduisent à un silence épigénétique du gène MSH2 et se produisent dans la lignée germinale, elles sont donc héréditaires. La délétion d'EPCAM n'affecte pas directement la réparation des mésappariements de l'ADN, mais elle entraîne une diminution de l'expression de MSH2 et aboutit à un risque tumoral comparable à la mutation du gène MSH2 (14).

1.3.3. Prévalence et phénotype du syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch représente environ 3 % des cancers colorectaux au niveau mondial, ce qui en fait la forme la plus fréquente de cancer colorectal familial (15–17). Une étude sur les familles d'individus ayant eu un cancer colorectal a estimé qu'une personne sur 279 était porteuse de mutation de gènes au sein d'une population américaine, canadienne et australienne (18). En France, environ 14 400 personnes ont été identifiées porteuses du syndrome de Lynch depuis 2003 et sont suivies pour leur syndrome (19). Ce chiffre sous-estime la prévalence réelle de la maladie notamment en l'absence de test systématique dans la population générale. En effet, le dépistage est uniquement réalisé chez des personnes atteintes de cancers à risque de syndrome de Lynch ou leurs apparentés. Un historique familial incomplet, un suivi médical inadéquat ou des

préoccupations de stigmatisation ou de confidentialité peuvent avoir des conséquences sur le partage des résultats au sein des familles et ainsi empêcher l'identification de nouveaux cas.

Le risque de développer un cancer colorectal à vie est très élevé chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch (50 à 80 %) mais celles-ci sont également prédisposées à d'autres cancers digestifs et extra-digestifs comme le cancer de l'endomètre (risque à vie très élevé de 40 à 60 %) (19), le cancer de l'estomac (11 à 19 %), de l'ovaire (9 à 12 %), des voies hépatobiliaires (2 à 7 %), des voies urinaires supérieures (4 à 5 %), du pancréas (3 à 4 %), de l'intestin grêle (1 à 4 %) ou du système nerveux central (glioblastome) (1 à 3 %) (20). Cependant, les cancers associés au syndrome de Lynch ont un meilleur pronostic que les cancers sporadiques probablement en raison de leur caractère plus immunogène (21). Une méta-analyse récente sur les données de survie globale à la suite d'un cancer colorectal au sein d'une population atteinte du syndrome de Lynch conclut ainsi à une survie d'environ 90 % à 5 ans, 80 % à 10 ans et 70 % à 15 ans (22), alors qu'en France, la survie à 5 ans pour des cancers colorectaux diagnostiqués entre 2010 et 2015 est de 63 % (23).

Il existe des formes familiales de cancer colorectal avec les mêmes caractéristiques tumorales que les personnes porteuses du syndrome de Lynch mais sans qu'une mutation d'un des gènes du système MMR n'ait été retrouvée. Cette forme est appelée « Lynch-like ». Les personnes atteintes ont une incidence de cancer colorectal inférieure à celle observée dans le syndrome de Lynch mais supérieure à celle du cancer colorectal sporadique (24).

1.3.4. Cancérogénèse colorectale spécifique au syndrome de Lynch

L'origine de formation des polypes est encore inconnue et est indépendante du gène du système MMR muté. Le risque cumulé d'adénome colorectal varie entre 36 et 68 % (25–27). Dans le registre de la base de données prospectives sur le syndrome de Lynch, « *The Prospective Lynch Syndrome Database* » (3574 patients, 38 735 années de suivi), 32% des patients présentaient au moins un adénome (28). Les lésions adénomateuses associées au syndrome de Lynch possèdent des particularités morphologiques, elles sont plus souvent non polypoïdes, de petite taille et proximales (côlon ascendant et transverse) que chez les patients présentant des adénomes sporadiques (29). Dans le côlon proximal, les lésions non polypoïdes et de petites tailles sont plus difficiles à détecter. Lors des endoscopies, le taux de détection manquée des adénomes dans le côlon proximal pouvait atteindre 26%. La surveillance endoscopique s'avère donc plus difficile chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch (29). De plus, les adénomes sont pour une taille similaire plus fréquemment en dysplasie (trouble de l'homéostasie cellulaire) sévère.
Le risque d'adénome pourrait varier selon le type d'altération génétique avec un moindre risque pour les personnes atteintes sur le gène PMS2 mais ces variations sont encore mal documentées.

En outre, la séquence adénome-carcinome pourrait être différente au cours du syndrome de Lynch en comparaison aux formes sporadiques. En effet, la séquence de progression d'un adénome à un adénocarcinome est fortement accélérée dans le cadre du syndrome (30), ce qui pourrait être en partie du à la déficience du système MMR qui accumule un nombre important de mutations (31). Alors que la formation d'un cancer colorectal sporadique prend en général plus de 10 ans, le temps nécessaire au développement d'une lésion avancée dans le cadre du syndrome de Lynch est estimé à 3 ans quelle que soit la mutation (29,30).

Par ailleurs, le cancer colorectal associé au syndrome de Lynch se distingue du cancer colorectal sporadique par les voies de progression qu'il peut emprunter. En effet, dans le syndrome de Lynch, le cancer colorectal n'est pas toujours précédé d'un adénome. Il semble exister 3 voies possibles : 1) la progression d'un adénome déficient MMR en cancer colorectal; 2) la progression d'un adénome en cancer colorectal avec une perte du système MMR survenant tardivement, après la formation de l'adénome; 3) la progression de minuscules lésions non polypoïdes déficientes MMR en cancer colorectal sans formation d'adénome (30). L'implication de l'hypothèse des lésions invisibles (3ème voie de progression) est vaste car le cancer colorectal associé à syndrome de Lynch ne passerait pas forcément par une phase détectable, l'adénome, ce qui limite un potentiel diagnostic précoce et la prévention endoscopique du cancer colorectal. Il est donc nécessaire d'améliorer les stratégies de prévention et de surveillance ainsi que d'approfondir les connaissances sur les facteurs de risque associés aux adénomes et au cancer colorectal dans cette population.

1.3.5. Les facteurs de risque

Les risques associés au développement de pathologie peuvent être classés en deux grandes catégories. Certains facteurs de risque dépendent de facteurs intrinsèques et ne sont pas modifiables, tels que l'âge, le sexe et les mutations génétiques héréditaires. En revanche, d'autres risques sont modifiables, car ils découlent de comportements ou d'habitudes sur lesquels l'individu peut agir. Parmi ces derniers, on peut retrouver le tabagisme, l'alimentation, l'activité physique, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle (IMC) (32).

1.3.5.1. Facteurs de risque non modifiables du cancer colorectal associés au syndrome de Lynch

Au sein de familles de cas de cancer colorectal aux Etats Unis, au Canada et en Australie, il a été estimé que les mutations du système MMR les plus fréquemment retrouvées étaient celles des gènes PMS2 (0,14 %) et MSH6 (0,13 %). Les mutations des gènes MLH1 (0,05 %) et MSH2 (0,04 %) étaient présentes dans un nombre plus restreint de familles (16). Cependant, lorsque l'on s'intéresse aux mutations uniquement chez les cas de cancer colorectal, on retrouve dans 60 à

80 % des cas les mutations des gènes MLH1 et MSH2 (33). Parmi les pourcentages restants classées par ordre décroissant, on observe, chez les cas de cancer colorectal, la mutation MSH6, PMS2 et enfin EPCAM (33). Ce résultat reflète une expression phénotypique faible, appelée pénétrance, des gènes PMS2 et MSH6 par rapport à MLH1 et MSH2. La pénétrance varie donc en fonction du gène muté mais elle peut également varier en fonction de l'âge et du sexe. Le Tableau 1 décrit le risque cumulé à 70 ans de cancer colorectal en fonction du gène muté et du sexe à partir de l'outil de visualisation des données relatives au risque de cancer associé au syndrome de Lynch et réalisé par le Groupe européen des tumeurs héréditaires *(European Hereditary Tumor* Group, EHTG) (34). Cet outil est construit à partir de la base de données prospectives sur le syndrome de Lynch, « The Prospective Lynch Syndrome Database » regroupant les lésions génétiques connues sous-jacentes aux maladies héréditaires et publiées dans la littérature (35).

Tableau 1: Risque cumulé de cancer colorectal à 70 ans chez les individus atteints de syndrome de Lynch, EHTG, 2024.

	Homme Risque cumulé à 70 ans [IC[a] 95 %]	**Femme Risque cumulé à 70 ans [IC[a] 95 %]**
Mutation du gène MLH1	52,8 [46,1 - 59,8]	42,1 [36,2 - 48,6]
Mutation du gène MSH2	51,0 [42,8 - 59,7]	39,8[33,5 - 46,7]
Mutation du gène MSH6	13,5 [7,1 - 24,8]	17,3 [11,2 - 26,3]
Mutation du gène PMS2	10,5 [2,7 - 36,0]	8,5 [2,1 - 31,5]

a : IC : Intervalle de confiance

Comme présenté dans le Tableau 1, le risque de cancer colorectal est plus au moins important en fonction du gène muté et du sexe, où l'on peut observer un risque plus élevé chez les hommes toutes mutations confondues. En comparaison au cancer colorectal sporadique, où environ 95 % des tumeurs sont diagnostiquées chez des individus âgés de 50 ans et plus (6), le cancer colorectal associé au syndrome de Lynch survient bien plus précocement avec une augmentation du risque dès 25 ans pour certains gènes mutés et plus tardivement pour d'autres (34) (Figure 4 et Figure 5). L'âge d'apparition de cancer colorectal des personnes atteintes d'un syndrome « Lynch-like » est similaire à celui observé dans le syndrome de Lynch (24).

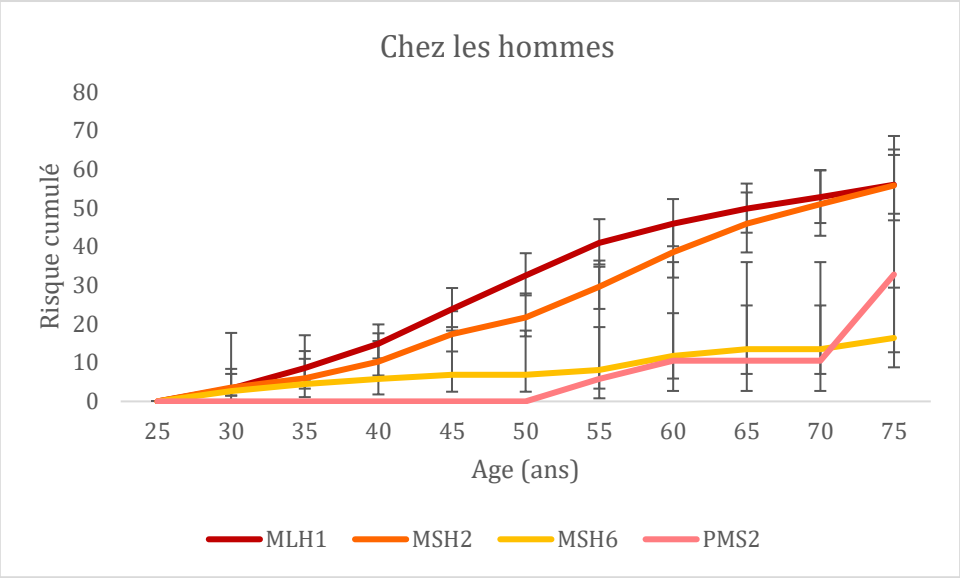


Figure 4: Risque de cancer colorectal associé au syndrome de Lynch en fonction de l'âge chez les hommes, adaptée de EHTG, 2024.

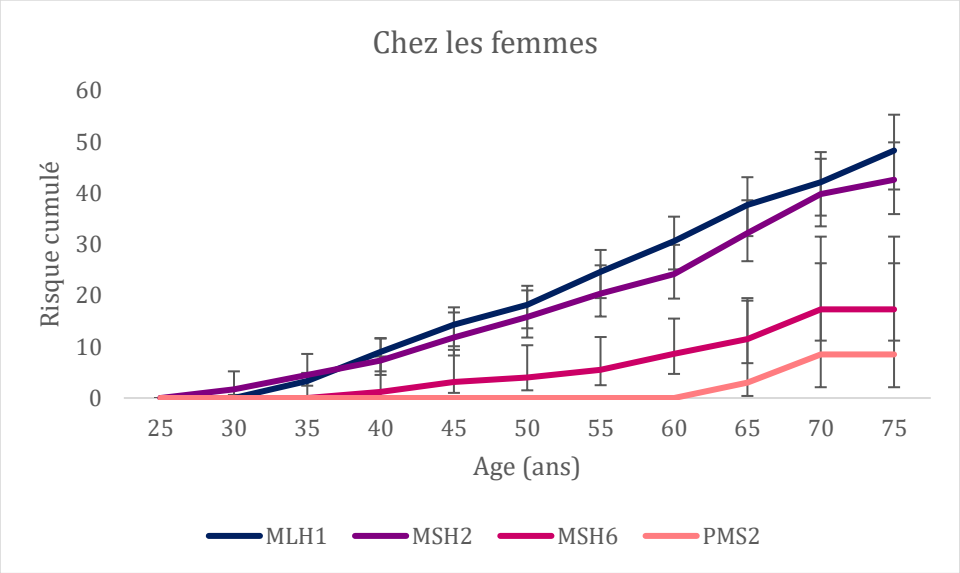


Figure 5: Risque de cancer colorectal associé au syndrome de Lynch en fonction de l'âge chez les femmes, adaptée de EHTG, 2024.

Il existe cependant une très grande variabilité du risque de cancer colorectal au sein d'une population atteinte par la même mutation génétique, allant d'un risque proche de celui de la population générale à un risque proche de 100% (36). Pour un même gène muté, la pénétrance des cancers héréditaires (dont le cancer colorectal chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch) semble influencée par la présence d'antécédents familiaux au 1er degré (parents, frère/sœur, fille/fils) de cancer colorectal (37). Les antécédents familiaux sont une mesure indirecte de l'existence de certains facteurs de risque supplémentaires partagés au sein d'une famille comme les facteurs polygéniques ou les facteurs environnementaux. Les facteurs polygéniques sont des facteurs influencés par de nombreux gènes, chacun ayant un petit effet, qui

ensemble déterminent la variation et la susceptibilité à des traits complexes comme le risque de cancer colorectal, souvent en interaction avec des facteurs environnementaux (38).

Points clés

- Décrit pour la première fois en 1913, le syndrome de Lynch est caractérisé par une mutation génétique d'un des gènes de réparation de l'ADN au sein du système MMR.
- Un sujet porteur du syndrome a au moins 50 % de risque de le transmettre à sa descendance.
- Au cours de leur vie, les sujets atteints du syndrome de Lynch ont un risque très important de développer un cancer colorectal.
- La cancérogenèse associée au syndrome de Lynch se caractérise par une progression plus rapide de la séquence adénome-carcinome. Le cancer colorectal peut dans certains cas se développer sans la présence initiale d'un adénome.
- Le risque de cancer colorectal est influencé par le gène muté et le sexe du porteur et reste variable au sein d'une population portant la même mutation.

1.3.5.2. Facteurs de risque modifiables du cancer colorectal

L'origine du cancer colorectal est multifactorielle. Des facteurs non modifiables, liés au mode de vie, augmente le risque de cancer colorectal, tels que les facteurs nutritionnels et le tabagisme (39). Par « facteur nutritionnel » nous entendons : l'alimentation incluant l'alcool, la consommation de compléments alimentaires, l'activité physique et la sédentarité ainsi que le statut pondéral. Seuls les facteurs nutritionnels en lien avec le cancer colorectal sporadique et le cancer colorectal chez les porteurs du syndrome de Lynch seront décrits dans cette thèse.

a. Facteurs nutritionnels associés au cancer colorectal sporadique

Le Fonds mondial de recherche sur le cancer, « *World Cancer Research Fund* » (WCRF) est un organisme international dont le but est d'analyser les liens entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancer. Dans ce cadre, le WCRF met en place depuis plus de 30 ans des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses actualisées en continu dans le cadre du *Continuous Update Project* (CUP). Ces résultats sont ensuite examinés par une équipe de l'Imperial Collège de Londres et un comité d'experts internationaux et mis en lien avec la littérature mécanistique pour établir les niveaux de preuves associés à chaque association entre un facteur

nutritionnel et une localisation de cancer. Un rapport de référence reprenant l'ensemble des résultats est publié conjointement avec l'Institut Américain pour la recherche sur le cancer, « *American Institute for Cancer Research* » (AICR) tous les 10 ans environ (40). Des méta-analyses de type dose-réponse sont conduites pour chaque exposition et l'incidence du cancer colorectal, lorsque les données le permettent.

Les facteurs protecteurs du cancer côlon comprennent :

- L'activité physique, avec un niveau de preuve convaincant. Une réduction du risque de cancer du côlon de 20 % est estimée entre les niveaux d'activité physique total les plus élevés et les plus faibles et de 16 % concernant l'activité physique récréative (41).

Les facteurs protecteurs du cancer colorectal comprennent :

- La consommation de céréales complètes, avec un niveau de preuve probable. Une réduction du risque de cancer colorectal de 17 % a été estimée pour chaque augmentation de 90 g de céréales complètes consommées par jour (41).
- La consommation d'aliments sources de fibres (i.e., fruits, légumes, légumineuses, céréales complètes), avec un niveau de preuve probable. Une réduction de 11 % du risque de cancer colorectal chez les hommes et 9 % chez les femmes ont été estimées pour chaque augmentation de 10 g de fibres alimentaires consommées par jour (41).
- La consommation de produits laitiers, avec un niveau de preuve probable. Une réduction de 13 % du risque de cancer colorectal a été estimée pour chaque augmentation de 400 g de produits laitiers consommés par jour (41).
- La prise de compléments alimentaires en calcium, avec un niveau de preuve probable. Les études montraient généralement une association inverse entre le cancer colorectal et la prise de 100 à 200 mg de compléments en calcium par jour. Cependant un essai randomisé n'a pas montré d'association significative. Une méta-analyse indiquait une réduction de 24 % du risque de cancer du côlon et du côlon-rectum entre les plus forts et les plus faibles niveaux de consommation de compléments alimentaires en calcium. Aucune méta-analyse dose-réponse n'a été conduite dans le cadre du rapport du WCRF (41).

Les facteurs de risque du cancer colorectal comprennent :

- La consommation de charcuteries, avec un niveau de preuve convaincant. Une augmentation du risque de cancer colorectal de 16 % a été estimée pour chaque augmentation de 50 g de charcuteries consommées par jour (41).
- La consommation de boissons alcoolisées, avec un niveau de preuve convaincant. A partir de 30 g d'éthanol (soit 2 verres standards) par jour, il a été estimé une augmentation de 7

% du risque de cancer colorectal pour chaque augmentation de 10 g d'éthanol (soit 1 verre standard) consommés par jour (41).

- Un taux de graisse corporelle plus élevé, avec un niveau de preuve convaincant. Une augmentation de 5 % du risque de cancer colorectal a été estimée pour chaque augmentation d'IMC de 5 $kg.m^{-2}$ (41).
- Une taille élevée à l'âge adulte, reflétant une exposition à des facteurs de développement conduisant à une plus grande croissance linéaire, avec un niveau de preuve convaincant. Une augmentation du risque de cancer colorectal de 5 % a été estimée pour chaque augmentation de 5 cm de la taille (41).
- La consommation de viande rouge (i.e., viande de bovins, porcins, ovins), avec un niveau de preuve probable. Une augmentation significative de 22 % du risque du cancer du côlon a été estimée pour chaque augmentation de 100g de viande rouge consommés par jour (41).

Les associations avec les niveaux de preuves les plus élevés (convaincant et probable) contribuent à construire des recommandations pour la prévention des cancers (41). La Figure 6 illustre les liens établis entre l'alimentation, la consommation de compléments alimentaires, le statut pondéral et l'activité physique dans le cas du cancer colorectal, dans le dernier rapport, publié en 2017 et révisé en 2018. Le cancer colorectal est le cancer pour lequel le plus de facteurs nutritionnels ont été identifiés avec un niveau de preuve élevé, suggérant une influence importante de ces facteurs nutritionnels dans la survenue du cancer colorectal sporadique.

2017	ALIMENTATION, NUTRITION, ACTIVITÉ PHYSIQUE ET CANCER COLORECTAL		
		Diminution risque	**Augmentation risque**
Preuves solides	**Convaincantes**	**Activité physique (1,2)**	**Charcuteries (3)** **Boissons alcoolisées (4)** **Adiposité (5)** **Taille à l'âge adulte (6)**
	Probables	**Céréales complètes** **Aliments contenant des fibres alimentaires (7)** **Produits laitiers (8)** **Compléments alimentaires de calcium (9)**	**Viande rouge (10)**
	Limitée – Évocatrice	Aliments contenant de la vitamine C (11) Poisson Vitamine D (12) Supplémentation vitaminique (13)	Faible consommation de légumes (14) Faible consommation de fruits (14) Aliments contenant du fer héminique (15)

1 : Activité physique de tous types: emploi, domestique, déplacements et récréative
2 : Le groupe d'experts estime que les preuves pour le cancer du colon sont convaincantes. Aucune conclusion n'a été établie concernant les cancers rectaux.
3 : Le terme "charcuteries" renvoie aux viandes conservées par fumage, séchage, salage ou addition de conservateurs chimiques.
4 : Sur la base de preuves concernant pour la consommation d'environ 30 grammes d'alcool par jour (environ 3 verres par jour).
5 : L'adiposité a été caractérisée par l'indice de masse corporelle (IMC), la circonférence de la taille ou du rapport taille-hanche.
6 : Il est peu probable que la taille adulte influence directement le risque de cancer. Il s'agit d'un marqueur de facteurs de croissance génétiques, environnementaux, hormonales et nutritionnels qui affectent la croissance au cours de la période allant de la préconception à l'achèvement de la croissance linéaire.
7 : Comprend à la fois des aliments contenant naturellement le constituant et des aliments auxquels le constituant a été ajouté. Les fibres alimentaires sont contenues dans les aliments végétaux.
8 : Comprend des données sur les apports totaux en produits laitiers, en lait, en fromage et en calcium alimentaire.
9 : Les preuves proviennent de compléments alimentaires à une dose >200 milligrammes par jour.
10 : Le terme « viande rouge » désigne du bœuf, du porc, de l'agneau et de la chèvre provenant d'animaux domestiqués.
11 : Le groupe d'experts estime que les preuves concernant le cancer du côlon sont limitées. Aucune conclusion n'a été tirée pour le cancer du rectum.
12 : Comprend des données sur les aliments contenant de la vitamine D, la vitamine D sérique et les suppléments de vitamine D.
13 : Les définitions et la catégorisation des compléments multivitaminés ne sont pas standardisées.
14 : Une augmentation du risque est observée en cas d'apports faibles (inférieurs à 100 grammes par jour).
15 : Aliments comprenant la viande rouge et transformée, le poisson et la volaille.

Figure 6: Facteur de risque et protecteurs nutritionnels du cancer colorectal sporadique, adaptée du rapport du WRCF/AICR, 2018.

b. Facteurs nutritionnels associés au cancer colorectal en lien avec le syndrome de Lynch

En comparaison à la population générale, il existe un nombre restreint d'études portant sur les facteurs de risque nutritionnels du cancer colorectal associé au syndrome de Lynch. Pourtant, il existe une variabilité phénotypique significative entre les porteurs d'une même mutation du système MMR, ainsi que des disparité au niveau de la progression de la maladie et le pronostic au sein d'une même famille (42). Cela suggère une influence potentielle des facteurs environnementaux, dont les facteurs nutritionnels sur le risque de cancer colorectal. Le Tableau 2 synthétise les résultats retrouvés dans la littérature sur les facteurs de risque nutritionnels de néoplasie colorectale (cancer colorectal, adénome colorectal, tumeur colorectale, cancer du côlon ou cancer du rectum) associée au syndrome de Lynch.

Tableau 2: Synthèse des associations entre les facteurs nutritionnels et le risque de néoplasie colorectale dans un contexte de syndrome de Lynch

Auteur, année	Pays	Design de l'étude / registre /suivi	Définition du syndrome de Lynch	Effectifs	Critère de jugement	Méthode de collecte	Pathologie	Résultats principaux
Régime alimentaire								
Botma, 2013 (43)	Pays-Bas	Cohorte prospective "GeoLynch" / NFDHT / 20 mois	Test génétique	486 SL dont 58 AC incidents	Profil alimentaire	Fréquentiel alimentaire	AC	↗ risque pour profil "Grignotage" = risque pour profil "Prudent", "Viande"
Brouwer, 2017 (44)	Pays-Bas	Cohorte prospective "GeoLynch" / NFDHT / 59 mois	Test génétique	447 SL dont 200 TC incidents	Indice inflammatoire alimentaire adapté (ADII)	Fréquentiel alimentaire	TC	= risque
Eijkelboom, 2020 (45)	Pays-Bas	Cohorte prospective "GeoLynch" / NFDHT / 53,4 mois	Test génétique	490 SL dont 210 TC incidents	Adéquation aux recommandation néerlandaises (DHD-index) et au régime DASH	Fréquentiel alimentaire	TC	= risque
Fruits								
Diergaarde, 2007 (46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec145 CCR prévalents	Fruits	Fréquentiel alimentaire	CCR et AC	↘ risque
Kamiza, 2015 (47)	Taiwan	Etude rétrospective / Consortium HNPCC de Taïwan	Test génétique (MLH1, MSH2)	301 SL dont 147 CCR incidents	Fruits	Entretiens standardisés avec questionnaire	CCR	↘ risque
Légumes								
Diergaarde, 2007 (46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec145 CCR prévalents	Légumes	Fréquentiel alimentaire	CCR et AC	= risque

Kamiza, 2015 (47)	Taiwan	Etude rétrospective / Consortium HNPCC de Taïwan	Test génétique (MLH1, MSH2)	301 SL dont 147 CCR incidents	Légumes	Entretiens standardisés avec questionnaire	CCR	= risque
Fibres alimentaires								
Diergaarde, 2007(46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec145 CCR prévalents	Fibres alimentaires	Fréquentiel alimentaire	CCR et AC	= risque
Amidon résistant								
Burn, 2008 (48)	Multicentrique mondiale	Essai CAPP2 en double aveugle et randomisé / 4 ans	Test génétique	746 SL dont 214 AAS + AR, 204 AAS + placebo, 208 AR + placebo, 216 placebo ; 141 CCR et AC incidents	30 g AR	/	CCR et AC	= risque
Mathers, 2022 (49)	Multicentrique mondiale	Essai CAPP2 en double aveugle et randomisé / 10 - 20 ans	Test génétique	918 SL dont 463 AR, 455 placebo dont 105 CCR incidents	30 g AR	/	CCR	= risque
Viande rouge et charcuteries								
Voskuil, 2002 (50)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	267 : 57 CA sporadiques prévalents, 62 CA prévalents avec SL, 148 contrôles	Viande totale, viande rouge, viande blanche	Fréquentiel alimentaire	AC	= risque
Diergaarde, 2007 (46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec 145 CCR prévalents	Viande totale, viande rouge, viande blanche	Fréquentiel alimentaire	CCR et AC	= risque
Joshi, 2015 (51)	USA, Canada	Etude cas-témoin	Test génétique	3486 CCR dont 243 CCR prévalents + SL / 350 contrôles + SL	Viande totale, viande rouge, viande blanche, charcuteries	Fréquentiel alimentaire	CCR	= risque

Kamiza, 2015 (47)	Taiwan	Etude rétrospective / Consortium HNPCC de Taïwan	Test génétique (MLH1, MSH2)	301 SL dont 147 CCR incidents	Viande totale	Entretiens standardisés avec questionnaire	CCR	= risque
Produits laitiers								
Diergaarde, 2007 (46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec145 CCR prévalents	Produits laitiers	Fréquentiel alimentaire	CCR et AC	= risque
Calcium								
Diergaarde, 2007 (46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec145 CCR prévalents	Apports alimentaires en calcium	Fréquentiel alimentaire	CCR et AC	= risque
Heine-Bröring, 2013 (52)	Pays-Bas	Cohorte prospective "GeoLynch" / 39,1 mois	Test génétique	470 SL dont 122 CA incidents	Compléments alimentaires en calcium	Fréquentiel alimentaire	AC	= risque
Chau, 2016 (53)	Etat Unis, Canada, Australie, Nouvelle Zélande	Etude rétrospective / Colon Cancer Family Registry	Test génétique	1996 SL dont 744 CCR prévalents	Compléments alimentaires en calcium	Auto déclaration	CCR	↘ risque chez les femmes = risque chez les hommes
Alcool								
Diergaarde, 2007 (46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec145 CCR prévalents	Boissons alcoolisées	Fréquentiel alimentaire	CCR et AC	= risque
Kamiza, 2015 (47)	Taiwan	Etude rétrospective / Consortium HNPCC de Taïwan	Test génétique (MLH1, MSH2)	301 SL dont 147 CCR incidents	Boissons alcoolisées	Entretiens standardisés avec questionnaire	CCR	= risque
Dashti, 2017 (54)	Etat Unis, Canada, Australie	Etude cas-témoin / Colon Cancer Family Registry	Test génétique	2042 SL dont 807 CCR prévalents	Boissons alcoolisées	Questionnaire	CCR, CC et CR	↗ risque pour le CCR et cancer du côlon = risque pour le cancer du rectum

Miguchi, 2018 (55)	Japon	Etude transversale / HNPCC Registry of JSCCR	Critères d'Amsterdam modifié	66 SL dont 60 CCR prévalents	Buveur vs non buveur	Dossier médical + Visite médical	CCR	↗ risque
Statut pondéral								
Diergaarde, 2007 (46)	Pays-Bas	Etude cas-témoin / NFDHT	Critères d'Amsterdam	248 SL avec145 CCR prévalents	IMC	Questionnaire auto-administré	CCR et AC	= risque
Campbell, 2007 (56)	Canada	Etude cas-témoin / Colon Cancer Family Registry	Critères d'Amsterdam ou révisés de Bethesda	5364 SL dont 2696 CCR prévalents	↗ IMC de 5 kg.m-2	Questionnaire auto-administré sur les antécédents personnels	CCR	↗ risque chez les hommes = risque chez les femmes
Botma, 2010 (57)	Pays-Bas	Etude de cohorte / NFDHT	Test génétique	243 SL 22 AC incidents	Obésité Surpoids Surpoids	Questionnaire auto-administré	AC	↗ risque ↗ risque chez les hommes = risque chez les femmes
Win, 2011 (58)	Etat Unis, Canada, Australie, Nouvelle Zélande	Etude de cohorte /Colon Cancer Family Registry / 5 ans	Test génétique	2543 : 1324 SL dont 659 CCR incidents	↗ IMC de 5 kg.m-2	Auto-évaluation	CCR	↗ risque
Movahedi, 2015 (59)	Royaume Unis	Etude de cohorte issue de CAPP2 / 55,7 mois	Test génétique	937 SL dont 55 CCR incidents	Obésité	Auto-évaluation	CCR	↗ risque
Sievänen, 2021 (60)	Finlande	Etude rétrospective / NFDHT	Test génétique	465 SL dont 166 CCR prévalents	↗ du poids court terme '0-10 ans avant CCR) ↗ du poids sur plusieurs décennies avant CCR	Automesure	CCR	= risque CCR chez les hommes ↘ risque CCR chez les femmes ↗ risque CCR chez les hommes = risque CCR chez les femmes

Activité physique

Kamiza, 2015 (47)	Taiwan	Etude rétrospective / Consortium HNPCC de Taïwan	Test génétique (MLH1, MSH2)	301 SL dont 147 CCR incidents	Nombre d'heures d'activité physique	Entretiens standardisés avec questionnaire	CCR	↘ risque
Dashti, 2018 (61)	Etat Unis, Canada, Australie	Etude de cohorte / Colon Cancer Family Registry / 14 ans	Test génétique	2042 SL dont 807 CCR	Activité physique	Questionnaire posé en entretien	CCR	↘ risque
Sievänen, 2021 (60)	Finlande	Etude rétrospective / NFDHT	Test génétique	465 SL dont 166 CCR prévalents	Nombre d'heures d'activité physique	Questionnaire auto-administré	CCR	= risque

Abréviations : AAS : Aspirine ; AC: Adénome colorectal ; AR : Amidon Résistant ; CCR: Cancer colorectal ; CR: Cancer rectal ; DASH : Dietary Approaches to Stop Hypertension ; HNPCC Registry of JSCCR : the Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) Registry of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum IMC : Indice de masse corporelle ; NFDHT : the Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumors ; SL : Syndrome de Lynch ; TC: Tumeur colique

Nous pouvons constater que le manque d'activité physique est associé à un risque accru de néoplasie colorectale (47,61,62) ainsi que la présence d'une obésité notamment chez les hommes (46,56–59,62). En revanche, il n'est pas possible de conclure à une association ou une absence d'effet entre le régime alimentaire et le risque de néoplasie. Certaines études suggèrent un effet protecteur de la consommation de fruits (46) ou d'une supplémentation en calcium (53) et d'un effet délétère de l'alcool (54,55). Cependant la plupart des études s'étant intéressées à l'effet de l'alimentation ont conclu à une absence d'association avec le risque de néoplasie colorectale. Alors que des preuves solides existent pour la viande rouge, la charcuterie, la consommation de produits laitiers, l'apport en fibres en lien avec le cancer colorectal sporadique, ces groupes alimentaires n'étaient pas associés au cancer colorectal chez les patients atteints du syndrome de Lynch dans ces études (46,47,50,51).

Les études disponibles présentent néanmoins des limites méthodologiques rendant complexe la formulation de conclusions. En effet, pour l'étude d'un même facteur de risque les modèles des études sont hétérogènes et une partie des études sont réalisées chez des patients issus des mêmes registres avec une sur-représentation d'études néerlandaises et de pays anglo-saxons (Etat Unis, Canada, Australie, Nouvelle Zélande). Aucune étude sur des patients porteurs du syndrome de Lynch et vivant en France n'a été réalisée. Ce manque de diversité entrave la généralisation des résultats étant données les particularités génétiques et environnementales des populations d'étude. De plus, certaines études incluaient des patients avérés (test génétique ou vérification des tests génétiques effectués) et d'autres uniquement suspectés de mutation/délétion d'un des gènes MMR. Si les patients s'avéraient non porteurs de mutation, la fiabilité des résultats serait compromise. Enfin, une partie des études sont des cohortes rétrospectives, avec pour certaines une auto déclaration du facteur de risque l'exposant à un biais de mémorisation. Pour éclaircir le rôle de l'alimentation, de l'activité physique et du statut pondéral dans la néoplasie colorectale chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, il est primordial de réaliser des études chez des patients confirmés porteurs de mutation du gène MMR avec des mesures fiables des facteurs de risques.

c. Consommations alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch

Les données actuelles sont limitées sur les consommations alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch, et inexistantes sur le contexte alimentaire français. En 2023, une étude transversale néerlandaise indépendante de l'étude GeoLynch a évalué les facteurs nutritionnels dans cette population (63). L'adéquation du régime alimentaire et de la pratique d'activité physique de 211 personnes atteintes du syndrome de Lynch ont été mises en relation avec les dernières recommandations du WCRF. Seules les recommandations sur l'activité physique (au moins 30 minutes par jour, pendant au moins 5 jours par semaine), le poids corporel (avoir un

IMC entre 18,5-24,9 kg/m^2) et la consommation de viande (viande rouge et charcuteries, <500 g par semaine, dont viandes transformées <3 g par jour), ont été analysées.

Les auteurs ont observé que les participants étaient plutôt conscients de l'influence ou avaient connaissance des recommandations concernant le poids corporel et l'activité physique mais beaucoup moins concernant les recommandations alimentaires. Pourtant 36 % des patients avaient un antécédent de cancer (63). De plus, 52 % des participants respectaient la recommandation relative au poids, avec une plus faible adéquation chez les jeunes et une plus forte chez les personnes avec un haut niveau d'éducation. Concernant l'activité physique, 65 % étaient en adéquation avec la recommandation du WRCF et seulement 14 % pour la viande. Les personnes ayant un niveau de connaissance plus important de ces recommandations avaient également une adéquation plus forte (63), ce qui est cohérent avec la littérature (64). Il n'y avait cependant pas de différence d'adéquation aux recommandations observées entre les groupes avec et sans antécédent de cancer ou chez les personnes ayant eu récemment un diagnostic du syndrome de Lynch.

Le niveau d'adéquation des individus avec un syndrome de Lynch était supérieur à celui de patients néerlandais survivants au cancer colorectal (65). Une étude canadienne en population générale a évalué une adéquation du poids corporel et du niveau d'activité physique aux recommandations du WCRF chez respectivement 34 % et 48 % des participants (66), soit un niveau d'adéquation plus faible que chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch (63). En revanche, la recommandions sur la viande était bien plus respectée en population générale (80 %) (65) que chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch (63).

Ces résultats révèlent que les personnes atteintes du syndrome de Lynch présentent un niveau de connaissance insuffisant concernant les facteurs de risque du cancer colorectal associés à la consommation de viande, indépendamment de leurs antécédents médicaux. Par ailleurs, les pourcentages d'adéquation aux recommandations du WCRF relatives à l'activité physique, au contrôle du poids corporel, et plus particulièrement à la consommation de viande, demeurent largement insuffisants et nécessitent d'être améliorés afin de réduire entre autres le risque de cancer colorectal dans cette population. Néanmoins, des recherches supplémentaires sont requises pour approfondir la compréhension des facteurs nutritionnels chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch. Les habitudes alimentaires, l'accès aux soins ou les campagnes de sensibilisation entre autres sont propres à chaque pays et peuvent empêcher l'extrapolation de ces résultats à une population atteinte de syndrome de Lynch et résidant en France. Il est donc crucial d'examiner ces facteurs dans un contexte français et de les comparer à ceux de la population générale française afin de déterminer quelles stratégies de prévention nutritionnelle seraient les plus adaptées à cette population.

1.4. Prise en charge

Le bilan oncogénétique permet de faire le diagnostic du syndrome de Lynch. L'indication de consultation d'oncogénétique sera retenue pour tous les patients répondant aux critères d'Amsterdam II (Tableau 3) ou présentant un profil d'instabilité sur l'analyse tumorale. La recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire présent dans les cellules tumorales permet l'identification des formes de cancer potentiellement héréditaires.

Tableau 3: Critères d'Amsterdam II, Grandval et al, 2018.

Critères d'Amsterdam II
Au sein d'une même famille : 1. Au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome de Lynch (côlon-rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés, 2. Au moins deux générations successives atteintes, 3. Un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, 4. Exclusion de la polypose rectocolique familiale

Le bilan oncogénétique est réalisé par un médecin onco-généticien ou conseiller en oncogénétique et permet d'établir un diagnostic. Une fois ce dernier posé, un programme personnalisé de suivi est alors élaboré et remis aux patients et aux chargés de la surveillance. Il peut s'agir par exemple du gastro-entérologue, du médecin généraliste, du gynécologue ou du psychologue en fonction du programme de soins établi. Ce programme définit les modalités de prise en charge et le rythme de surveillance par les différents spécialistes (67). Pour le risque de cancer colorectal, la surveillance adaptée repose sur la réalisation de coloscopies au minimum tous les 2 ans. Un rapprochement des coloscopies à 1 an est préconisé en cas de détection de lésions avancées (en fonction de la taille de la lésion et de son degré de dysplasie) et à 3 mois en cas de préparation du côlon et du rectum insuffisante ou de coloscopie incomplète (68). Le syndrome de Lynch expose également à un risque élevé de cancer de l'endomètre. Il est conseillé de faire une échographie pelvienne et une biopsie de l'endomètre tous les ans. Certaines patientes peuvent également se voir proposer une hystérectomie prophylactique (69).

En France en 2020, plus de 7600 consultations d'oncogénétique ont été réalisées dans un contexte de suspicion de syndrome de Lynch et 2076 cas index (première personne au sein d'une famille chez qui une mutation prédisposant au cancer a été identifiée) ont bénéficié d'un test génétique

en lien avec le syndrome (19). La consultation, qui est généralement plus longue et approfondie qu'une consultation médicale, est un moment privilégié où le patient peut notamment s'informer sur son cancer et sur les risques potentiels pour les membres de sa famille. Au-delà des aspects génétiques, cette consultation offre une opportunité pour discuter avec le patient des facteurs modifiables qui pourraient influencer le risque de survenue de cancer. Cette consultation peut être un moment de prise de conscience du patient sur son risque de cancer et une porte d'entrée à l'adoption d'un mode de vie préventif du risque de cancer.

Points clés

- La variation du risque de cancer colorectal entre les familles porteuses d'une même mutation génétique suggère l'impact de facteurs de risque environnementaux.
- L'obésité et le manque d'activité physique semblent constituer des facteurs de risque de cancer colorectal associé au syndrome de Lynch. Il manque néanmoins des preuves concluantes pour établir un lien entre l'alimentation et le risque de cancer colorectal chez les patients atteints du syndrome.
- Les données actuelles sur les facteurs nutritionnels au sein de personnes atteintes du syndrome de Lynch sont globalement limitées, et inexistantes dans le contexte alimentaire français. Elles sont pourtant nécessaires pour faire un état des lieux de la situation en France afin de déterminer quelles stratégies de prévention nutritionnelle seraient les plus adaptées.
- Le parcours de soin dont bénéficient ces patients est notamment une opportunité de mettre en place des stratégies de prévention nutritionnelle.

2. Le microbiote intestinal et le syndrome de Lynch

2.1. Le microbiote intestinal, un organe clé pour l'homme

Considéré comme un organe à part entière, le microbiote intestinal renferme environ $3,8^{13}$ bactéries, un ordre de grandeur à peu près similaire au nombre de cellules du corps humain (70). Il comprend une grande diversité génétique avec quelques 10 millions de gènes non-redondants catalogués contre environ 23 000 gènes constituant le génome humain (71,72). Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la maturation et l'éducation de la réponse immunitaire de l'hôte. Il protège de la prolifération des agents pathogènes, contribue au renouvellement des cellules de l'hôte et à l'angiogenèse. Il participe à la régulation de la sérotonine de l'hôte et des fonctions endocrines. De plus, le microbiote intestinal est impliqué dans la biosynthèse et le métabolisme des vitamines, en particulier la vitamine K et les vitamines issues du groupe B, et est un acteur majeur pour la fermentation des glucides non digestibles comme les fibres et le métabolisme des acides biliaires. Il peut également utiliser les médicaments comme substrat, pouvant les rendre plus ou moins actifs ou toxiques (73,74). Etant donnée la grande diversité et l'importance fonctionnelle du microbiote intestinal, un déséquilibre microbien a été associé à un large spectre de pathologies chroniques. En effet, un microbiote altéré est un marqueur d'une perturbation de la symbiose entre l'hôte et le microbiote. Le terme symbiose peut se définir par un système mutualiste, c'est-à-dire un système où plusieurs espèces bénéficient mutuellement de leur présence dans un écosystème donné (75). Cette rupture de la symbiose est appelée dysbiose. La Figure 7 illustre les différentes fonctions métaboliques du microbiote intestinal et les pathologies associées.

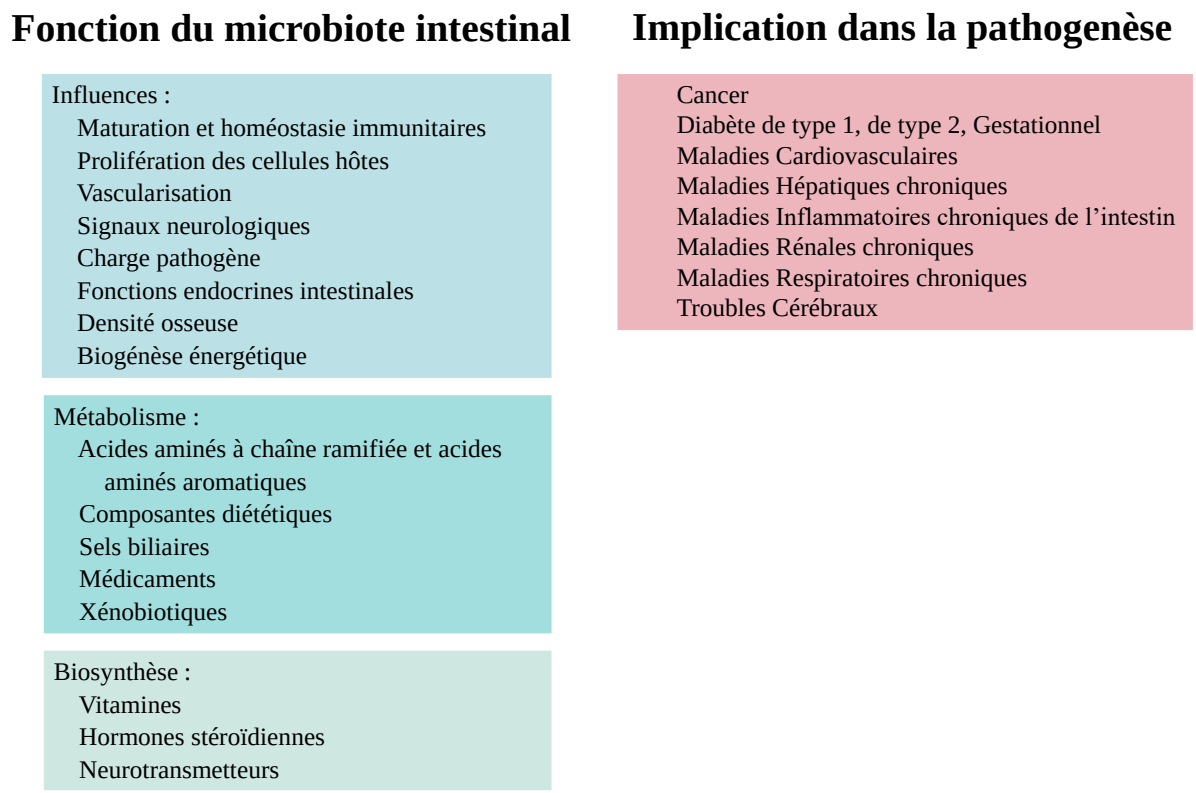


Figure 7: Fonctions du microbiote intestinal et ces associations avec les pathologies chroniques, adaptée de Lynch et Pedersen, 2016 et Hou et al, 2022.

Le microbiote et le microbiome sont deux notions différentes. Le microbiote est constitué de micro-organismes vivants appartenant à différents règnes, des procaryotes (bactéries, archées) et des eucaryotes (protozoaires, champignons), dans un environnement défini, comme l'intestin ou la bouche par exemple (76). Le microbiome se définit historiquement comme l'ensemble des génomes des organismes constituant le microbiote (appelé métagénome) ainsi que leurs « théâtres d'activité » comprenant les molécules produites par ces micro-organismes comme leurs métabolites, leurs éléments structurels (acide nucléiques, protéines, lipides, polysaccharides) et leurs conditions environnantes (76).

La composition du microbiote varie en fonction de sa localisation. Les principaux microbiotes chez l'humain étant les microbiotes intestinal, oral, respiratoire, vaginal et cutané. Le microbiote intestinal est reconnu comme étant le plus important d'un point de vue quantitatif et celui qui participe le plus au maintien de la santé (77). Le microbiote oral est considéré comme la 2ème plus grande communauté bactérienne chez l'humain (77). Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons principalement sur le microbiote intestinal. Et plus particulièrement sur le microbiote intestinal au sein du côlon, qui abrite la population microbienne la plus importante du tube digestif (78).

Les micro-organismes sont identifiés et classés selon leur évolution et leur proximité génétique, s'intégrant au système taxonomique existant. Un taxon est un groupe comprenant un ensemble d'organismes partageant des caractéristiques communes. Les principaux taxons du monde vivant sont décrits par ordre décroissant dans la Figure 8.

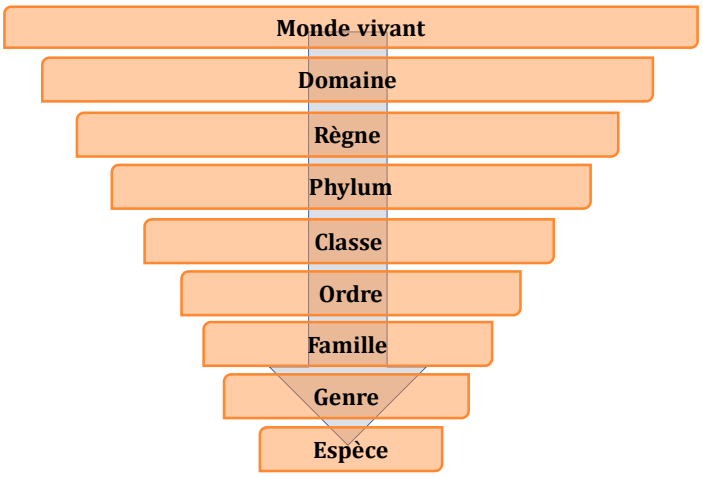


Figure 8: Arbre taxonomique décroissant du vivant, adaptée de Oren et al, 2021.

2.2. La caractérisation moléculaire du microbiote intestinal

2.2.1. De l'échantillon au microbiote intestinal

La collecte d'échantillons, généralement des selles, est la première étape pour l'analyse du microbiote intestinal. De par sa simplicité de prélèvement, son caractère non-invasif et la robustesse de ses mesures et de ses profils moléculaires, le microbiote fécal est le plus souvent utilisé pour étudier le microbiote intestinal bien qu'il ne soit pas représentatif de toutes les niches écologiques intestinales (79). Après la collecte viennent les étapes réalisées en laboratoire : l'homogénéisation éventuelle de l'échantillon, l'aliquotage, le stockage et l'extraction du matériel génétique microbien. Chaque étape est soumise à des biais, à ce titre des procédures opérationnelles standardisées ont été mises à disposition par le projet européen IHMS (pour « *International human microbiome standards* ») (80). L'étape suivante consiste à séquencer par lecture du matériel génétique microbien. Différentes méthodes de séquençage sont disponibles et sont suivies d'un contrôle qualité. Enfin le traitement bio-informatique de cette gigantesque quantité de données obtenues permet d'extraire un contenu en taxons à différents niveaux (du domaine à l'espèce, analyse taxonomique) ou en gènes (analyse fonctionnelle) en comparant les séquences obtenues à des bases de données existantes (81). La Figure 9 illustre ces différentes étapes.

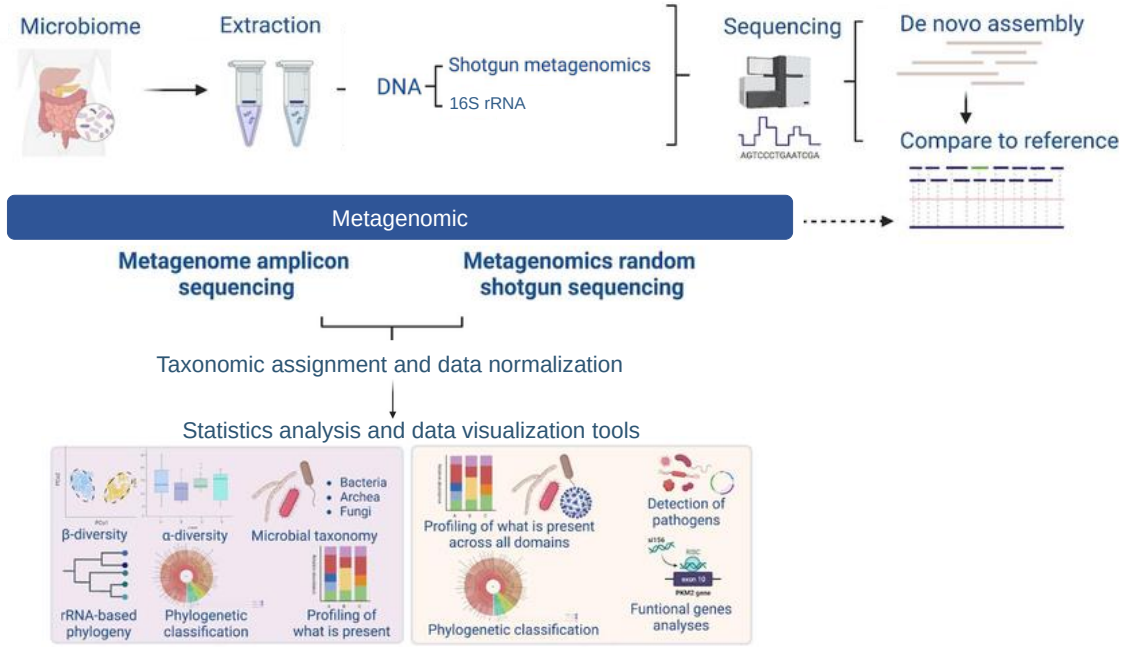


Figure 9: Etapes de l'analyse métagénomique, adaptée de Terrón-Camero et al., 2022.

Les premières techniques d'étude du microbiote intestinal reposaient sur la culture des populations bactériennes, cependant on estime actuellement qu'à l'époque seuls 10 à 25 % des micro-organismes avaient pu être isolés, notamment en raison de leur caractère anaérobie stricte (82). Dans les années 1980, les techniques d'exploration moléculaires du microbiote intestinal ont été mises en place et ont permis l'avènement de techniques plus poussées dans les années 2000 (83,84). Ces techniques d'analyse du microbiote et du microbiome possèdent une forte variabilité, il est donc possible d'obtenir, en fonction de la méthodologie employée des résultats avec un niveau de précision plus ou moins important. Cela peut aller d'une vue d'ensemble de la communauté bactérienne (metabarcoding 16S) à une compréhension détaillée du microbiome fournissant des informations sur les fonctions moléculaires (métagénomique shotgun), l'expression des gènes microbiens (transcriptomique), l'expression des gènes par l'ensemble des micro-organismes d'un environnement (métatranscriptomique), ou de leur métabolisme (métabolomique). L'amélioration des méthodes de culture a conduit au renouveau de la culture des bactéries (culturomique). Aujourd'hui, il est possible d'identifier et de cultiver, en anaérobie, environ 80 % des bactéries (85).

Ces progrès techniques ont permis le lancement de projets à grande échelle pour caractériser la diversité de la composition microbienne et son potentiel fonctionnel. En 2008 est ainsi lancé le premier grand projet européen MetaHit « *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* » coordonné par l'INRAE qui publie en 2010 le premier catalogue des gènes des bactéries présentes dans l'intestin à partir des selles de 124 adultes européens en bonne santé (86). Construit en 2007, le projet « Human Microbiome Project » initié par l'Institut national de santé (NIH) des Etats Unis,

a caractérisé les communautés microbiennes de 300 individus en bonne santé, issus de cinq sites corporels et publie en 2012 un second catalogue de gènes (87). En 2019 est lancé le projet international « *Million Microbiomes from Humans Project* (MMHP) » impliquant la Chine, la Suède, le Danemark, la France et la Lettonie. Ce projet vise à construire une cartographie du microbiome humain en analysant un million d'échantillons provenant entre autres de l'intestin, de la bouche, de la peau et de l'appareil reproducteur (88).

2.2.2. Caractérisation moléculaire

Une première révolution a débuté au moment où l'on s'est intéressé à l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr) microbien. L'ARNr est un marqueur de l'évolution. Le gène codant l'ARNr 16S chez les procaryotes et 18S chez les eucaryotes est conservé chez l'ensemble des organismes vivants et sa variabilité phylogénétique permet d'établir la parenté évolutive des organismes entre eux (89). Il existe aujourd'hui une banque de données recensant plusieurs millions d'ARNr 16S et 18S permettant ainsi d'identifier la taxonomie du micro-organisme correspondant à l'ARNr extrait. Le séquençage basé sur l'ARNr 16S a mis en évidence les limites des techniques de culture pour évaluer les communautés en dévoilant une grande variété d'espèces jusqu'ici inconnues ou non cultivées (90). En effet, les techniques de culture in vitro, en plus d'être coûteuses et chronophages, étaient limitées dans leur capacité à cultiver l'ensemble des micro-organismes présents dans un échantillon. (90)

Dans les années 90, la metabarcoding 16S transforme la perception du microbiote dominant. A l'inverse de la génomique qui séquence un unique génome, la métagénomique séquence les génomes de différentes espèces. Cette technique fait référence à l'analyse à grande échelle de l'ADN prélevé dans un environnement naturel et donne potentiellement accès à l'ensemble des génomes d'une communauté (91). L'avancée des techniques de séquençage haut débit ou NGS (pour *« next-generation sequencing »*), une technique qui permet un séquençage rapide de millions d'ADN ou d'ARN simultanément, et de la bio-informatique a permis de démocratiser la métagénomique et est encore aujourd'hui largement utilisée. Enfin un séquençage de 3ème génération (fait suite au séquenceur Sanger et au séquenceur haut débit) a vu le jour ces dernières années offrant une vue complète du génome. Avec la métagénomique, d'autres techniques « omiques » (métatranscriptomique, metaprotéomique et métabolomique) disponibles grâce à des plateformes technologiques complexes et des procédures analytiques et informatiques avancées permettent de compléter la caractérisation de l'écosystème du microbiote intestinal (Figure 10).

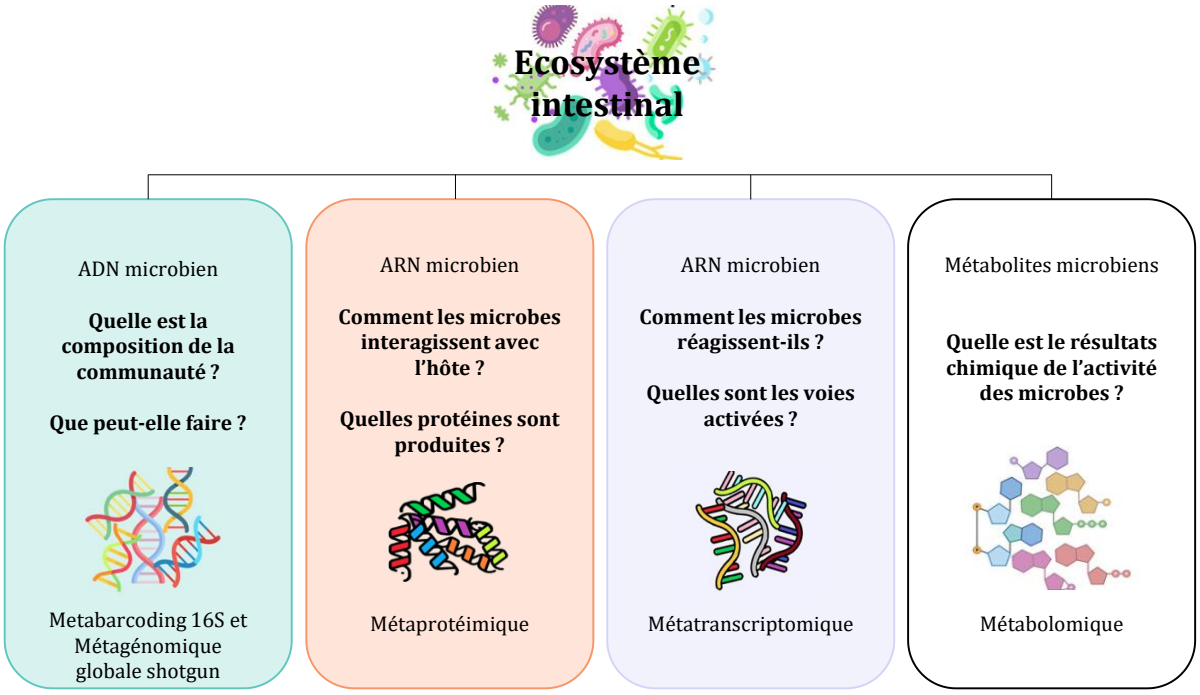


Figure 10: Approches moléculaires indépendantes de la culture pour étudier le microbiote et le microbiome, adaptée de Mahajna et al 2022 et National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018.

On s'intéressera plus en détail à la metabarcoding 16S et à la métagénomique globale appelée « *shotgun* ».

a. La metabarcoding 16S

La metabarcoding 16S consiste à l'amplification (uniquement pour le séquençage Illumina) et au séquençage du marqueur génomique des bactéries et archées, c'est-à-dire le gène codant pour l'ARNr 16S (92). Ce gène est constitué de séquences nucléotidiques hautement conservées et de régions très variables selon le genre et l'espèce des micro-organismes. Les régions variables sont analysées en les comparant aux séquences de référence pour identifier et classer les taxons présents dans un échantillon (93). Il existe différentes techniques de séquençage, parmi lesquelles le séquençage Illumina, qui est un séquenceur haut débit ainsi que PacBio (Pacific Biosciences) et Nanopore (Oxford Nanopore), qui sont des séquenceurs de troisième génération.

Brièvement, le séquençage Illumina est une technologie largement utilisée en microbiologie**.** Cette technologie utilise le séquençage par synthèse où des fragments d'ADN sont fixés sur une surface solide (flow cell) et amplifiés en clusters ; des nucléotides marqués par fluorescence sont ajoutés un par un, et la fluorescence émise est détectée pour lire les séquences des fragments d'ADN (94). Illumina excelle en termes de précision et de volume de données traitées, cependant elle ne peut séquencer que de courtes séquences de nucléotides en comparaison aux technologies PacBio et

Nanopore. Ces dernières permettent de lire de longues séquences en une seule fois. La technologie PacBio détecte les signaux lumineux produits lors de l'incorporation de nucléotides fluorescents par une polymérase (95). La technologie Nanopore détecte les changements de courant électrique provoqués par chaque base d'ADN qui traverse un pore nanométrique et peut lire des séquences extrêmement longues (96). Chacune de ces technologies offre des avantages distincts en termes de précision, longueur de lecture et rapidité, et sont adaptées à divers besoins de recherche génomique.

La metabarcoding 16S offre l'avantage d'une préparation d'échantillon et d'une analyse rapide, simple et peu coûteuse. De plus il existe de nombreuses bases de données publiques permettant de comparer les séquences et ainsi caractériser le contenu microbien de l'échantillon. Cependant, le séquençage ne peut identifier que les bactéries et les archées conduisant à une sous-estimation de la diversité microbienne totale dans un échantillon. De plus, il ne permet pas, en général, une détermination de l'espèce et ne fournit qu'une information limitée sur le potentiel fonctionnel d'une communauté microbienne, par extrapolation taxon-fonction (93,97). Enfin, il peut introduire du bruit dans les données et masquer des signaux biologiques en comparaison à la métagénomique globale (98,99).

b. La métagénomique globale ou *« shotgun »*

La métagénomique globale consiste à fragmenter l'intégralité de l'ADN présent dans un échantillon pour obtenir des morceaux suffisamment courts pour être séquencés. Ces portions de génomes sont ensuite séquencées. Enfin, les séquences sont réassemblées bio informatiquement afin de reconstituer les génomes bactériens d'origine (92).

La métagénomique globale est une technique beaucoup plus lourde mais elle permet de récupérer plus d'informations sur les genres peu abondants que la metabarcoding 16S (en utilisant la technologie Illumina). Le séquençage shotgun était également plus sensible que le 16S et capable d'identifier un plus grand nombre de genres (100). Cependant, la métagénomique globale nécessite un séquençage beaucoup plus approfondi que la metabarcoding 16S pour obtenir des taux de détection comparable. De plus, elle nécessite des exigences techniques et bio-informatiques qui la rende beaucoup plus complexe et coûteuse (99,101). Aujourd'hui cette technique devient de plus en plus accessible grâce à la diminution des coûts et à la standardisation des analyses.

Pour information, les recherches axées sur la classification strictement taxonomique des bactéries (metabarcoding 16S), devraient utiliser le terme "microbiote". En revanche, celles qui examinent l'intégralité du matériel génétique au sein de cette communauté (métagénomique shotgun) devraient adopter le terme "microbiome" (102)

2.2.3. Structure et composition du microbiote intestinal

A l'issue des analyses métagénomiques, chaque échantillon est caractérisé par l'abondance des séquences détectées pour des centaines de taxons et de gènes (shotgun). Cette abondance absolue est, la plupart du temps, ramenée au total des séquences détectées dans l'échantillon pour ainsi obtenir l'abondance relative. Cette dernière permet de s'affranchir des variations dans les quantités d'échantillons prélevés (1 g de selles comprenant 10^{11} micro-organismes).

Si l'abondance relative de chaque taxon peut être étudiée séparément, des indicateurs écologiques de diversité permettent de résumer la composition du microbiote intestinal. La diversité α caractérise ainsi le nombre de taxons différents retrouvés au sein d'un échantillon (richesse) pondéré ou non par leur distribution quantitative (e.g., indice de Shannon) ou phylogénétique (e.g., indice de diversité phylogénétique de Faith). La diversité β ou inter-échantillon caractérise quant-à-elle la dissimilarité ou distance de composition entre deux échantillons, sur la base de la présence des taxons (e.g., indice de Jaccard) pondéré ou non par leur abondance (e.g., indice de Bray-Curtis) ou leur distance phylogénétique (e.g., indice UniFrac), permettant ainsi d'étudier la structure du microbiote intestinal. Des méthodes de réduction de dimension permettent d'analyser des profils de microbiote intestinal et de grouper les individus présentant des similarités de microbiote intestinal en clusters comme les entérotypes (détaillés 2.4. « Composition du microbiote intestinal des adultes »). Enfin des analyses de réseaux peuvent permettre de prendre en compte les interactions entre bactéries de façon plus détaillée.

Points clés

- Le microbiote intestinal remplit une multitude de fonctions essentielles à l'organisme et est associé à de nombreuses pathologiques chroniques comme le cancer.
- On distingue le microbiote, à savoir tous les micro-organismes présents dans un environnement, du microbiome qui est la composition génétique des micro-organismes.
- L'approche métagénomique a révolutionné la perception du microbiote intestinal, en donnant accès aux gènes qui le composent. Elle peut être réalisée selon deux approches : : la métagénomique ciblant l'ARNr 16S et la métagénomique globale ou appelée métagénomique « shotgun ».
- Le microbiote intestinal se caractérise selon sa composition qui fait référence au dénombrement des bactéries et leur abondances ; et selon sa structure qui montre comment les bactéries interagissent entre elle et au sein de leur environnement.

2.3. Etablissement et maturation du microbiote intestinal

La relation étroite entre le microbiote intestinal et l'hôte débute très précocement avec une colonisation bactérienne au cours de la période périnatale, à savoir juste avant et après la naissance. Des études ont avancés l'hypothèse d'une colonisation in utero avec la présence d'un microbiote au sein du liquide amniotique (103), du placenta (104) et du méconium (matière fécale produite dans l'intestin avant la naissance) (105). Cependant, de nombreuses études ont été menés sans trouver de consensus dont certaines conclu en l'absence d'un microbiote placentaire (106,107). De plus, une revue non systématique en 2023 concluait qu'un fœtus humain en bonne santé est stérile et ne soutenait pas les hypothèses d'une population microbienne in utero. Les auteurs avancent que les signaux microbiens précédemment détectés sont probablement le résultat d'une contamination au cours de la constitution des échantillons fœtaux, de l'extraction ou du séquençage de l'ADN en raison de la faible biomasse des échantillons (108). Alors que les enfants nés par voie basse présentent un microbiote intestinal proche du microbiote vaginal de la mère, les enfants nés par césarienne présentent un microbiote intestinal proche du microbiote cutané avec une diversité plus faible et ce pendant les 24 premiers mois de vie avec une colonisation moins fréquente par le genre *Bacteroides* (109). Les premières bactéries à s'implémenter sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives. En consommant l'oxygène présent, elles vont permettre la colonisation de bactéries anaérobies strictes, caractéristiques du microbiote intestinal. La composition du microbiote intestinal va ensuite se diversifier progressivement en parallèle de la diversification de l'exposition environnementale du nourrisson et en particulier de la diversification alimentaire, pour se stabiliser vers l'âge de 2-3 ans et se rapprocher d'un microbiote intestinal adulte (110).

2.4. Composition du microbiote intestinal des adultes

Bien qu'il ne soit pas uniquement composé de bactéries, mais également d'archées, de virus, de champignons et d'autres eucaryotes, nous aborderons dans ce manuscrit uniquement la composition bactérienne du microbiote intestinal. De par son importance quantitative et les différentes avancées technologiques spécifiques à l'étude des bactéries, le microbiote intestinal est à l'heure actuelle majoritaire dans la littérature. En 2014, il était estimé que l'ensemble des articles scientifiques publiées à partir de 1880 décrivait 1057 espèces intestinales dont 957 appartenaient aux bactéries, 92 aux eucaryotes et seulement 8 aux archées (82). Depuis de plus en plus d'étude s'intéresse à ces membres bien qu'ils restent encore généralement considérés comme « négligés » car la recherche reste insuffisante par rapport à l'étude des bactéries (111).

2.4.1. Noyau microbien

Une communauté microbienne intestinale de population saine est caractérisée en général par une diversité taxonomique et une richesse génétique importante ainsi qu'un noyau microbien stable retrouvé dans différentes populations, appelé « *core microbiota* ». Ce noyau représente une large fraction du microbiote. Après l'âge de 3 ans, le microbiote devient proche de celui des adultes mais continue à évoluer (112). Alors que la diversité du microbiote augmente entre l'enfance et l'âge adulte, elle diminue ensuite vers 70 ans (77). La composition bactérienne est plutôt stable durant la plus grande partie de la vie et est adaptée et spécifique à son hôte. Cette distribution unique en micro-organismes entre les individus peut cependant varier chez un même individu en fonction de son état de santé, de son exposition à des facteurs environnementaux tels que son alimentation, la prise de médicament ou de son âge (77). Un microbiote associé à un caractère sain se caractériserait par une plus grande résilience face à ces facteurs externes (113).

En rassemblant les bases de données publiques générées à partir de 545 échantillons fécaux, Lloyd-Price et al. ont détecté un total de 20 genres bactériens universellement partagés dans des populations en bonne santé, rurales, semi-industrialisées et industrialisées (114). Ces 20 genres appartenaient à l'un des 4 phyla suivants : Bacillota (anciennement Firmicutes), Bacteroidota (anciennement Bacteroidetes), Actinomycetota (anciennement Actinobacteria) et Pseudomonadota (anciennement Proteobacteria). En étudiant les données métagénomiques provenant de 75 études différentes et incluant près de 13 000 individus en bonne santé et atteints de divers pathologies, Almeida et al. ont détecté 5 phyla dont les 4 décrits précédemment, avec une plus forte proportion de Bacillota, suivis d'Actinomycetota et de Bacteroidota et dans une plus faible mesure les phyla Tenericutes et Pseudomonadota (115).

Il existe un noyau fonctionnel commun de gènes microbiens qui est établi tôt dans la vie et reste stable par la suite. Il comprend les fonctions de maintenance nécessaire à la vie microbienne (production d'énergie, composants structurels, etc.) ; les fonctions d'adhésion aux surfaces des cellules hôtes et impliqués dans l'interaction entre le microbiote et l'hôte ; les fonctions essentielles, par exemple la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) ou l'enrichissement en lipopolysaccharides (113).

Malgré l'utilisation croissante du terme « core » dans la littérature, il n'y a pas encore de consensus quant à sa quantification. En général, le niveau taxonomique utilisé pour définir le noyau microbien varie, allant des séquences des régions variables du génome bactérien au phylum (116). Nous nous intéresserons ici aux phyla majoritairement retrouvés au sein des microbiotes intestinaux d'adulte.

2.4.2. Les 4 principaux phyla du microbiote intestinal

2.4.2.1. Actinomycetota

Ce phylum bactérien est très répandu dans le tube digestif humain et comprend l'ordre Bifidobacteriales (en particulier le genre *Bifidobacterium* spp.) et Coriobacteriales *(*principalement le genre *Collinsella*) (82).

Les *Bifidobacterium* spp. représentent une fraction dominante du microbiote intestinal, notamment chez les enfants et sont impliquées dans la dégradation de certains sucres (monosaccharides et oligosaccharides). Le lait maternel contenant des oligosaccharides non digestibles dégradés par le microbiote intestinal, ce genre bactérien est présent en particulier chez les nourrissons allaités et après leur sevrage. C'est un composant stable du microbiote intestinal et semble être associé à un bon état de santé (82).

Les espèces de l'ordre Coriobacteriales sont fréquemment détectées dans le microbiote intestinal avec une dominance du genre *Collinsella*. Ses actions sont entre autres de fermenter les sucres complexes comme l'amidon et le glycogène pour produire des gaz (hydrogène gazeux, de l'éthanol, du formate et du lactate). Leur abondance est positivement associée au diabète de type 2, à la polyarthrite rhumatoïde, et au métabolisme du cholestérol et négativement associée à un régime riche en fibre (117). On retrouve également les espèces du genre *Eggerthella* appartenant à l'ordre Coriobacteriales qui pourraient jouer un rôle dans la production de composés antitumoraux (82).

Les espèces de l'ordre Actinomycetales sont plus rarement détectées au niveau du microbiote intestinal et plus fréquentes au niveau de la peau. Elles sont notamment plus abondantes chez les nourrissons nés par césarienne (82). Cependant certaines espèces comme *Propionibacterium* spp. produisent des AGCC qui provoqueraient une apoptose des cellules colorectales cancéreuses cultivées en laboratoire (118).

2.4.2.2. Bacteroidota

Les bactéries à Gram négatif associées au phylum Bacteroidota sont communes et diversifiées. Ce phylum apparaît comme le plus stable dans le temps chez les sujets en bonne santé (82). La colonisation bactérienne associée à ce phylum est favorisée chez les nourrissons allaités au lait maternel car les bactéries ont la capacité de dégrader les oligosaccharides. Les familles majoritaires associées à ce phylum comprennent : Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae et Porphyromonadaceae avec en commun le fait de produire des métabolites intermédiaires (acide succinique, acétique et propionique) issus de la fermention microbienne dont les produits finaux sont les AGCC. Certaines des espèces bactériennes de *Bacteroides* et de *Prevotella* ont la

capacité de dégrader l'amidon, la cellulose ou les pectines. Les Bacteroidota ont des potentiels métaboliques divers ce qui rend le phylum et ses espèces taxonomiques parfois associées à l'obésité ou au diabète, parfois associées à un bon état de santé (82).

2.4.2.3. Bacillota

Les Bacillota représentent, chez les individus en bonne santé, entre 50 et 80 % du microbiote gastro-intestinal. Ce phylum demeure le plus diversifié et important du tube digestif. La majorité des bactéries le composant sont à Gram négatif et réparties en 4 classes : Bacilli, Clostridia, Erysipelotrichi et Negativicutes (82).

Parmi les Bacilli les plus connus, nous retrouvons les *Lactobacillus spp.* qui comprennent un nombre important d'espèces bactériennes et ont un effet supposé bénéfique pour la santé. Les genres *Leuconostoc* et *Weissella* font partie des plus abondants et des premiers colonisateurs du tractus gastro-intestinal de certains nouveau-nés (82).

La famille la plus importante des Clostridia est celle des *Lachnospiraceae,* dont plusieurs membres sont producteurs de butyrate, un AGCC ayant des effets bénéfiques sur la santé notamment des propriétés anti-cancéreuses et anti-inflammatoires au niveau des cellules intestinales (82). On y trouve l'espèce *Dorea spp* qui est productrice de gaz (hydrogène et dioxyde de carbone), dont une abondance accrue est détectée chez les personnes atteintes du syndrome de l'intestin irritable. Le genre *Blautia* a également été retrouvé au sein de muqueuses de patients atteints de cancer colorectal. Parmi la famille des Ruminococcaceae, les espèces *Ruminococcus spp.*, produisant de l'acétate issue de la fermentation des sucres seraient bénéfiques à la santé de l'hôte (82). Les membres de Ruminococcus sont détectés en abondance réduite dans les selles des patients atteints d'une maladie inflammation chronique intestinale. De plus, *Faecalibacterium prausnitzii* apparaît comme l'espèce la plus répandue et abondante de cette famille (82). Etant la principale productrice de butyrate, cette espèce participerait au maintien de l'homéostasie intestinale et possèderait des propriétés anti-inflammatoires. Une faible abondance de *Faecalibacterium prausnitzii* est associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, au syndrome de l'intestinal irritable, au cancer colorectal et aux maladies métaboliques, telles que le diabète de type 2 ou l'obésité, ainsi que la maladie rénale chronique, ou la maladie d'Alzheimer (119).

2.4.2.4. Pseudomonadota

Ce phylum composé de bactéries à Gram négatif est très diversifié mais peu abondant (il représente moins de 1 % de la communauté bactérienne) et est réparti en 5 classes. Les AlphaProteobacteria sont détectées uniquement au sein du tractus gastro-intestinal supérieur. Les BetaProteobacteria sont à l'inverse omniprésentes tout au long du microbiote gastro-intestinal. Les GammaProteobacteria comprennent *Escherichia coli,* l'espèce la plus répandue des

Pseudomonadota, dont les souches peuvent avoir des activités probiotiques (« micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte », OMS (120)) ou au contraire pathogènes en occasionnant des diarrhées et infections extra-intestinales (82). Les DeltaProteobacteria ont la particularité d'être sulfato-réductrices. En utilisant le sulfate elles produisent du sulfure d'hydrogène, un composé génotoxique qui peut être responsable de certaines des mutations nécessaires au développement du cancer colorectal (121). On y retrouve les espèces *Desulfobacter spp.*, *Desulfovibrio spp*. et *Desulfobulbus spp*. Enfin, les EpsilonProteobacteria sont majoritairement représentées par deux genres : *Campylobacter*, dont certaines espèces sont associées à un état diarrhéique, et *Helicobacter*, dont *Helicobacter pylori* largement connue pour son association à la survenue d'ulcères gastriques et duodénaux (82).

2.4.3. **Les entérotypes**

En 2011, dans le cadre du consortium MetaHIT trois types d'agencements des communautés bactériennes, dénommés entérotypes, ont été mis en évidence au sein de différentes populations de 6 nationalités différentes. Ces entérotypes sont caractérisés à partir des distances de compositions bactériennes entre les individus. La variation des abondances bactériennes entre les groupes a permis d'identifier des genres bactériens « signatures » qui ont servis à les nommer: *Bacteroides*, *Prevotella (*un genre inversement corrélé à *Bacteroides*) et *Ruminococcus* ou plus généralement une surreprésentation de Bacillota (122). Cette stratification du microbiote intestinal, en catégorisant les individus en trois groupes permet une simplification de la compréhension des relations entre le microbiote, l'environnement et la santé. L'alimentation à long terme d'individus en bonne santé étaient également associée au regroupement selon les entérotypes. Les apports en protéines animales et graisses saturées étaient ainsi associés à l'entérotype *Bacteroides* alors qu'une alimentation plus riche en glucides était associée à *Prevotella* (123). Depuis l'approche originale d'Arumugan et al., le nombre et l'existence de ces entérotypes ont suscité des débats importants. Notamment Holmes et al. proposent une alternative en utilisant la méthode des modèles de mélange multinomial de Dirichlet (DMM). Cette méthode plus rigoureuse se concentre sur les abondances des genres plutôt que sur leur distance (124). Ils identifient ainsi 4 « clusters », le premier avec une abondance importante de *Bacteroides*, le deuxième avec *Prevotella*, le troisième montrait une abondance élevée de *Ruminococcus* et d'autres Bacillota, le dernier présentait une fraction élevée de taxons non identifiés. Cette configuration à 4 groupes a été retrouvée lorsque la méthode a été appliquée aux données de MetaHIT ayant servi à définir les premiers entérotypes. En 2018, le concept a été affiné par Costea et al. en utilisant les données des projets HMP et MetaHIT et d'une étude chinoise sur le diabète de type 2. Les auteurs montraient 3 types d'arrangements écologiques, reflétant la manière dont les taxons microbiens se regroupent et coexistent (125). Les trois entérotypes décrits

comprennent les entérotypes *Bacteroides*, Bacillota et *Prevotella*. Cependant, Costea et al. mettent en évidence la flexibilité ou plasticité des entérotypes. Il existe une proportion d'individus se situant entre les différents entérotypes, suggérant un gradient entre trois pôles plutôt que trois groupes mutuellement exclusifs. De plus, le microbiote d'un même individu pourrait être plus ou moins dominé par l'un des trois entérotypes en fonction des facteurs environnementaux, entre autres alimentaires et la prise de médicaments. Les auteurs concluent que les entérotypes sont utiles pour étudier le paysage de la communauté microbienne humaine. Plus récemment, une étude utilisant un large ensemble de données (n=35 000) a mis en évidence 5 grands groupes, appelées enterobranches, eux-mêmes sous-divisés en 24 groupes (126). Cette étude confirme l'existence des entérotypes, qui représentent des états globaux stables, et élargit le concept en proposant de les sous-diviser en états locaux, moins stables.

2.4.4. La richesse du microbiote intestinal

La diversité, en particulier la richesse microbienne, apparaît également comme un marqueur lié à la symbiose entre l'hôte et son microbiote intestinal. Un microbiote intestinal plus riche pourrait abriter une plus grande diversité et redondance fonctionnelle (le fait que plusieurs espèces assurent la même fonction) favorisant la stabilité, la résistance et la résilience du microbiote intestinal (127). Un microbiote intestinal de faible richesse est systématiquement associé à une perte de symbiotes (organismes vivant dans un état de symbiose avec un autre, généralement d'une espèce différente) comprenant également les espèces du noyau commun et une augmentation des espèces pathobiontes. Les pathobiontes sont des organismes temporairement bénins, ou commensaux (résidents permanents de l'écosystème microbien sans provoquer d'impact sur la santé), qui, sous la pression de l'environnement ou de l'hôte, peuvent devenir pathogènes (128).

Points clés

- Dès la naissance, une relation étroite se crée entre l'hôte et son microbiote.
- La composition du microbiote intestinal se stabilise entre 2 et 3 ans.
- Un microbiote en bonne santé est un microbiote diversifié, stable et résilient.
- Il existe un noyau commun d'espèces prévalentes chez l'adulte regroupées en quatre phyla qui dominent la composition du microbiote intestinal des individus en bonne santé.
- L'agencement écologique du microbiote intestinal se fait préférentiellement selon 3 groupes appelés « entérotype » qui diffèrent par leur composition.

2.5. Principaux facteurs modulant la composition microbienne à l'âge adulte

Après une longue période de stabilité, des événements marqués par des variations hormonales comme la puberté, la grossesse ou la ménopause, peuvent faire apparaitre d'importantes modulations du microbiote (129). Par exemple, il a été observé que les taux d'œstrogènes non ovarien chez les hommes et chez les femmes ménopausées étaient corrélés à la richesse et diversité microbienne (130). Ces associations entre les hormones sexuelles et le microbiote intestinal peuvent contribuer aux variations microbiennes liées au sexe (131). La composition microbienne se modifie également avec l'âge chronologique (132). En effet, que le vieillissement soit accompagné d'un bon ou mauvais état de santé, il est observé avec l'âge une diminution de taxons protecteurs et une augmentation de l'abondance de pathobiontes. Un vieillissement en bon état de santé se distingue cependant par l'apparition plus progressive de ces modulations microbiennes et par une composition taxonomique qui diffèrent des personnes âgées avec un état de santé détérioré (133).

Rothschild et al. ont suggéré que l'influence de la génétique de l'hôte sur la diversité et la composition du microbiote intestinal serait limitée. Les auteurs mettent en évidence, grâce à l'analyse de plusieurs cohortes, que le partage passé ou présent d'un même foyer peut en partie déterminer la composition du microbiote intestinal (134). Ils observent notamment qu'une large sélection de variables environnementales, comprenant entre autres le mode de vie, pouvait expliquer plus de 20 % de la variabilité du microbiote intestinal (134). Ces résultats sont confirmés par une étude plus récente mettant en avant l'influence significative de la cohabitation sur la composition du microbiome entier, la génétique jouant un rôle moins important (135).

En étudiant le microbiome intestinal de 8208 Néerlandais comprenant 2759 familles, Gaseca et al ont observé leurs corrélations à 241 facteurs liés à l'hôte et à l'environnement (135). Les facteurs expliquant le plus la composition taxonomique et la fonction du microbiome étaient les caractéristiques des selles, les pathologies, la consommation de médicaments et les données anthropométriques. Parmi les facteurs phénotypiques, l'âge, le sexe et l'IMC expliquaient le plus la variation interindividuelle. Quant à l'exposome, le tabagisme était associé à 41 espèces microbiennes qui correspondaient également aux signatures des associations entre le microbiome et les maladies. Soixante pourcents de ces associations étaient également détectées chez les anciens fumeurs, suggérant un effet durable du tabagisme et 15 d'entre elles au tabagisme passif. De plus, l'exposition durant l'enfance au tabagisme, aux animaux domestiques et à l'environnement rural était associée au microbiome de l'adulte. Ces éléments suggèrent un effet durable des expositions environnementales sur le microbiome. Enfin, 220 associations entre les facteurs socio-économiques et le microbiome intestinal ont été observées dont 72 concernaient

le revenu mensuel. Ce dernier était associé positivement à une signature microbienne associée à un caractère sain. Concernant le régime alimentaire, 82 espèces étaient associées à 20 facteurs alimentaires, notamment les glucides, l'apport énergétique total, l'alcool, les protéines animales et les lipides (135). Cette étude permet de mettre en avant les relations et l'interconnexion entre les expositions environnementales et le microbiome intestinal. En effet, l'exposition à une alimentation plus saine, à un environnement rural, aux animaux domestiques et à des espaces verts ainsi que des revenus plus élevés montraient des caractéristiques microbiennes semblables à celles associées à un microbiome sain (135).

2.6. L'alimentation et microbiote intestinal

2.6.1. Interactions entre l'alimentation et le microbiote intestinal

Une partie de la nourriture ingérée qui n'est pas absorbée se retrouve au niveau du côlon et est prise en charge par le microbiote intestinal. Ce dernier fournit des enzymes qui ne sont pas codées par le génome humain qui permettent une récupération de l'énergie ainsi qu'une production de métabolites bactériens (136). L'interaction entre les micro-organismes du microbiote intestinal et ces nutriments peuvent favoriser ou inhiber leur croissance. Les membres pouvant extraire de l'énergie à partir de ces nutriments possèdent un avantage et sont plus aptes à proliférer. Les glucides non digestifs appelés glycanes sont les nutriments centraux de ce mécanisme. Cependant ce ne sont pas les seuls nutriments à être métabolisés par le microbiote intestinal.

Parmi les substrats fermentés par le microbiote intestinal, nous retrouvons les glycanes, tels que les fibres et l'amidon résistant. En fonction du régime alimentaire, entre 10 et 60 g de glucides fermentescibles par jour arrivent dans le côlon. Leur fermentation par des bactéries commensales produit des AGCC, en particulier le butyrate, le propionate et l'acétate (146). Le butyrate fournit la principale source d'énergie aux cellules épithéliales du côlon (colonocytes) et assure des effets biologiques en se liant aux récepteurs des cellules épithéliales et immunitaires (139,147). Un régime riche en fibres favorise leur production (148) tandis que les régimes riches en graisses, comme le régime occidental qui manquent en général de glycanes, diminuent leur production. Les fibres et l'amidon résistant sont associés à une augmentation de l'abondance et de la richesse en gène (137). Les bactéries capables de dégrader les glycanes en glucose sont appelées membres primaires et comprennent notamment les genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Ruminococcus*. Les *Bacteroides* sont favorisées car elles peuvent s'adapter facilement à la modification des sources d'énergie. Les membres secondaires utilisent le glucose et produisent les AGCC (138). Les principaux producteurs de butyrate appartiennent au phylum Bacillota, en particulier *Faecalibacterium prausnitzii* et *Eubacterium rectale*. On trouve également *Roseburia* spp., *Eubacterium* spp, *Anaerostipes spp.* et *Butyricicoccus pullicaecorum* (139).

Les protéines d'origine alimentaire et non absorbées ou d'origine endogène sont également utilisées comme substrat dans les processus de fermentation et de putréfaction microbienne (140). Les apports alimentaires sont positivement corrélés aux métabolites issus de la fermentation protéique. Ces métabolites comprennent des AGCC et des acides gras ramifiés, des phénols et indoles, des amines et polyamines, de l'ammoniaque (source azotée préférentielle d'un grand nombre d'espèces coliques) ainsi que du sulfure d'hydrogène. Certains de ces composés peuvent être toxiques pour l'hôte (141). Cependant leur toxicité peut être diminuée par la fermentation des glycanes (142). En fonction de la source alimentaire des protéines (animales ou végétales), ces dernières vont avoir un impact différent sur la composition du microbiote intestinal (124). La composition de souris nourris au soja était plus proche de celle de souris nourris à la caséine (protéines du lait) que celle nourris aux protéines carnées. Les souris nourries au soja avaient une abondance de *Ruminococcacea*. Cette dernière est positivement associé au glucose et galactose, suggérant une augmentation de membres capables de dégrader les glycanes (143). Chez l'humain, les protéines végétales étaient inversement corrélées aux abondances des pathobiontes *Bilophila* et *Lachnoclostridium*. A l'inverse ces membres bactériens étaient positivement corrélés aux protéines animales (144). De plus, il existe un lien entre le trimethylamine N-oxide (TMAO) et les apports élevés en choline/carnitine alimentaire ou leurs sources aliments notamment la viande rouge. Or le TMAO, métabolisé par le microbiote intestinal, est positivement associé au risque de maladies cardiovasculaires et à la mortalité toutes causes confondues (145).

Un régime riche en graisse est associé à une concentration élevée d'acides biliaires (146). Les acides biliaires sont produits dans le foie pour faciliter l'absorption des graisses au niveau de l'intestin grêle (147). Entre 5 et 10% des acides biliaires ne sont pas réabsorbés au niveau de l'iléon et sont métabolisés par le microbiote pour produire des acides biliaires secondaires. Les métabolites ainsi produits peuvent avoir des effets carcinogènes ou au contraire exercer des effets anti-inflammatoires (142). En outre, une partie des lipides échappe à l'absorption et parvient dans le côlon. Il a été observé une diminution de la diversité et de la richesse associées aux apports en lipides totaux et acides gras saturés. Il a également été observé une association entre le genre *Blautia,* positivement associé à l'apport en acides gras saturés (AGS) et monoinsaturés (AGMI), et une augmentation de l'IMC.

Les polyphénols regroupent une diversité de molécules présentes principalement dans les fruits, les légumes, les noix, le chocolat et les boissons (thé, café, jus de fruits, vin) et exercent une activité bénéfique pour la santé (148). Le pourcentage d'absorption des polyphénols étant faible, une majorité se retrouve dans le côlon et certains sont considérés comme des prébiotiques (149). Les prébiotiques sont des « ingrédients alimentaires résistants à la digestion qui induisent des

changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte », OMS (120). Le microbiote intestinal contribue à la métabolisation des polyphénols et est capable d'influencer leur biodisponibilité (148). Ces composés présentent des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte (150) et ont été identifiés comme ayant un potentiel antimicrobien et pourraient supprimer les pathobiontes. Ils peuvent également moduler positivement la composition du microbiote intestinal et la production d'AGCC (148,149). La supplémentation en polyphénols (anthocyanes et flavonoïdes) est associée à une augmentation de *Bifidobacterium* et *de Lactobacillus,* de bactéries lactiques et d'*Eubacterium rectale* et de *Clostridium coccoides* (150).

2.6.2. Stabilité et résilience

La stabilité et la diversité du microbiote intestinal est directement influencée par des facteurs externes et en particulier l'alimentation. Le pouvoir explicatif de l'alimentation sur la composition du microbiome a été évaluée à environ 6 % dans l'étude de Falony et al., en cumulant les tailles d'effet des différentes variables alimentaires (151).

Les interventions nutritionnelles à court terme sont capables de modifier la composition du microbiote intestinal et sa structure. A court terme un régime à base de protéines animales peut avoir des répercussions très rapides sur le microbiote en diminuant l'abondance de bactéries commensales qui métabolisent les polysaccharides alimentaires tels que *Roseburia*, *Eubacterium rectale* et *Ruminococcus bromii* (152). Le microbiote peut rapidement passer d'un profil fonctionnel lié à un régime riche en végétaux à un profil fonctionnel associé à un régime riche en aliments d'origine animale, notamment en contribuant à la croissance des bactéries pouvant prendre en charge les nutriments ou l'absence de nutriments arrivant au niveau du côlon. Cependant ces changements ne sont pas pérennes et les réponses microbiennes sont personnalisées en fonction de l'hôte. En effet, les différences entre la composition du microbiote intestinal chez un même individu avant et après l'intervention est plus proche que celles de 2 individus ayant suivi le même régime d'intervention (123). Il a également été observé qu'en fonction de la composition du microbiote intestinal à l'état basal, des interventions nutritionnelles impliquant la consommation de fibres alimentaires (de 10 à 40 g de fibres par jour) sur des périodes de 5 jours ont des résultats assez différents sur la composition microbienne (153).

Il existe une résilience du microbiote intestinal chez les adultes qui est corrélée au régime alimentaire à long terme. La stabilité du microbiote intestinal pourrait ainsi être en partie liée à la stabilité temporelle des habitudes alimentaire (154). Les études se sont donc intéressées au régime alimentaire habituel et à son impact sur le microbiote intestinal. Chez des populations issues d'une même ville, aucune différence au niveau de la diversité α, de l'abondance ou de la

présence de taxa n'a été observée entre ceux ayant consommé un régime omnivore ou un régime végétalien sur au moins 6 mois (155). Losasso et al, ne détectaient pas de différences entre la composition des communautés microbiennes entre les individus (diversité β) suivant un régime végétarien, végétalien ou omnivore depuis plus de 12 mois. Ils observent néanmoins une augmentation de la diversité α chez les végétariens par rapport aux omnivores ainsi qu'une abondance en Bacteroidota plus forte dans le groupe végétarien et végétalien (156). Cependant, la classification des volontaires en fonction de leur régime alimentaire a été réalisée sur la base de leur auto-déclaration et leurs apports alimentaires ont été évalués à l'aide d'un questionnaire alimentaire (fréquentiel alimentaire ou 3 rappel de 24 heures) mais couvrant de très courtes périodes temporelles (entre 1 et 2 semaines). De plus, étudier les différences de composition du microbiote intestinal en fonction du suivi d'un régime omnivore, végétarien ou végétarien ne renseigne pas entièrement sur la qualité générale du régime. Il s'avère que les différences de qualité nutritionnelle entre les régimes peuvent être assez faibles (157). Ainsi, il parait nécessaire de caractériser l'alimentation de façon plus précise sur de plus longues périodes pour étudier les associations entre le régime habituel d'un individu à différents niveaux (régimes, groupes alimentaires, nutriments) pour prendre en compte les variations de composition et de qualité et les groupes alimentaires qui le composent.

2.6.3. Les régimes alimentaires et le microbiote intestinal

Les communautés bactériennes (ou entérotypes) dominées par *Prevotella* ou *Bacteriodes* sont associées à des habitudes alimentaires à long terme. Alors que l'entérotype *Bacteroides* était prédominant chez les individus suivant un régime alimentaire riche en protéines animales et en graisses saturées typique d'un régime occidental, l'entérotype *Prevotella* était associé à des régimes riches en fibres, en vitamines et minéraux divers (123,158).

L'alimentation va également jouer sur la structure microbienne. En effet, dans une étude française chez 862 individus en bonne santé, Partula et al., retrouvent des associations positives entre les fruits crus ou le poisson (aliments bénéfiques pour la santé) et la diversité alpha du microbiote, et des associations négatives avec des aliments dont la consommation est à limiter tels que les boissons sucrées, les produits gras et sucrés, les plats cuisinées ou la charcuterie. Des différences de diversité β ont également été associées aux fruits crus et cuits, aux produits frits, aux plats préparés et au fromage, même si la variation totale de la composition microbienne expliquée par ces groupes alimentaires était très modeste (0,8 %) (159).

Bolte et al. chez 1425 personnes néerlandaises, en s'intéressant à la composition microbienne et aux fonctions métaboliques du microbiote intestinal montrent qu'un environnement microbien caractéristique de l'inflammation est associé à une consommation plus élevée d'aliments d'origine

animale, d'aliments transformés, d'alcool et de sucre (160). Les aliments d'origine végétale sont, quant à eux, liés aux bactéries productrices d'AGCC, aux voies métaboliques spécifiques de la fermentation des glycanes et à une plus faible abondance de pathobiontes (160). Comme vu précédemment, des associations taxonomiques inverses étaient retrouvées entre consommation de protéines d'origine animale à celles d'origine végétale. Cette comparaison des protéines animales et végétales a fait l'objet de nombreuses études et met l'accent sur la source alimentaire des protéines et la quantité totale ingérée sur le microbiote et son hôte. Les variations de consommation de protéines animales étaient à l'origine d'une plus grande dissimilarité inter-échantillon (diversité β) suggérant un impact sur la composition et la structure du microbiote. Elles était également associées à l'expression de gènes impliqués entre autres dans la synthèse de vitamines (152). Consommées en excès, les protéines animales seraient toutefois associées à des processus inflammatoires et diminueraient la quantité d'AGCC produite.

Le régime occidental est caractérisé par une consommation élevée en protéines animales, graisses saturées, sucres simples, aliments ultra-transformés (aliments résultant de multiples processus industriels et formulés à partir d'ingrédients et d'additifs transformés (161)) et une faible consommation de fibres, fruits et légumes. Dans un étude polonaise chez 200 individus, une abondance microbienne suggérant un microbiote intestinal moins favorable (abondance relative accrue de *Ruminococcus torques,* Bacteroidota et *d'Escherichia-Shigella* ainsi qu'une diminution de l'abondance de Bacillota *et* de *Faecalibacterium prausnitzii*) a été associée à différentes caractéristiques d'un régime occidental telles qu'un apport important de sucres simples, de boissons sucrées et peu de fibres (162). Les additifs alimentaires, présents dans la plupart des aliments ultra-transformés, sont suspectés de perturber le microbiote intestinal. Une diminution de la diversité α ainsi été associée à la consommation d'édulcorants ainsi que des effets sur la composition et la diversité microbienne qui doivent être cependant précisés. De plus, les conservateurs tels que le nitrate de sodium présent dans la charcuterie peuvent moduler la composition bactérienne (163). Globalement le régime occidental est lié à une augmentation de l'inflammation chronique et aux pathologies associées telles que l'obésité (163).

Le régime méditerranéen encourage la consommation de fruits, de légumes, de légumes secs, de noix et de céréales complètes (164). Une étude italienne de 153 individus, dont leur adéquation au régime méditerranéen a été calculé à l'aide de leur habitudes alimentaires, a mis en évidence un enrichissement des bactéries dégradant les fibres alimentaires et produisant des AGCC associé à une plus forte adéquation au régime méditerranéen (165). Ce régime met également l'accent sur la consommation d'aliment non transformés, de produits laitiers et sur l'utilisation de l'huile d'olive et encourage à une consommation modérée de volaille et de poisson et à une faible consommation de viande rouge (164). Il est une source importante de fibres, de polyphénols, et

d'acides gras insaturés et favorise des bactéries considérées comme bénéfiques pour la santé (166).

La Figure 11 présente les associations entre différents régimes alimentaires et le microbiote intestinal, issues d'études observationnelles et interventionnelles et met en évidence les relations complexes existant entre l'alimentation et le microbiote ainsi que leurs implications pour la santé de l'hôte.

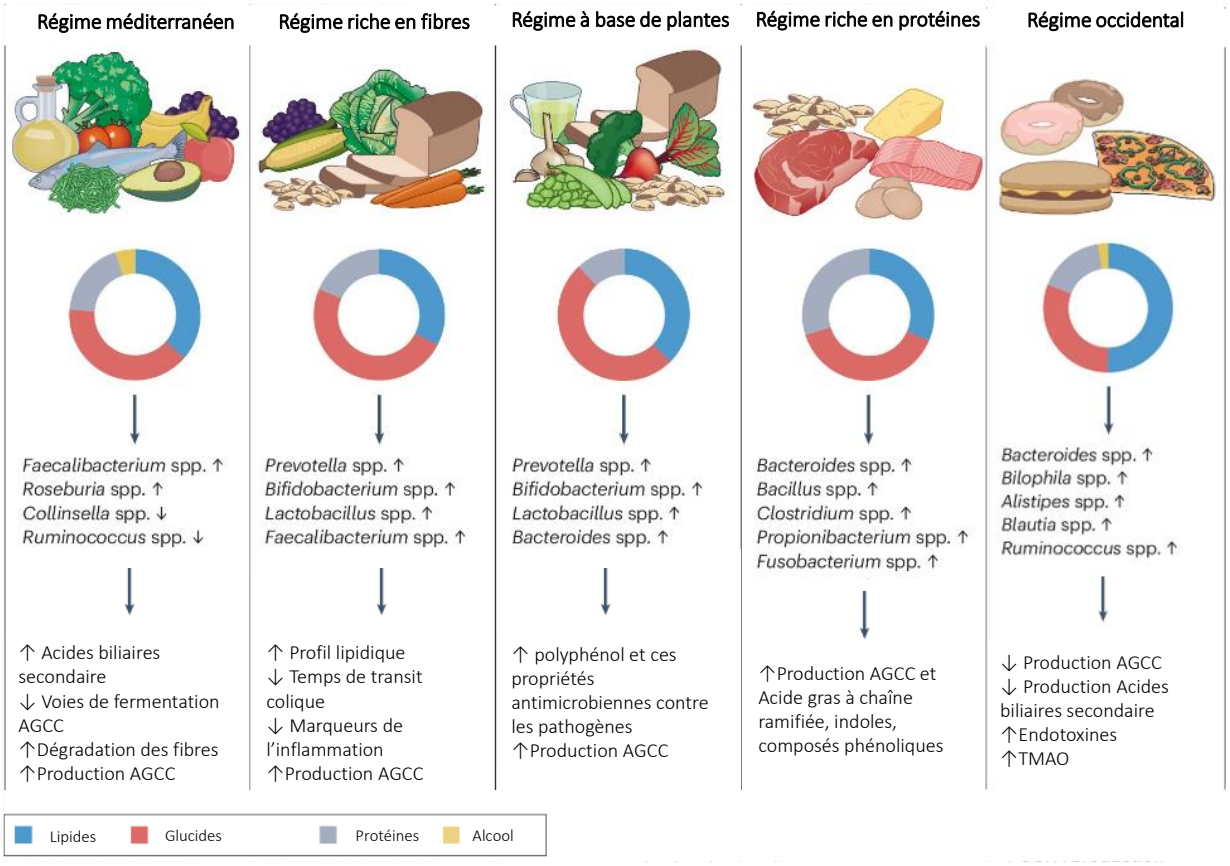


Figure 11: Association entre les régimes alimentaires, les bactéries intestinales et la production de métabolites, adaptée de Ross et al., 2024.

Points clés

- La composition interindividuelle du microbiote intestinal est très variable entre les individus en raison de l'exposition à différents facteurs, aussi bien inhérents à l'hôte qu'environnementaux, en particulier l'alimentation.
- L'alimentation fournit des substrats indispensables au bon fonctionnement du microbiote intestinal et est ainsi un élément-clé pour préserver la symbiose hôte-microbiome.
- Les régimes alimentaires associés à la santé du microbiote présentent de nombreuses similitudes avec ceux associés à la santé de l'hôte, ils sont riches en fibres, en acides gras insaturés et en polyphénols, tout en étant pauvres en graisses saturées, en sodium et en céréales raffinés.

2.7. Altérations du microbiote intestinal

2.7.1. La dysbiose

Selon Round et Mazmanian, 2019, un microbiote « sain » contient une composition équilibrée de plusieurs types de bactéries : les commensaux, les symbiotes et les pathobiontes (167). Comme vu précédemment, la richesse et la diversité sont des éléments qui favorisent stabilité, résistance et résilience de cet écosystème. Marteau et Doré, 2017, font référence à une boule et une cupule pour décrire les bassins d'attraction qui illustrent comment un écosystème se comporte face aux perturbations et comment il revient à son état d'équilibre (Figure 12) (168). Quand la composition du microbiote intestinal est perturbée, un nouvel équilibre se forme, souvent différent du premier. Cette rupture entre le microbiote basal « sain » et un état altéré suggère une cassure de la symbiose entre le microbiote intestinal et son hôte. Si le système subit un stress puis en est soulagé, la résilience (capacité à revenir à un équilibre « sain ») microbienne est possible (flèche verte sur la Figure 12). Mais ce nouvel état stable peut tout de même être dégradé par rapport au microbiote basal, comme c'est le cas par exemple pour le syndrome de l'intestin irritable où la pathologie peut survenir des années après une infection intestinale (stress initial) (169). Cependant si le stress pousse l'écosystème au-delà de sa robustesse (capacité du microbiote à maintenir sa composition et ses fonctions essentielles), celui-ci va alors basculer vers un état alternatif (flèche rouge sur la Figure 12). Le retour à l'état initial, malgré le retrait du stress, sera alors plus compliqué et demandera plus d'énergie (avec notamment des interventions médicales ou nutritionnelles) que pour basculer vers un état pathologique, c'est l'état de dysbiose (170).

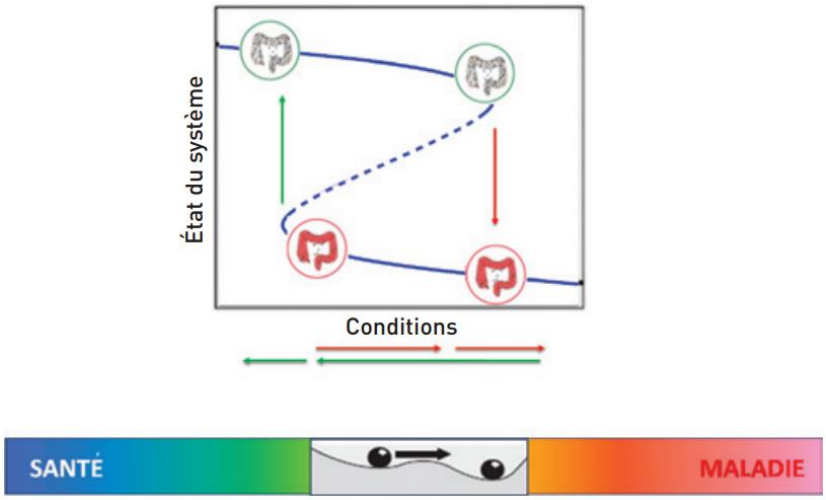


Figure 12: Evolution possible d'un écosystème vers un état « sain » ou une dysbiose, Joël Doré, 2020.

Cette altération de la composition du microbiote peut notamment être caractérisée par un excès de pathobiontes et/ou un manque de micro-organismes bénéfiques et/ou une perte de la structure, à savoir la biodiversité et/ou la richesse bactérienne (168).

2.7.2. Rôle du microbiote intestinal dans le cancer colorectal

Il est établi que le développement du cancer colorectal est accompagné d'une dysbiose du microbiote intestinal. Celle-ci est associée au stade tumoral et à la localisation de la tumeur. En effet, les communautés bactériennes sont capables de développer leur propre micro-écosystème au fur et à mesure que le néoplasme colorectal progresse le long de la séquence adénome-carcinome (171). Le microbiote intestinal pourrait contribuer aux différentes voies de progression du cancer colorectal en ayant un impact sur la génotoxicité dans les cellules épithéliales du côlon, en modulant la réponse immunitaire, en favorisant la prolifération cellulaire et/ou en inhibant l'apoptose (172). Une diminution des bactéries intestinales bénéfiques pour la santé (telles que *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus gallinarum*, *Clostridium butyricum* et *Carnobacterium maltaromaticum*) dans l'environnement tumoral a été observée chez les patients atteints de cancer colorectal (173). Cependant il est plus probable que le développement du cancer colorectal soit promu par des taxons bactériens et que l'environnement tumoral soit bénéfique à leur croissance plutôt que la cancérogénèse soit liée à un manque de micro-organismes protecteurs (174). Une méta analyse (n=768 dont 386 cas de cancer colorectal) identifie 4 groupes d'espèces parmi 29 espèces fortement enrichies dans le microbiome fécal du cancer colorectal en comparaison aux contrôles et leurs associations aux caractéristiques des patients. Le groupe 1 composé de *Porphyromonas* était enrichi dans les tumeurs rectales et le groupe 4 qui comprenait uniquement des membres de l'ordre des Clostridiales était plus répandu chez les femmes atteintes de cancer colorectal. Les groupes 2 et 3

étaient plus hétérogènes avec pour le groupe 3 des espèces ayant la prévalence la plus élevée dans le cadre du cancer colorectal (174). De plus, les patients atteints de cancer colorectal en comparaison à des sujets sains possédaient une diversité bactérienne plus faible (175). Cette chute de la diversité était plus importante chez des sujets atteints de cancer colorectal ayant plus de 50 ans par rapport aux patients malades et plus jeunes (171). Une étude a néanmoins constatée une diversité bactérienne plus élevée dans le microbiome de patients atteints de cancer colorectal avec un enrichissement en espèces orales rarement retrouvées dans le côlon sain et donc considérée comme un autre type de dysbiose (176).

Les bactéries associées au cancer colorectal peuvent être « conductrices » ou « passagères ». Quand un micro-organisme, de par ces actions pro-cancérigènes, augmente le risque de cancer colorectal, il est appelé « conducteur ». C'est notamment le cas des bactéries *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis* entérotoxinogène. Un « passager » est, quant à lui, un micro-organisme qui profite des conditions environnementales qu'offre la présence d'un adénome ou d'un cancer colorectal pour coloniser le microbiote et/ou croître. Les « passagers » peuvent également favoriser la progression du cancer colorectal comme c'est le cas pour *Fusobacterium nucleatum* (172,173).

Plusieurs bactéries ont été retrouvées en plus grande abondance chez les patients atteints de cancer colorectal. Leur implication dans la carcinogénèse colique a ensuite été confirmée à partir de modèles murins permettant d'établir leur rôle moteur dans le développement du cancer colorectal avec un niveau de preuve particulièrement solide. Ces dernières sont résumées dans le Tableau 4 issu de la revue des principales études métagénomiques récentes associant les micro-organismes au cancer colorectal, proposée par White et Sears, 2024 (172).

Tableau 4: Bactéries intestinales identifiées comme associées au cancer colorectal, adapté de White et Sears, 2024.

Auteur, année	**Méthodologie**	**Type d'échantillon**	**Données principales**
Wirbel et al., 2019	Méta-analyse, métagénomique	Fécal	29 espèces principales enrichies dans le CCR, dont des membres des genres : F*usobacterium*, *Porphyromonas*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Gemella*, *Prevotella* et *Solobacterium.* Modules métaboliques[a] enrichis dans le CCR: acides aminés, mucine, dégradation des acides organiques Modules métaboliques[a] appauvris dans le CCR: dégradation des glucides non digestibles
Thomas et al., 2019	Méta-analyse, métagénomique	Fécal	Espèces enrichies dans le CCR: *Fusobacterium nucleatum, Solobacterium moorei, Porphyromonas saccharolytica*, *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis* et *Parvimonas* spp. Espèces appauvries dans le CCR : *Gordonibacter pamelae* et *Bifidobacterium catenulatum.* Modules métaboliques[a] enrichis dans le CCR: gluconéogenèse, absorption d'acides aminés et métabolisme par putréfaction et fermentation Modules métaboliques[a] appauvris dans le CCR: dégradation de l'amidon, du stachyose et du galactose
Yashida et al., 2019	Cohorte japonaise, métagénomique et métabolomique	Fécal	Espèces dont la population augmente dans le CCR : *F. nucleatum, S. moorei*, *P. stomatis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Lactobacillus sanfranciscensis*, *P. micra* et *Gemella morbillorum.* Espèces élevées uniquement au stade précoce du CCR *: Atopobium parvulum, Actinomyces odontolyticus, Desulfovibrio longreachensis et Phascolarctobacterium succinatutens* Modules métaboliques[a] enrichis dans le CCR: métabolisme des acides aminés aromatiques et production de sulfures
Liu et al., 2022	Méta-analyse, métagénomique	Fécal	Les 16 marqueurs les plus importants dans le CCR: *G. morbillorum*, *P. micra*, *Ruminococcus bicirculans*, *Roseburia intestinalis*, *F. nucleatum*, *Pseudobutyrivibrio xylanivorans*, *Streptococcus anginosus*, *Eubacterium eligens*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Cellulosilyticum* sp. WCF 2 et *Mogibacterium diversum*
Gao et al., 2022	Cohortes chinoises, métagénomique et métabolomique	Métagénomique fécale, métabolomique sérique	Espèces enrichies dans le CCR au stade 1[b] par rapport à l'adénome : *P. anaerobius*, *Lactobacillus iners, Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera genomosp* . type 1 et *Eikenella corrodens*

a) Module métabolique : Ensemble de gènes, enzymes et réactions biochimiques travaillant ensemble pour accomplir une fonction métabolique.
b) CCR de stade 1 : cancer colorectal limité à la muqueuse et sous muqueuse sans propagation au niveau des ganglions.
c) Abréviations : CCR : cancer colorectal

La relation causale entre la dysbiose bactérienne, et plus largement microbienne, et la cancérogenèse colorectale fait encore l'objet de débats. Toutefois, des données expérimentales indiquent que le microbiote pourrait contribuer en partie à ce processus. Des études montrent que des souris inoculées avec le microbiote fécal de patients atteints de cancer colorectal présentent une prolifération des cellules coliques et une accélération de la cancérogenèse, par

rapport à celles inoculées avec le microbiote des contrôles (173). Cela fournit des preuves soutenant le rôle causal du microbiote intestinal dans le développement du cancer colorectal. De plus, une prolifération de tumeurs chez des modèles murins a également été observée après monocolonisation de *Fusobacterium nucleatum*, la colibactine d'*Escherichia coli*, *Peptostreptococcus anaerobius* et *Bacteroides fragilis* entérotoxinogène (173). Cela fournit des preuves des mécanismes plausibles impliqués dans la relation entre le microbiote intestinal et le processus de cancérogenèse.

2.7.3. Les mécanismes d'actions bactérien dans le cancer colorectal

Les mécanismes d'action connus des bactéries intestinales sur la tumorigenèse colorectale sont divers. Certaines souches bactériennes sont promotrices d'altérations génétiques par la production de génotoxiques, à savoir des composés capables d'endommager l'ADN. Les souches bactériennes d'*Escherichia coli* (une bactérie commensale) portant l'îlot génomique pks sont capables de synthétiser une toxine, la colibactine, qui endommage l'ADN des cellules de l'hôte. Tout comme la toxine de certaines souches de l'espèce *Bacteroides fragilis* entérotoxinogène. Certaines souches de l'espèce *Enterococcus faecalis* favorise également une instabilité génomique des cellules colique (173). White et Sears émettent l'hypothèse que les facteurs ayant une action génotoxique ne nécessitent pas une colonisation de longue durée au niveau du microbiote intestinal pour avoir un impact sur le risque de cancer colorectal contrairement aux autres mécanismes qui peuvent prendre plus de temps (172). Ces derniers comprennent les signaux oncogènes que les bactéries pathogènes peuvent faire augmenter en interagissant directement avec les cellules coliques. C'est le cas par exemple de *Fusobacterium nucleatum*, un pathogène opportuniste qui est une espèce commensale au niveau oral. Il encourage la prolifération de cellules épithéliales coliques et est impliqué dans la stimulation de la voie Wnt/β-caténine, principale voie génique activée dans la formation des cancers colorectaux (177). Les bactéries précédemment citées dans ce paragraphe sont également associées à une inflammation du côlon, inflammation qui est reconnue être un facteur de risque du cancer colorectal (178). L'inflammation est par exemple le principal mécanisme de cancérogénèse colique de *Bacteroides fragilis* entérotoxigène (173). Enfin, en favorisant une évasion immunitaire au niveau de la tumeur colique, les pathobiontes soutiennent la progression du cancer colorectal. La présence de *Fusobacterium nucleatum* (173), favorise l'infiltration à l'intérieur de la tumeur de cellules immunosuppressives (173).

Outre le rôle de bactéries individuelles sur le cancer colorectal, les communautés bactériennes ont des propriétés collectives (structure du microbiote, contenu génétique et production métabolique) et sont également impliquées dans la pathogénèse du cancer colorectal (172). Nous pouvons trouver comme exemple le biofilm muqueux qui est une structure de communauté

bactérienne répandue dans le cancer colorectal et associé, dans le tissu sain, à des modifications pré-cancérigènes. De plus, ces communautés bactériennes vont avoir un impact sur le développement du cancer colorectal via leur surproduction de métabolites néfastes ou via une chute de leur production de métabolites bénéfiques (172).

2.8. Interaction entre alimentation, microbiote intestinal et cancer colorectal

La relation entre l'alimentation, le microbiote intestinal et l'hôte sera précisée ci-dessous au travers des métabolites bactériens et des produits de métabolisation des polyphénols, ayant des effets pro- ou anti- tumoraux et dont la production dépend en partie des consommations alimentaires.

Au sein de microbiote de population en bonne santé, les espèces bactériennes productrices de butyrate, un AGCC, figurent parmi les espèces les plus abondantes (147). Une production accrue d'AGCC est un signe d'une symbiose entre hôte et son microbiote, de plus, leur effet anti-inflammatoires pourraient contribuer à l'homéostasie du microbiote intestinal (147). De plus, le butyrate possède une activité antitumorale (147). Ainsi, une réduction de bactéries productrices de butyrate est retrouvée chez des patients atteints de cancer colorectal par rapport à des sujets sains (179).

Les polyphénols regroupent une diversité de molécules et exercent une activité bénéfique pour la santé (148). Ils ont été suggérés comme protecteurs dans de nombreux cancers dont le cancer colorectal (180) notamment pour leurs effets antioxydants. Ces derniers neutralisent les espèces réactives à l'oxygène qui peuvent endommager l'ADN. Les polyphénols sont également impliqués dans la modulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'inflammation (180).

Un apport élevé en protéines augmente la fermentation de protéines résiduelles au niveau du côlon (147). Les produits azotés ainsi formés, en particulier les composés N-nitrosés (NOC), favorisent des mutations au niveau des cellules épithéliales coliques. L'ingestion alimentaire de NOC est associée à une incidence plus élevée entre autres de cancer colorectal chez l'humain (181). Il a été mesuré au sein des métagénomes de patients atteints de cancer colorectal, une diminution de l'abondance de modules métaboliques (ensemble de gènes, enzymes et réactions biochimiques qui travaillent ensemble pour accomplir une fonction métabolique) appartenant aux voies de dégradation des glycanes au profit des voies de dégradation des acides aminés, des glycoprotéines et acides organiques (174). Le microbiote associé à un caractère sain ayant la capacité de dégrader les glycanes évoluerait ainsi vers un microbiote plus protéolytique comprenant des espèces capables de dégrader les acides aminés dans le cadre du cancer colorectal (174). Les relations entre consommation de protéines et cancer colorectal restent complexes.

Elles dépendent notamment de la composition globale du régime alimentaire et notamment la présence de fibres, et de la source de protéines, déterminant notamment leur digestibilité (147). De plus, la fermentation des protéines alimentaires produit du sulfure d'hydrogène qui est un composé toxique pour les cellules du côlon en inhibant l'oxydation du butyrate (182). Or au sein des colonocytes sains, le butyrate oxydé est utilisé pour produire de l'énergie (183). Du sulfure d'hydrogène a été détecté au niveau du microbiote fécal de patients atteints de cancer colorectal (147).

Les acides biliaires participent à l'homéostasie entre le microbiote et le système immunitaire mais sont dérégulés dans le cas du cancer colorectal (147) Le lien entre acides biliaires secondaire et cancer colorectal est bien établi, avec un enrichissement d'acides biliaires secondaires chez les patients atteints de cancer colorectal par rapport à des individus sains (174) ou chez des patients atteints d'adénomes multiples comparés à des sujets sains (patients ayant entre 0 et 2 polypes de moins de 5mm) (184). Mécaniquement, les produits de la métabolisation des acides biliaires induisent des dommages à l'ADN et pourraient contribuer directement à la transformation des cellules épithéliales coliques. De plus, ils peuvent stimuler la prolifération des cellules souches cancéreuses (172).

Points clés

- La dysbiose est une rupture de la symbiose entre l'hôte et le microbiote intestinal qui se caractérise par un excès de pathobiontes, un manque de bactéries bénéfiques ou une réduction de la biodiversité.
- Le cancer colorectal s'accompagne d'une dysbiose, avec la présence de certaines souches carcinogènes d'*Enterococccus faecalis*, *Escherichia coli*, *Bacteriodes fragilis* entérotoxinogène, ainsi que de *Fusobacterium nucleatum.*
- Dans des modèles murins, il a été observé que ces espèces bactériennes produisent des facteurs de virulence ayant une action génotoxique sur les cellules épithéliales coliques, déclenchant une inflammation locale ou favorisant la prolifération cellulaire.
- Les bactéries produisent des métabolites en lien avec les consommations alimentaires de l'hôte. Chez la souris, ces métabolites avaient des effets pro- ou anti- tumoraux et ont également été mesurés chez des patients atteints de cancer colorectal.
- Les principaux métabolites associés au cancer colorectal et à l'alimentation comprennent : le butyrate, les produits de fermentation de protéines et les acides biliaires secondaires. On retrouve également les produits de la métabolisation des polyphénols.

2.9. Interaction entre alimentation et microbiote intestinal dans le cancer colorectal associé au syndrome de Lynch

Le microbiote intestinal a un impact important sur le développement du cancer colorectal sporadique, mais il existe peu d'information concernant la manière dont il affecte la pathogenèse du cancer colorectal déficient MMR dans le contexte du syndrome de Lynch.

2.9.1. Microbiote intestinal et cancer colorectal du syndrome de Lynch

Dans des modèles murins avec une déficience MMR, l'inflammation aggrave la cancérogenèse colique et est associée à une invasion de bactéries au sein des cryptes ainsi qu'à une modification du microbiote intestinal (185). Il a également été observé une inflammation chez les souris qui développaient des cancers colorectaux histologiquement similaires à ceux des patients atteints du syndrome de Lynch (186). Le microbiote intestinal de ces souris semblait influencer la sévérité de l'inflammation colique et la susceptibilité au cancer colorectal (186). De plus, chez des souris avec une mutation sur le gène MSH2, une augmentation de la prolifération épithéliale était accompagnée d'une invasion bactérienne de la couche de mucus pouvant contribuer aux premières étapes de la transformation tumorale (187). Cette invasion bactérienne est fréquente dans le cadre de dysbiose ou de maladie inflammatoire de l'intestin (187). Dans les modèles murins, le microbiote intestinal avait donc un impact important sur l'état inflammatoire intestinal, le renouvellement cellulaire et l'homéostasie du mucus.

Chez les humains, il y a une grande disparité des méthodologies d'étude qui se sont intéressées au microbiote intestinal des patients atteints du syndrome de Lynch. Cependant, certains résultats convergent.

1) Le microbiote intestinal d'individus avec un syndrome de Lynch et sans cancer colorectal diffère de celui de contrôles sans syndrome de Lynch.

Ferrarese et al., ont comparé la composition globale du microbiote, la diversité et l'abondance taxonomique, à l'aide d'une analyse metabarcoding 16S, de 17 patients atteints de syndrome de Lynch à celui de 21 contrôles sans syndrome de Lynch et appariés sur l'âge. Les individus avec un syndrome de Lynch présentaient au niveau du phylum une augmentation de Bacteroidota et de Pseudomonadota, une diminution des Bacillota et de la famille des Ruminococcaceae (188).

A l'aide d'une analyse métagénomique shotgun et métabolomique ciblée (étude des métabolites microbiens), Salim et al., ont analysé 71 échantillons fécaux de patients atteints de syndrome de Lynch et les ont appariés sur le sexe et l'âge de 437 personnes sans syndrome de Lynch et classées en 5 groupes, allant de ceux avec une muqueuse colique saine à ceux avec un cancer colorectal avancé. Il n'y avait pas de différence de composition microbienne entre les sujets sans cancer

colorectal avec et sans syndrome de Lynch. Cependant en mesurant les profils de métabolites fécaux, les individus avec un syndrome de Lynch avaient un environnement colique distinct, environnement qui pourrait donc apparaître avant la formation potentielle d'un adénome (189).

Naddaf et al., ont examiné, à l'aide d'une analyse métagénomique shotgun, la composition microbienne d'individus appartenant à la communauté des Druzes en Israël (communauté minoritaire du Moyen-Orient, endogame et résidente dans un nombre limité de village) atteints d'un syndrome de Lynch (190). Cette population est intéressante car les Druzes partagent des environnements géographiques, familiaux et alimentaires relativement similaires et possèdent tous la même mutation du gène MSH2 (190). Il n'y avait pas de différence de diversité α et diversité β entre les 18 individus avec un syndrome de Lynch (avec et sans antécédent de cancer colorectal) avec le groupe contrôle constitué de 10 membres de leur famille sans syndrome de Lynch. Des différences d'abondance ont néanmoins été observées, notamment une plus faible abondance du genre *Dialister*, genre surreprésenté chez les patients atteints du cancer du poumon et une diminution de *Lactobacillus ruminis* qui est une bactérie pro-inflammatoire. De plus, *Rothia dentocariosa,* un commensal buccal, et *Streptococcus gordonii* étaient surreprésentées chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch. Ces bactéries sont retrouvées augmentées chez des patients atteints de cancer (poumon, sang, bouche). *Streptococcus gordonii* est également associée à *Fusobacterium nucleatum*, une bactérie associée entre autres du cancer colorectal. *Rothia dentocariosa,* était également enrichie chez les personnes atteintes de syndrome de Lynch avec un antécédent de cancer colorectal par rapport à ceux sans antécédent (190).

Ces résultats suggèrent que les mutations du syndrome de Lynch pourraient être associées à une dysbiose intestinale mais ils nécessitent d'être confirmés En effet, ils provenaient d'échantillons de taille limitée pouvant biaiser les résultats et leur généralisation. Il donc primordial de poursuivre les recherches sur de plus larges échantillons, en utilisant de préférence l'analyse métagénomique, afin de mieux caractériser les altérations potentielles du microbiote associées au syndrome de Lynch

2) *Fusobacterium nucleatum* n'était pas associée au stade précoce du cancer colorectal chez les individus atteints de syndrome de Lynch

Dans le cadre du cancer colorectal sporadique, il semble y avoir un enrichissement progressif du côlon en *Fusobacterium nucleatum* parallèlement à la séquence adénome-carcinome (191). En effet, un enrichissement de *Fusobacterium nucleatum* a été associé à la présence d'adénomes coliques sporadiques, enrichissement de plus en plus important avec l'avancement des stades de dysplasie (191). De plus, dans les modèles murins, il a été observé des niveaux élevés de *Fusobacterium nucleatum* dans des sous-ensembles de cancer colorectal déficients en MMR (192).

Néanmoins, Salim et al, n'ont pas mesuré d'enrichissement de l'espèce *Fusobacterium nucleatum* chez les patients adénome-Lynch par rapport aux contrôles-Lynch, ni chez les patients cancer colorectal-Lynch par rapport aux adénome-Lynch (189). L'espèce *Fusobacterium nucleatum* était toutefois enrichie dans le microbiote des individus cancer colorectal-Lynch par rapport aux contrôle-Lynch (189). De plus, il était possible de différencier le microbiote des contrôle-Lynch des cancer colorectal-Lynch via un profil d'espèces, notamment *Fusobacterium* spp. en utilisant le modèle prédictif du cancer colorectal sporadique (189). Il en va de même pour l'étude de Yan et al dans laquelle le microbiome fécal et intestinal de 100 individus avec un syndrome de Lynch a été analysé avant qu'ils ne réalisent une coloscopie. Au total, 87 échantillons de selles et 187 biopsies coliques (une dans le côlon droit, une dans le côlon gauche) recueillies au moment de la coloscopie ont été collectés avec les données cliniques des patients à l'inclusion et après un suivi médical de deux ans. Aucune différence notable n'a été détectée entre le microbiote de patients avec et sans adénome. De plus, ils ne reportaient aucun enrichissement de *Fusobacterium* associé à la présence d'adénome colorectal à l'inclusion ou au cours du suivi (193). Une des explications proposées par les auteurs est le processus accéléré de la séquence adénome-carcinome observé chez les individus avec un syndrome de Lynch. Les causes microbiennes très spécifiques telles que *Fusobacterium nucleatum* pourraient ainsi ne pas avoir le temps de se développer.

Au contraire, les composantes les plus associées à l'adénome basal ou développées au cours du suivi étaient celles avec un comportement plus commensal, de type pathobionte, et qui influencent plus largement l'écologie et le métabolisme de l'intestin entier, tels que *Escherichia coli, Klebsiella spp*, *Methanobrevibacter* et *Porphyromonas* (193). De même, dans l'étude de Sadeghi et al, une analyse metabarcoding 16S conduite sur 150 individus avec un syndrome de Lynch dont 79 présentaient des lésions adénomateuses, a montré une abondance plus élevée d'*Escherichia*, associée à des propriétés pro-inflammatoires, et une abondance plus faible de *Bifidobacterium*, associée à des propriétés anti-inflammatoires, chez des patients atteints de syndrome de Lynch avec des lésions adénomateuses en comparaison à des syndrome de Lynch sans lésions (194). Cette étude a utilisé en partie des échantillons fécaux provenant de l'essai clinique AAS-Lynch, sur lequel se base mon travail de thèse.

Des études supplémentaires sont ainsi nécessaires afin de déterminer si les adénomes chez les individus avec un syndrome de Lynch sont associés à une signature particulière sans augmentation de *Fusobacterium nucleatum*.

3) Le butyrate connu pour ces propriétés anti-inflammatoires pourrait avoir des effets différents dans le cadre du syndrome de Lynch

Chez des souris déficientes en MMR, le butyrate, produit par les bactéries intestinales ou infusé par voie rectale, accélérait l'hyperprolifération des cellules épithéliales coliques alors qu'il exerçait un rôle protecteur du cancer colorectal dans des modèles murins mimant le cancer colorectal sporadique (192). Cela suggère un effet divergeant du butyrate sur la progression du cancer colorectal en fonction du contexte génétique ou du modèle de souris utilisé (192). En outre, chez l'humain, des personnes atteintes du syndrome de Lynch et supplémentées en amidon résistant ont vu leur concentrations de butyrate au niveau du côlon augmenter par opposition au groupe placebo, mais sans que cela n'ait d'incidence sur le développement du cancer colorectal dans les deux groupes (195).

Mori et al. ont analysé le microbiote intestinal de 10 femmes atteintes de syndrome de Lynch en post-opératoire, opérées pour leur cancer gynécologiques (5 femmes) ou leurs lésions coliques (5 femmes) avec un minimum de 2 ans entre le prélèvement de selles et la fin des traitements anticancéreux, en comparaison à celui de 8 femmes en bonne santé sans syndrome de Lynch. Ils n'ont pas trouvé de changement significatif de structure du microbiote entre les trois groupes. Une sur-représentation d'espèces bactériennes connues pour être productrices de butyrate étaient cependant observées dans le groupe lésions coliques en comparaison aux témoins : *Faecalibacterium prausnitzii*, *Parabacteroides distasonis*, *Ruminococcus bromii*, *Bacteroides plebeius*, *Bacteroides fragilis* et *Bacteroides*. *uniformis* (196). Sadeghi et al, au contraire, observaient une plus faible abondance relative de *Faecalibacterium praussnitzii,* de *Dorea* et *de Roseburia* chez les patients atteints de syndrome de Lynch et de cancer colorectal au moment du prélèvement fécal en opposition aux individus contrôle atteints du syndrome. Or, ces 3 taxons sont des symbiotiques producteurs de butyrate (197).

Par conséquent, il est possible que le butyrate ait un effet différencié en fonction des sous-types de cancer colorectal, et que l'abondance de butyrate soit différente selon le stade de progression le long de la séquence adénome-carcinome chez les patients atteints du syndrome de Lynch. Les résultats, notamment ceux rapportés dans l'étude de Mori et al, reposaient sur des échantillons de taille très réduite. Il est probable que ces résultats soient influencés par les variations dans la composition microbienne entre les individus qu'ils soient atteints de cancer, du syndrome de Lynch ou en bonne santé. Des investigations supplémentaires, menées sur des cohortes de plus grande envergure, sont indispensables pour mieux explorer les associations entre le microbiote intestinal et la carcinogenèse des personnes atteintes du syndrome de Lynch

2.9.2. Les caractéristiques cliniques en lien avec le microbiote intestinal des patients atteints de syndrome de Lynch

Comme vu précédemment, chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, la présence d'antécédents de cancer colorectal ou la présence d'un cancer colorectal étaient associées à une composition bactérienne qui se distinguait des personnes non concernées par le syndrome de Lynch (190,194). Cependant, la présence d'adénome combiné (adénomes à l'inclusion et développement d'adénomes entre l'inclusion et le suivi) ne permettaient pas de discriminer les individus avec un syndrome de Lynch dans une étude visant à expliquer la variation du microbiome par différentes variables cliniques (193). Dans cette étude conduite par Yan et al, l'utilisation chronique d'aspirine ou d'antibiotique dans les 12 derniers mois n'étaient de même pas significativement associées à la configuration globale du microbiome. En revanche, la variation du microbiome étaient principalement expliquée par les antécédents de colectomie et l'échelle de consistance de selle Bristol[1] ainsi que par le sexe et le site des biopsies où l'ADN microbien a été extrait (193).

2.9.3. L'alimentation et le microbiote intestinal dans le cadre du syndrome de Lynch

Sadeghi et al, en analyse secondaire, se sont intéressés aux associations entre le microbiote intestinal de personnes atteintes du syndrome de Lynch et leur alimentation. Cette étude n'utilise qu'un seul enregistrement de 24h autoadministré or un rappel de 24 heures ne permet pas d'estimer les consommations alimentaires habituelles d'une personne mais uniquement celles consommées au moment du remplissage (194). Les auteurs ont ensuite classé en 4 régimes l'alimentation des individus : régime « Chinois », « Libanais », « Français » et « Portugais » sans indiquer les consommations alimentaires associées à ces régimes alimentaires. Aucune associations significatives a été observée entre l'adéquation au régime et les entérotypes. Cette analyse ne permettait pas d'évaluer quel régime, groupe alimentaire ou nutriment était associé au microbiote intestinal chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch.

A notre connaissance, aucun autre article ne traite des associations entre l'alimentation et le microbiote intestinal dans le cadre du syndrome de Lynch.

1 L'échelle de Bristol évalue le type de selle à l'aide d'une échelle visuelle de 7 sous types de selle allant de la diarrhée à la constipation.

Points clés

- Les études sur le microbiote dans le cadre du syndrome de Lynch restent rares, sont réalisées sur de petits effectifs et montrent parfois des résultats divergents, empêchant de tirer des conclusions définitives.
- A partir d'un nombre réduit d'études, il a été observé que les patients atteints du syndrome de Lynch et d'un cancer colorectal présentaient une dysbiose microbienne. Cependant, les caractéristiques microbiennes de ces individus semblaient différer de celles observées dans le cadre du cancer colorectal sporadique.
- De plus, les bactéries connues pour être associées au cancer colorectal sporadique ne sont pas systématiquement identifiées au sein du microbiote intestinal de patients atteints de cancer colorectal et de syndrome de Lynch. Dans certains cas, ces bactéries étaient inversement associées au cancer colorectal associé au syndrome de Lynch.
- Chez les personnes asymptomatiques, être atteint d'un syndrome de Lynch conférait une composition microbienne différente de celles observées chez des sujets non atteints par le syndrome de Lynch.
- Les patients atteints de syndrome de Lynch semblaient avoir une signature bactérienne spécifique. De plus, une étude a mis en évidence que la variabilité de leur microbiote intestinal s'expliquait en particulier par la consistance de leur selle et leurs antécédents de colectomie.
- Contrairement à la population générale, le lien entre les apports alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch et la composition de leur microbiote intestinal n'est pas documenté.
- Pour conclure, il est nécessaire de continuer d'accumuler des données métagénomiques chez ces individus à partir d'étude de plus grande envergure.

QUESTIONS DE RECHERCHE ET OBJECTIFS

Compte tenu du manque de connaissance concernant les modes de vie et leurs impacts chez les patients atteints du syndrome de Lynch, une population particulièrement à risque de cancer colorectal, ce travail de thèse s'articule autour des questions de recherche suivantes :

- Quels sont les comportements nutritionnels d'une population atteinte du syndrome de Lynch ? Les personnes atteintes du syndrome de Lynch sont-elles exposées aux mêmes facteurs de risques nutritionnels du cancer colorectal que la population générale ?
- Quelles sont les relations entre la composition et la structure du microbiote intestinal des sujets atteints du syndrome de Lynch et leurs consommations alimentaires ?

Pour répondre à ces questions de recherche, ce travail de thèse se découpe en deux parties principales :

Une première partie consacrée aux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer colorectal dans le cadre du syndrome de Lynch, avec pour objectifs :

- D'évaluer les apports nutritionnels, les consommations alimentaires et la qualité globale de l'alimentation des personnes atteintes de syndrome de Lynch et les comparer à une population en bonne santé.
- De déterminer les relations entre l'alimentation, le niveau d'activité physique et la sédentarité de personnes atteintes de syndrome de Lynch avec les facteurs de risque cliniques, socio-démographiques et anthropométriques du cancer colorectal sporadique.

La seconde partie sera consacrée au lien entre microbiote intestinal et consommations alimentaires dans le cadre du syndrome de Lynch, avec pour objectif d'étudier les associations entre la structure et la composition du microbiote intestinal de personnes atteintes du syndrome de Lynch et leurs consommations alimentaires.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. L’essai clinique AAS-Lynch

1.1. Présentation et objectifs

L’étude AAS-Lynch (Acide AcétylSalicylique-Lynch) est un essai clinique prospectif randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et implémenté dans 40 centres en France. Il vise à évaluer l’impact d’une prise quotidienne d’aspirine à faible dose sur l’occurrence et la récurrence des adénomes colorectaux chez les patients atteints du syndrome de Lynch selon les critères d’Amsterdam II.

Il est reconnu que la prise régulière d’aspirine sur le long terme exerce un effet protecteur sur la carcinogenèse, en particulier colorectale, bien que les mécanismes d’action sont encore inconnus(198–201). Chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, l’essai clinique CAPP2 (n=861) a montré une réduction du risque de cancer colorectal chez les sujets ayant pris 600mg d’aspirine pendant au minimum 2 ans (202). Cependant, il reste à établir la dose minimale efficace, à savoir la quantité d’aspirine qui produit une réduction du risque du cancer colorectal chez la plupart des patients atteints par le syndrome de Lynch.

L’intervention de l’étude AAS-Lynch consiste donc en une prise quotidienne d’aspirine à faible dose de 100mg ou 300mg ou d’un placebo durant 4 ans. Le critère de jugement principal est défini comme le nombre de patients présentant au moins un adénome détecté lors des coloscopies de surveillance à 24 et 48 mois après l’inclusion.

Actuellement en cours, l’essai clinique AAS-Lynch a débuté en novembre 2017 avec un recrutement des patients ayant pris fin en mai 2022. Au total, 426 patients ont été inclus et 421 randomisés. L’intervention prendra fin en mai 2026.

Tous les participants ont fourni un consentement écrit. L’agrément du comité de protection des personnes a été obtenu sous le numéro 09-2016 et l'autorisation de l'agence gouvernementale des médicaments (ANSM) sous le numéro 160223A-42. L’essai est enregistré sous le numéro EUDRACT :2014-001464-35 et porte le code projet PHRC :P130 937.

Les données utilisées dans ce travail de thèse sont issues de l’étude " AAS-Lynch Microbiote ", une étude auxiliaire de l'essai AAS-Lynch. Elle est enregistrée sous le numéro NCT04791644 sur ClinicalTrials.gov et approuvée par le comité d'éthique du centre investigateur (l'hôpital Avicenne) (CLEA- 2020-159).

1.2. Chronologie de l'essai clinique

La période de sélection des patients atteints du syndrome de Lynch a lieu jusqu'à 180 jours avant la visite d'inclusion. En effet, la réalisation d'une coloscopie de surveillance datant de moins de 180 jours est un prérequis pour participer à l'essai. Cette coloscopie permet d'effectuer une exérèse totale des lésions colorectales identifiées.

1.2.1. Visite d'inclusion et de randomisation

Après obtention du consentement éclairé du patient, l'investigateur principal vérifie l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans le Tableau 5. Il procède ensuite à un examen médical et à un recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux du patient. Lors de la visite de randomisation (au plus tard dans les 2 mois après la visite d'inclusion), un recueil de selles fraîches et d'ADN (à l'aide d'un prélèvement sanguin sur papier buvard) sont effectués. Quatre questionnaires sont distribués aux patients afin d'y recueillir les habitudes alimentaires, le niveau d'activité physique et de sédentarité, le niveau de précarité et de vulnérabilité sociale et enfin la qualité de vie des patients. Les questionnaires seront détaillés dans les parties 1.3 « Caractéristiques individuelles à l'inclusion ». Après randomisation, le traitement expérimental est délivré aux participants à l'inclusion et à chaque visite de suivi par la pharmacie interne du centre de recherche.

Tableau 5: Critères d'éligibilité de l'essai clinique AAS-Lynch.

Critère d'inclusion	Critère d'exclusion
Hommes et femmes atteints du syndrome de Lynch avec une altération des gènes de "réparation des mésappariements" ou, en l'absence d'altération prouvée, ayant des antécédents personnels ou familiaux de syndrome de Lynch selon les critères d'Amsterdam modifiés.*	Indication d'un traitement prolongé (prévention du risque athéromateux) ou répété (migraine récurrente) par aspirine ou autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
Agés de plus de 25 ans Ou âgés de plus de 18 ans en cas d'antécédents familiaux précoces avec indication de surveillance par coloscopie tous les 2 ans.	Allergie connue à l'aspirine ou allergie connue à l'indigo carmin utilisé pour la chromo-endoscopie.
Moins de 75 ans.	Colectomie totale.
Réalisation d'une coloscopie dans les 180 jours précédant l'inclusion, avec ablation de tous les polypes résécables par endoscopie.	Diagnostic récent de cancer colorectal nécessitant une prise en charge spécifique.
Pas d'utilisation régulière d'aspirine tout au long de l'année (7 jours consécutifs pendant au moins 3 semaines par an ou plus de 21 jours tout au long de l'année).	Polypose adénomateuse liée à une altération connue du gène APC ou du gène MYH.
Contraception efficace pour les femmes, définie par une méthode hormonale ou un stérilet ou stérilisation chirurgicale de la patiente ou de son partenaire.	Anomalie de l'hémostase ou de la coagulation.
Patient affilié à la sécurité sociale (hors AME) ou ayant droit.	Indication d'un traitement anticoagulant au long cours par anticoagulant antiagrégants plaquettaires, anagrélide ou uricosuriques.
Patient ayant donné son accord de participation en signant le consentement de l'étude.	Hypertension artérielle non contrôlée.
	Antécédents d'ulcère digestif, hémorragie digestive liée à une maladie ulcéreuse dans les 12 mois précédant l'inclusion ou pathologie gastrique jugée significative par l'investigateur et non corrigée par un traitement approprié.
	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique sévère, insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ou insuffisance connue du déficit en G6PD.
	Présence de ménorragie non corrigée par un traitement approprié, d'une grossesse ou allaitement.
	Toute maladie susceptible de perturber le suivi prévu par le protocole ou d'invalider la bonne compréhension de l'information du protocole et du consentement éclairé.
	Patient sous sauvegarde de justice.
	Participation à un autre essai clinique thérapeutique dans les 12 semaines précédant l'inclusion.

* : Sur les 426 individus inclus et 421 randomisés dans l'essai, 6 n'avaient pas de mutation génétique du système MMR identifiée et sont ainsi classés « Lynch-like ».

1.2.2. Visites de suivi

Le protocole prévoit 6 visites de suivi tous les 6 mois pendant les 4 ans, visites pendant lesquelles le traitement expérimental est remis. Lors de ces visites, il est consigné la tolérance, l'observance et les effets indésirables du traitement. Un examen médical est conduit à chacune de ces visites avec recueil des autres traitements médicaux pris et des évènements indésirables survenus depuis la précédente visite. Un appel téléphonique prévu tous les trois mois permet de collecter des données intermédiaires sur les évènements indésirables et l'observance du traitement.

Au cours du suivi les personnes incluses bénéficient de 2 coloscopies au minimum comme recommandé dans le cadre du suivi médical des personnes atteintes du syndrome de Lynch. L'essai s'intègre dans le cadre du suivi médical habituel des patients, en étant coordonné avec leurs protocoles de soins des équipes médicales (oncologues, gastroentérologues).

1.2.3. Visite de fin de recherche

L'examen médical réalisé après 48 mois de traitement clôture la participation du patient à l'essai clinique. Le patient doit réaliser une coloscopie finale, prévue dans le cadre de son suivi médical hors protocole, dans les 3 mois précédents ou suivant la visite de fin de recherche.

1.3. Caractéristiques individuelles à l'inclusion

1.3.1. Données cliniques, socio-démographiques et de mode de vie

A l'inclusion, les patients bénéficient d'une consultation médicale où les informations sociodémographiques (âge, sexe) et relatives au mode de vie (consommation d'alcool, tabac) sont recueillies. Lors de l'entretien, le médecin collecte les données médicales à l'aide d'un cahier d'observation électronique (e-CRF), tel que présenté sur la Figure 13.

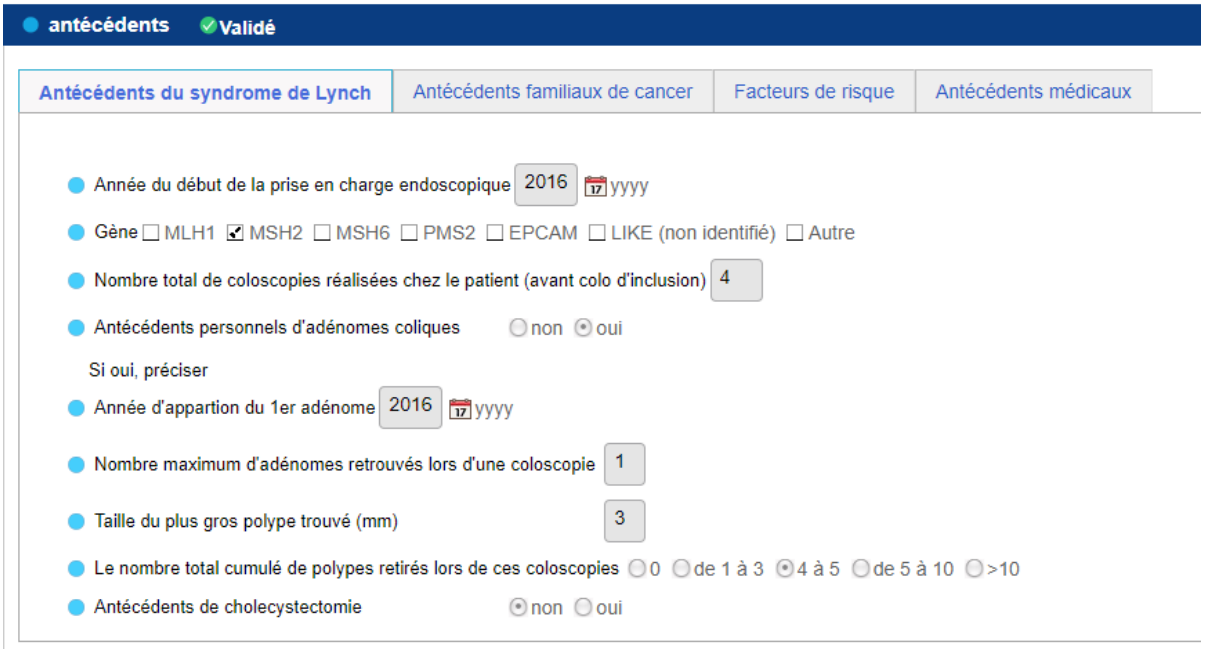


Figure 13: *Extrait de l'e-CRF sur les antécédents médicaux du participant.*

Y sont recensés les informations relatives au syndrome de Lynch, tels que l'altération des gènes MMR identifiée ou « Lynch-like », l'année de début de la prise en charge endoscopique, le nombre de coloscopies réalisées, les antécédents d'adénomes coliques, les antécédents personnels et familiaux de cancer. De plus les patients sont interrogés sur l'ensemble de leurs antécédents médicaux (diabète, syndrome métabolique, hyperthyroïdie, ulcère gastroduodénal,

hyperlipidémie ou appendicectomie, etc.) et la prise de traitement chronique et/ou en cours. L'exactitude des données médicales autodéclarées est vérifiée en regard des informations présentes dans les dossiers médicaux. Les participants remplissent également des questionnaires auto-administrés, le premier évaluant la qualité de vie à l'aide du questionnaire SF-36 (203) et le deuxième permettant de détecter et de quantifier la précarité grâce au questionnaire EPICES (Évaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les centres d'examen de santé) (204). Enfin, Les données anthropométriques (taille et poids) sont mesurées par du personnel de l'étude dans des conditions standardisées.

1.3.2. Données sur l'activité physique et la sédentarité

L'activité physique et la sédentarité sont évalués à l'aide du questionnaire auto-administré RPAQ (Recent Physical Activity Questionnaire) (205). Il évalue au cours des quatre dernières semaines le niveau d'activité physique au sein des loisirs, de la vie domestique, du type de travail exercé et des trajets effectués entre le domicile et le lieu de travail. Pour évaluer le niveau de sédentarité, le questionnaire comprend des questions sur le temps passé devant les écrans et si le répondant exerce un emploi sédentaire.

1.3.3. Données alimentaires

Les apports alimentaires sont évalués à l'aide du fréquentiel semi-quantitatif (FFQ) SU.VI.MAX 2. Conçu en 2006 ce questionnaire auto-administré validé est adapté aux habitudes alimentaires françaises. (206) Sur l'année écoulée, les participants estiment le nombre moyen de fois où ils consomment chacun des 240 aliments et boissons, répartis en 22 groupes alimentaires. La fréquence de consommation indiquée peut être nulle (« aucune prise ») ou exprimée en nombre de prises par jour, par semaine, par mois ou par année. Il est possible également d'indiquer les fréquences de consommation pour des aliments consommés mais non répertoriés dans le questionnaire. Pour la plupart des produits alimentaires, l'estimation des portions consommées est réalisée à l'aide de portions standards telles que des mesures domestiques (cuillère à café, tasse, bol, etc.) ou des unités standards (par exemple un yaourt ou une tranche). Pour les aliments qui ne comprennent pas de portion standard (comme le fromage, le pâté, le poisson, la viande, le beurre utilisé sur le pain, les pommes de terre, les produits céréaliers, les légumes et les fruits à coque) des photographies portionnaires validées sont utilisées (207). Le participant a le choix entre 7 tailles de portions (3 photos et 4 tailles intermédiaires) pour l'aider à estimer ces quantités consommées. Les apports en macro- et micro-nutriments journaliers correspondant aux consommations alimentaires sont calculés à l'aide de la base de données de composition des aliments SU.VI.MAX (208).

Le questionnaire en format papier est rempli dans le centre de recherche où le participant est inclus ou à son domicile. Les questionnaires sont ensuite renvoyés par courrier au centre de recherche d'inclusion ou remis en main propre au personnel de recherche lors de la première visite de suivi du participant.

1.4. Traitement des caractéristiques individuelles

1.4.1. Traitement des données alimentaires

Lors de la réception des FFQ papier, la qualité de remplissage des questionnaires est évaluée afin d'identifier les sujets ayant un FFQ exploitable et mettre en place la méthodologie de correction. Les FFQ sont ensuite saisis manuellement dans une base de données avec vérification de la qualité de la saisie. La base de données des consommations est ensuite couplée à la table de composition des aliments afin d'extraire la table des apports nutritionnels journaliers par individu utilisable pour les analyses. Dans le cadre de ma thèse et de mes fonctions d'Attachée de Recherche Clinique puis d'Ingénieur d'étude à temps partiel à l'hôpital Avicenne, j'étais en charge de l'évaluation de la qualité du remplissage des FFQ, de leur correction (impliquant notamment de recontacter les participants via les centres de l'étude), de la saisie manuelle des questionnaires papier et du calcul des indicateurs descriptifs de l'alimentation. L'ensemble de cet important travail a pu être réalisé grâce à une collaboration étroite entre le personnel de recherche de chaque centre, les attachés de recherche clinique de l'unité de recherche clinique d'Avicenne et les data managers et chercheurs de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (CRESS-EREN).

1.4.1.1. Correction des questionnaires alimentaires SU.VI.MAX 2

La Figure 14 présente le nombre de questionnaires alimentaires constituant notre échantillon total, les types d'erreurs rencontrées et la méthode de correction.

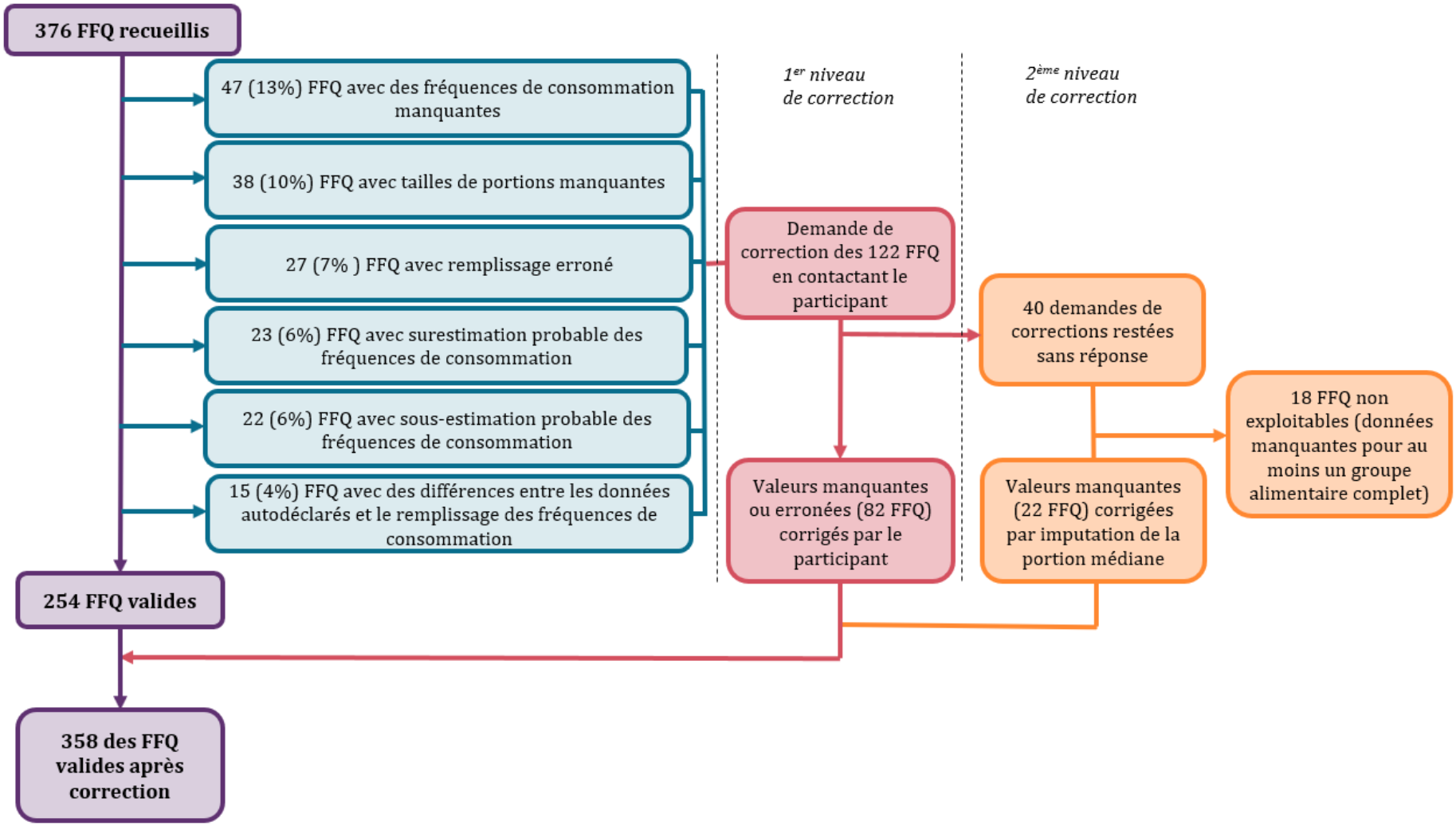


Figure 14: Nombre de FFQ constituant l'échantillon et types d'erreur retrouvées.

Entre le début de l'inclusion (novembre 2017) et la fin de l'inclusion (novembre 2023), 376 questionnaires alimentaires ont été collectés chez les 421 sujets inclus dans l'étude AAS-Lynch. Débuté en septembre 2019, au cours de mon contrat salarial, mon travail de vérification du remplissage des questionnaires et de l'élaboration d'une méthodologie d'évaluation de la qualité du remplissage a continué durant la majeure partie de ma thèse à laquelle s'est ajoutée la mise en place de la méthodologie de correction des FFQs. Ce travail a pris fin en décembre 2023 le temps d'avoir en ma possession l'ensemble des questionnaires et des retours des corrections de la part des participants.

Dès réception des questionnaires alimentaires, l'identifiant du participant l'ayant rempli est saisi dans une base de données et la validité du remplissage y est inscrit. Les erreurs éventuelles présentes y sont également consignées. Au total, 122 sur 376 FFQs (32%) n'ont pas nécessité de corrections. Comme détaillé à la Figure 14 plusieurs types d'erreur ont été enregistrées :

- Les plus fréquentes concernaient les oublis de remplissage des fréquences de consommation (13% des FFQ) ou les oublis d'indication des portions non standards estimées à l'aide de photographie (10% des FFQ).
- Une incompréhension de la méthode de remplissage des questionnaires observée par la présence de croix ou de lettre à la place de chiffre afin d'indiquer les fréquences de consommation est retrouvée dans 7% des FFQ.
- En sommant le nombre fois que le participant consommait tels ou tels items alimentaires il était aisé d'estimer les portions journalières consommées pour un groupe alimentaire donné (par exemple, féculent, viande/volaille, poisson, légumes, fruits, etc.). Cela permettait d'évaluer la présence probable de surestimation ou de sous-estimation (respectivement dans 6% des FFQ) si les portions consommées apparaissaient incohérentes.
- Enfin, dans 4% des FFQ, des différences apparaissaient entre la fréquence et la portion autodéclarée d'un aliment spécifique (espace prévu dans le questionnaire où le participant peut auto-déclaré une fréquence et une portion d'un aliment qu'il pense ne pas être présent dans le questionnaire) et la fréquence déclarée au sein du questionnaire. Par exemple, un participant a renseigné consommer 1 fois par semaine une portion de pâtes au niveau du tableau des féculents. Cependant, ce dernier a oublié avoir indiqué cette information et rapporte une autre fréquence de consommation dans le champ de réponse libre.

Les 122 participants ayant des FFQ présentant des oublis ou des erreurs de remplissage ont été contactés. La première étape consistait en une prise de contact auprès du personnel de recherche de chaque centre concerné afin d'obtenir les coordonnées des patients. Etant attachée de

recherche clinique hospitalière au sein du centre coordinateur de l'étude AAS-Lynch, mon statut me permettait d'entrer en contact avec les patients inclus sur l'ensemble des centres. Le patient était contacté directement par téléphone ou par mail afin d'obtenir directement avec lui les corrections nécessaires. Si certains patients refusaient d'être contacté par une personne extérieure à leur centre, la personne interne au centre en charge de la recherche rentrait en contact avec les participants. Dans ce cas, pour obtenir les corrections et mener à bien l'interrogatoire de façon standardisée, un guide d'entretien personnalisé aux demandes de corrections a été conçu et mis à disposition. Lors de corrections importantes nécessitant de la part du participant de recommencer la complétion d'une partie ou de la totalité du questionnaire, ce dernier recevait par voie postale ou par email les demandes de correction. Le participant me renvoyait ensuite ces corrections ou les remettait aux personnes en charge de la recherche lors de leur prochaine visite de suivi.

Nous avons corrigé 67% des questionnaires comprenant des erreurs ou oublis de complétion en entrant en contact avec les participants. Pour 40 FFQ, nous n'avons pas réussi à obtenir de réponse des participants ou du personnel en charge de la recherche, un 2ème niveau de correction a donc été mis en place. Les questionnaires non corrigés comprenaient deux types de problème :

- Le questionnaire présentait un ou des oublis d'indication de la portion moyenne consommée (à l'aide d'une photographie). La correction consistait dans ce cas en une imputation de la taille de portion médiane.
- Le questionnaire était inexploitable car des oublis de remplissage ou des incompréhensions de la méthode de remplissage étaient présents sur au moins un groupe alimentaire entier. Dix-huit questionnaires sont donc restés sans correction et sont considérés non exploitables.

1.4.1.2. Saisie des questionnaires alimentaires

J'ai saisi manuellement l'ensemble des 358 FFQ sur un fichier Excel. Afin d'assurer la qualité et l'exactitude de la saisie, une vérification a été effectuée par une personne indépendante. Les fréquences de consommation de chacun des 240 items ont ensuite été couplées à la version électronique de la table de composition SU.VI.MAX (208) afin de calculer les consommations alimentaires et les apports nutritionnels journaliers par participant.

1.4.1.3. Gestion des données aberrantes

Une valeur « aberrante » ou *outlier* est une valeur extrême qui se distingue fortement de la distribution globale des autres valeurs de la même variable. Pour détecter les valeurs « aberrantes » nous avons utilisé un seuil basé sur la moyenne ± 3 écarts-types pour chacune des

variables alimentaires. Les apports alimentaires ayant des valeurs supérieures au seuil ont été imputés à la valeur du 3ème quartile, calculé après avoir exclu les valeurs « aberrantes ».

1.4.1.4. Paramètres descriptifs de l'alimentation

Comme illustré dans la Figure 15, les consommations alimentaires d'une part ont été décrites en termes d'apport énergétique, en macro- et micronutriments et ont servi à évaluer l'adhérence des participants aux valeurs de référence de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA/EFSA (209)) spécifiques au sexe et à l'âge (Annexe 1).

D'autre part, les consommations alimentaires ont été regroupées sous forme de groupes d'aliments de référence. Ces groupes ont été utilisés pour évaluer l'adhérence aux repères nutritionnels pour la population française les plus récents (PNNS 4, 2017 (210)) (Annexe 2), à savoir 6 repères de "promotion" concernant les fruits et légumes, les noix, les légumineuses, les produits à base de céréales complètes, le lait et les produits laitiers, le poisson et les fruits de mer, et 7 repères de "modération" concernant l'alcool, la viande rouge, les charcuteries, les matières grasses ajoutées, les aliments sucrés, les boissons au goût sucré et le sel.

De plus, l'adhérence au régime méditerranéen a été évaluée en utilisant le score MEDI-LITE (211), qui attribue des points en fonction du nombre de portion, reflétant une consommation faible, modérée ou élevée, de 9 composants alimentaires typiques ou non typiques du régime méditerranéen (Annexe 3).

Enfin, des modèles alimentaires *a posteriori* ont été dérivés de 20 groupes d'aliments principaux à l'aide d'une analyse en composantes principales (ACP). L'ACP est une technique d'analyse factorielle qui permet de réduire les dimensions d'un jeu de données comprenant des variables corrélées entre elles, tout en conservant autant de variabilité que possible. Une rotation orthogonale *VARIMAX* des composantes a été appliquée pour faciliter l'interprétation. Le choix du nombre de composantes principales repose sur leurs valeurs propres (*eigenvalues*), mais également sur l'interprétabilité des composantes et sur le pourcentage de variance qu'elles expliquent. L'interprétation des composantes consiste à déterminer la combinaison de variables la plus associée aux composantes, dans le cadre des travaux de thèse, nous avons sélectionné les variables ayant un poids ≥|0,20|.

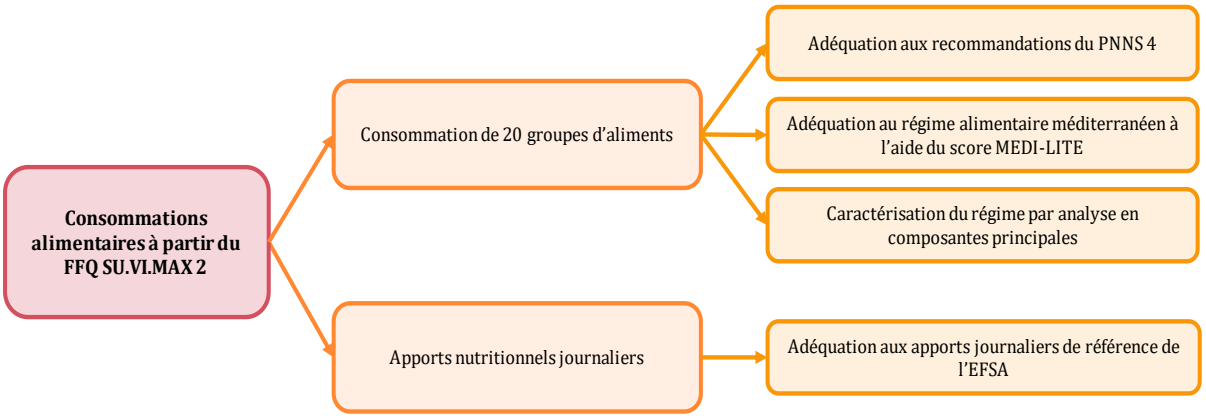


Figure 15: Traitement des données alimentaires.

De plus, un questionnaire supplémentaire a été élaboré après le lancement de l'essai clinique afin de compléter les informations alimentaires présentes dans le questionnaire SU.VI.MAX 2. Nous avons interrogé les participants sur des éléments pouvant avoir des liens avec l'étude du microbiote intestinal, tels que l'ultra-transformation des aliments, la consommation d'aliments fermentés, d'aliments à base de céréales complètes ou issus de l'agriculture biologique ainsi que sur la prise de probiotiques, sujets absents du questionnaire alimentaire. Il a été demandé la fréquence de consommation sur l'année écoulé et des précisions sur la marque et le nom du laboratoire concernant les probiotiques. Enfin, nous avons souhaité connaitre le niveau de connaissance des participants sur les facteurs protecteurs et de risque nutritionnels du cancer colorectal. Cela permettait de décrire le niveau de connaissance nutritionnelle des participants atteints par le syndrome de Lynch et d'identifier de potentiels facteurs de confusion.

Le niveau de complétion n'a cependant pas permis d'exploiter ce questionnaire dans le cadre de cette thèse.

1.4.2. Traitement des données d'activité physique et de sédentarité

Également présent sous format papier, le traitement des questionnaires RPAQ a nécessité une évaluation du remplissage et une saisie manuelle avant le data-management des données de sédentarité et d'activité physique. Seul le traitement des données relatives au questionnaire RPAQ a été réalisé par mes soins. Une collaboration étroite entre le personnel hospitalier et de recherche du centre coordonnateur et les chercheurs de l'équipe CRESS-EREN a permis de mener à bien ce travail.

1.4.2.1. Calcul d'indicateurs descriptifs d'activité physique et de sédentarité

Différents indicateurs ont été calculés afin de décrire le niveau d'activité physique et de sédentarité des participants. Premièrement, chaque activité du questionnaire RPAQ s'est vue attribuer un score d'équivalence métabolique des tâches (MET) basé sur le Compendium des activités physiques (Compendium *of Physical Activities*) (212). Le nombre total de MET-heures/jour a été calculé pour chacune des activités et au total. Les activités physiques ont ensuite été classées selon 3 niveaux d'intensité :

- activité physique légère (2,0 - 3,5 MET) : activité professionnelle debout, jouer de la musique ou chanter, pêcher, faire du bowling, etc.
- activité physique modérée (> 3,5 - 6,0 MET) : travail manuel, marcher, danser, tennis de table, bricoler, etc.
- activité physique vigoureuse (> 6,0 MET) : travail manuel intense, l'escalade, faire du VTT, du Rugby ou du Hockey, etc.

Le temps passé à chacun des 3 niveaux d'intensité a été calculé.

En ce qui concerne le temps de sédentarité, ce dernier a été évalué en prenant en compte le temps passé devant un écran (en heures/jour).

Dans un 2ème temps, nous avons évalué l'adhérence aux lignes directrices de l'OMS (oui/non). Celles-ci recommandent chez l'adulte la pratique d'une activité physique d'intensité modérée pendant au moins 150 à 300 minutes ou au moins 75 à 150 minutes d'activité physique d'intensité vigoureuse par semaine associée à la pratique d'activités de renforcement musculaire d'intensité modérée ou vigoureuse au moins 2 jours par semaine (213). Nous avons exclu les activités de renforcement musculaire en raison du nombre insuffisant de participants respectant cette mesure.

Enfin un indicateur de profil d'activité, créé à partir de l'adhérence aux lignes directrices de l'OMS (oui/non) et du temps de sédentarité devant un écran (+/- 3h/jour), a permis de classer en 4 phénotypes notre population : les actifs non sédentaires, les actifs sédentaires, les inactifs non sédentaires et les inactifs sédentaires.

1.4.3. Traitement des données cliniques et socio-démographiques

En dehors des questionnaires, l'ensemble des données recueillies dans le cadre de l'essai clinique sont saisies par l'investigateur et son équipe dans un e-CRF. L'exactitude des données saisies est évaluée par le promoteur et peut mener à des corrections de la part de l'investigateur. A partir de l'e-CRF il est possible d'exporter une base de données sur Excel.

1.4.3.1. Standardisation des données cliniques

Un important travail de "standardisation des données" a été mis en œuvre pour convertir les données cliniques de façon à les représenter de manière uniforme, permettant ainsi une analyse et une interprétation cohérentes. Ce travail concernait notamment les antécédents médicaux collectés à partir de questions ouvertes avec des réponses non structurées présentant une diversité d'écritures non standardisées pour un même antécédent (exemple de la saisie des antécédents médicaux sur la Figure 16).

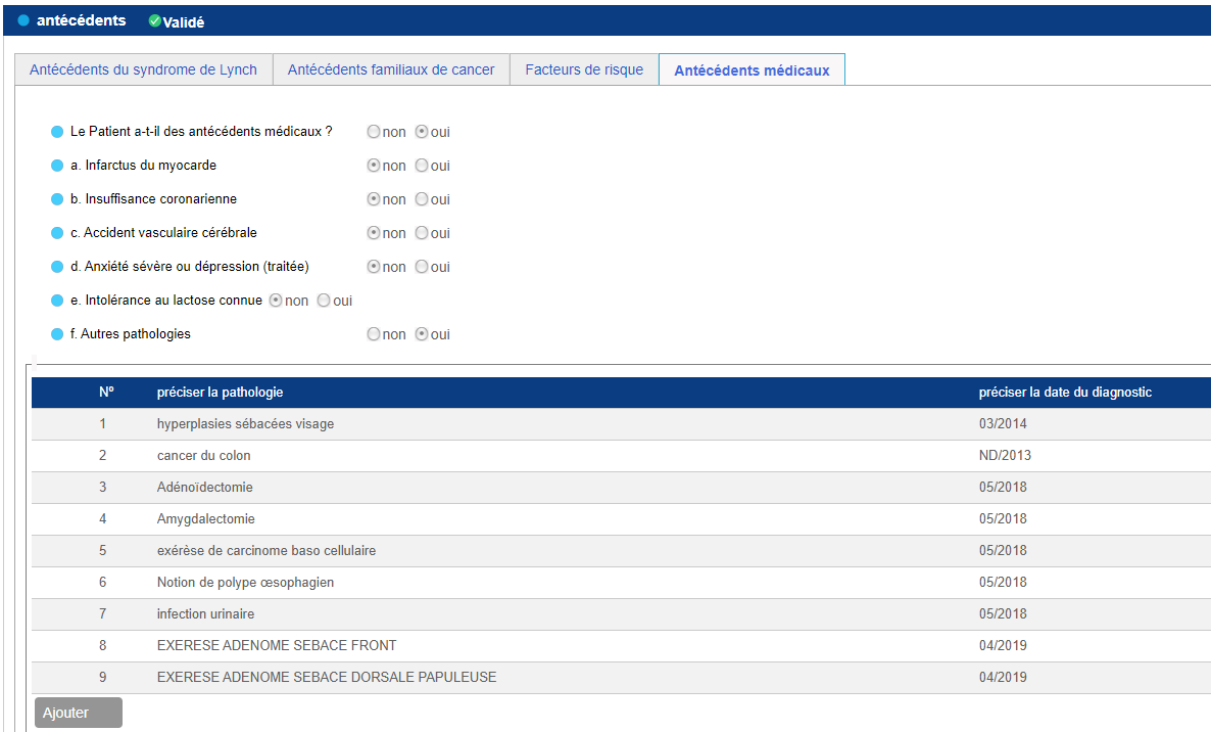


Figure 16: Extrait de l'e-CRF sur les antécédents médicaux.

1.4.3.2. Caractéristiques socio-économiques

A l'aide du questionnaire EPICES (Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'examens de santé), nous avons évalué la présence d'un statut précaire pour l'ensemble des participants. Ce court questionnaire de 11 questions prend en compte le caractère multidimensionnel de la précarité (emploi, revenu, logement, liens sociaux, santé perçue, etc.) et permet de calculer un score variant de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité) (204). Un score ≥ 30 est considéré comme le seuil de précarité. Afin d'évaluer le statut socio-économique au-delà de la précarité, j'ai proposé en 2021 une série de questions s'inspirant du questionnaire « Questionnaire socio-démographique » à l'inclusion de l'étude NutriNet-Santé. Celui-ci comprenait une question relative à la situation matrimoniale actuelle, à la situation actuelle par rapport à l'emploi, à la profession exercée et enfin au diplôme le plus élevé obtenu. Le questionnaire est disponible sur le site institutionnel de l'étude NutriNet-Santé : www.info.etude-

nutrinet-sante.fr. Le niveau de complétion n'a cependant pas permis d'exploiter ce questionnaire dans le cadre de cette thèse.

1.4.4. Logiciel utilisé

L'ensemble du data-management des données alimentaires, d'activité physique et de sédentarité, et des données cliniques et socio-démographiques a été réalisé à l'aide du logiciel d'analyse statistique SAS, version 9.4 (SAS Institute).

1.5. Collecte et analyse des échantillons fécaux

Lors de leur visite d'inclusion, les participants reçoivent un kit OMNIgen-GUT (DNA Genotek®) (214). Ils peuvent choisir de recueillir leur échantillon de selles, soit directement au centre d'investigation, soit à leur domicile, puis l'envoyer par voie postale. L'échantillon est placé dans un triple emballage et acheminé au centre de ressources biologiques (CRB) de l'hôpital Avicenne à Bobigny. Grâce aux stabilisateurs d'ADN contenus dans le kit, l'intégrité de l'ADN du microbiote fécal est préservée à température ambiante 10 jours. A réception, le CRB congèle les échantillons à -80 °C après les avoir aliquotés.

Les aliquotes des 150 premiers patients de l'étude AAS-Lynch Microbiote ont ensuite été envoyées au laboratoire IAME (« Infection, Antimicrobiens, Modélisation, Evolution »), rattaché à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et à l'Université Sorbonne Paris Nord. Ce laboratoire a été chargé de réaliser les étapes d'extraction de l'ADN, de séquençage, et de détermination taxonomique sur ces aliquotes.

1.5.1. Extraction de l'ADN et séquençage

L'ADN génomique a été extrait à partir 200 mg de selles ayant subi une lyse mécanique à l'aide de FastPrep24 (avec une matrice de lyse E fournie par MP biomedical). En utilisant une matrice de billes, l'appareil brise physiquement les cellules dans les selles pour libérer l'ADN qu'elles contiennent. L'extraction a été effectuée à l'aide d'un kit spécifique (QIAamp® Fast Stool Mini Kit, Qiagen). Il permet de purifier l'ADN génomique en éliminant les inhibiteurs présents dans les selles. La concentration d'ADN génomique extrait a été mesurée en utilisant le test Qubit dsDNA Broad Range Assay (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Ce test utilise un colorant fluorescent qui se lie à l'ADN. La fluorescence produite est proportionnelle à la quantité d'ADN présent, permettant de quantifier l'ADN extrait.

Ensuite la région de l'ADN qui contient le gène qui code l'ARNr 16Sa été amplifiée (≈1500bp) puis fragmentée et des séquences connues (code-barres) spécifiques ont été ajoutées aux deux extrémités de chaque brin, cette étape est appelée « *barcoding* ». Cela permet de « *multiplexer* », c'est-à-dire traiter plusieurs échantillons d'ADN dans un même cycle de séquençage. Chaque

échantillon (correspondant ici à chaque participant) est ainsi identifiable de manière unique grâce à son code-barres, même s'ils sont séquencés simultanément. Après le séquençage, les données peuvent être démultiplexées, c'est-à-dire que les séquences associées à chaque échantillon seront séparées en fonction de leur code-barres.

L'ADN codant l'ARNr 16S a ensuite été séquencé en intégralité grâce à un séquenceur à nanopores contrairement à Illumina où seules certaines régions ciblées sont séquencées. Cette méthode initialement développée par Oxford Nanopore Technologies (ONT), est commercialisée pour la première fois en 2014. Cette technologie de séquençage de 3ème génération peut lire les séquences d'ADN et d'ARN en temps réel et séquencer de longues séquences de nucléotides sans amplification.

Parmi les principaux produits d'ONT, le séquenceur « *MinION* » a été utilisé (version R9.4.1). Il s'agit d'un support jetable qui utilise des nanopores comme biocapteurs (Figure 17) (215). Ce support a l'avantage d'avoir une mise en place simple, de prendre très peu de place et de réaliser un séquençage à moindre coût.

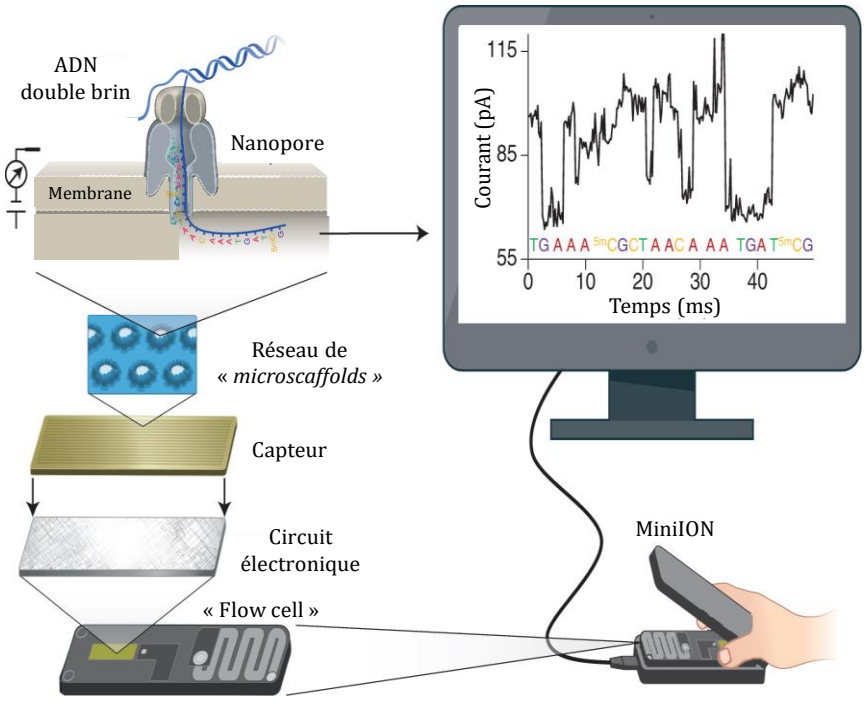


Figure 17: Principes de séquençage des nanopores, adaptée de Yang, 2021.

Ces nanopores sont contenus dans des canaux au sein d'une structure appelée « *Flow* Cell ». Celle-ci possède 512 canaux contenant chacun 4 nanopores. Les nanopores sont organisés en réseau de microstructure (réseau de « *microscaffolds* ») et sont le seul passage entre deux solutions ioniques séparées par une membrane. Au travers de cette membrane est généré un courant électrique. La molécule d'ADN ou d'ARN double brin qui va passer dans le nanopore est attachée à une enzyme.

Sous l'effet de la tension, l'enzyme déroule l'ADN ou l'ARN en un simple brin à travers le nanopore en faisant passer une nucléobase par une nucléobase. Le passage d'une nucléobase perturbe de manière spécifique le courant ionique au sein du nanopore. Les signaux électriques sont convertis grâce à des algorithmes de basecalling en séquence des nucléobases (215,216).

Dans le cadre de ce travail, la préparation de la bibliothèque et le *barcoding* ont été effectués à l'aide du kit SQK-16024 qui est conçu pour préparer les bibliothèques d'ADN pour un séquenceur à nanopores. Il permet de multiplexer jusqu'à 24 échantillons par session de séquençage (appelé « *run* »). Au total, 6 runs ont été réalisés pour les 142 échantillons, chaque série durant entre 24 et 48 heures. Le logiciel MinKNOW a été utilisé pour lancer les séries de séquençage sur les appareils Oxford Nanopore. Pour le basecalling, le logiciel Guppy a été utilisé.

1.5.2. Pipeline bio-informatique

Les séquences de nucléotides sont appelées en bio-informatique des «*read* ». Si les *read*s sont de faible qualité, elles sont filtrées à l'aide du logiciel Filtlong v.0.2.0 en utilisant les paramètres suivants : 95 % des *read*s conservées d'une longueur minimale de 1000 pb. Pour étudier ces données de séquençage, celles-ci sont regroupées en cluster de séquences similaires, on parle d'unité taxonomique opérationnelle ou OTU pour « *Operational Taxonomic Unit* » (217). L'affiliation taxonomique des OTUs a été effectuée par alignement de séquences par rapport à la base de données Silva rRNA (v132) afin d'obtenir leur évaluation taxonomique (218,219).

Une base de données est ensuite générée et comprend entre autres le numéro d'identification de l'échantillon de selle (correspond au numéro d'identification du participant), les OTUs identifiés pour chaque échantillon et le nombre de *read*s, par OTU, détectées dans chaque échantillon.

1.5.3. Normalisation des données microbiennes

Le nombre de *reads* entre les échantillons de selles était variable. Certains des échantillons avaient un nombre faible de *read*s pouvant entraîner une couverture insuffisante des génomes bactériens et par conséquent une sous-estimation des OTUs présents dans l'échantillon. Un prétraitement des données a été appliqué pour minimiser ce biais et consistait à supprimer de l'analyse les échantillons comprenant un nombre inférieur à 3500 *read*s. Ce seuil a été déterminé au regard de la distribution des *read*s dans notre population.

$$\text{Abondance Relative} = \frac{\text{Nombre de } \textit{reads} \text{ pour un taxon spécifique}}{\text{Nombre de } \textit{reads} \text{ total dans l'échantillon}}$$

Exprimée en pourcentage, l'abondance relative permet de comparer la prévalence des différents OTUs au sein d'une communauté microbienne et entre individus (220).

Un filtrage des OTUs présents en faible abondance et chez très peu de participants a été appliqué. Il consistait à ne conserver que les OTUs qui atteignaient au moins 0,1% d'abondance relative chez au moins 10% des individus. Cette approche permet d'éliminer les OTUs qui peuvent représenter des artefacts et ainsi introduire de la variabilité artificielle et nuire à la robustesse des analyses (221).

1.5.4. Mesure de la diversité et de la composition microbienne

1.5.4.1. Indicateur de la diversité microbienne

Tableau 6: Définition des principaux termes utilisés pour la mesure de la diversité, Costa et Weese, 2019.

Terme	Définition
Richesse	Mesure du nombre d'OTUs différents au sein d'une communauté sans tenir compte de leur abondance.
Équitabilité	Mesure de l'homogénéité de l'abondance des OTUs au sein d'une communauté. Indépendant de la richesse, l'équitabilité prend en compte la proportion des OTUs présents dans un écosystème. Une diversité importante sera associée à une répartition très régulière des OTUs au sein de l'échantillon.
Diversité	Indice mathématique qui combine la richesse et l'équitabilité des OTUs.
Diversité alpha	Indice mathématique pour caractériser la diversité locale d'une communauté. Il mesure la richesse, et/ou l'équitabilité des OTUs au sein d'une communauté.
Diversité bêta	Indice mathématique pour comparer les communautés entre elle, traduisant ainsi la diversité inter-échantillon, appelée également dissimilarité. Il mesure quels échantillons diffèrent des autres au niveau de leurs abondances ou de la présence/absence d'OTUs.

a. Diversité α

Les indices de diversité α suivant ont été utilisés dans le cadre de cette thèse :

- La richesse observée *R* est la somme du nombre d'OTUs distincts *s* présents dans un échantillon (222):

$$R = \sum_{s>1} 1s$$

- L'indice de Chao1 est un estimateur de la richesse spécifique en OTUs où s est le nombre d'OTUs observés et a et b sont respectivement le nombre d'OTUs observés une seule fois (« *singletons* ») ou deux fois (« *doubletons* ») dans l'échantillon (223) :

$$\text{Chao1} = \text{s} + \frac{a^2}{2b}$$

Cet indice donne du poids aux OTUs de faible abondance pour estimer les taxa manquants. Cependant, ces derniers sont souvent supprimés lors de l'étape de normalisation car il est difficile de différencier les « *singletons* » et les « *doubletons* » réels des artéfacts (222).

$$\text{D} = \sum_{i=1}^{s} p_i^2$$

- L'indice de Shannon H est un estimateur de la diversité prenant en compte la richesse et l'équitabilité, où pi est la proportion de chaque OTU dans la communauté comprenant i OTUs (223) :

$$H = -\sum_{i=1}^{R} pi \ \ln pi$$

Cet indice quantifie l'incertitude associée à la prédiction de l'identité taxonomique d'un individu pris au hasard dans l'échantillon. Si tous les OTUs au sein d'une communauté sont différents, l'incertitude et l'indice de Shannon seront maximaux. Un indice de Shannon élevé se traduit par la présence d'OTUs nombreux en abondances égales au sein de la communauté. Cet indice est plus sensible à la richesse qu'à l'équitabilité des OTUs (223).

- L'indice de Simpson D est également un estimateur de la diversité prenant en compte la richesse et l'équitabilité :

Cet indice mesure la probabilité que deux entités prises au hasard dans l'échantillon soient identiques (222). Variant entre 0 et 1, l'indice de Simpson augmente à mesure que la diversité diminue. Dans le but d'obtenir des valeurs « plus intuitives », nous avons représenté l'indice de Simpson comme suit : $1 - D$, où la valeur 1 représente le maximum

de diversité. A l'inverse de l'indice de Shannon, cet indice est plus sensible à l'équitabilité des OTUs qu'à la richesse (223).

b. Diversité β

La diversité bêta a été mesurée à l'aide de l'indice de Bray-Curtis BC qui mesure la dissimilarité entre une paire d'échantillons, aboutissant à une matrice de dissimilarité pour l'ensemble des paires d'échantillons de la population étudiée (222).

$$BC = 1 - \frac{2C_{ij}}{S_i + S_j}$$

Le calcul consiste à calculer la dissimilarité de composition entre les communautés de deux échantillons i et j. Cij est la somme des plus petites valeurs des OTUs communs entre les échantillons i et j. Si et Sj sont les nombres totaux d'OTUs dans les échantillons i et j (222). Lorsque l'abondance entre les échantillons est identique, la distance de BC est égale à 0 et à l'inverse, si les échantillons n'ont aucun OTUs en commun, la distance de BC est égale à 1. Plus les OTUs abondants sont différents entre les échantillons, plus la distance BC sera élevée.

1.5.4.2. Entérotypes

Pour mettre en évidence les entérotypes présents dans notre population, nous avons utilisé le clustering à l'aide des modèles multinomiaux Dirichlet, *Dirichlet multinomial mixture* (DMM) (124). Cette méthode identifie un modèle génératif pour chaque configuration possible des communautés bactériennes et détermine comment chacune explique les données d'abondances absolues des genres bactériens. Ce modèle permet de regrouper les communautés bactériennes (entérotype) et de classer les échantillons dans ces groupes en se basant sur leur distribution de probabilité. Les probabilités de la distribution multinomiale sont tirées d'une distribution de Dirichlet. Brièvement, les entérotypes sont d'hypothétiques communautés microbiennes plus larges à partir desquels les échantillons individuels peuvent être dérivés. Lorsqu'un échantillon est attribué à un entérotype, cela signifie que cet échantillon a la plus grande probabilité d'avoir été échantillonné dans ce dernier. Le nombre optimal d'entérotypes distincts nécessaires pour représenter la diversité microbienne est défini en minimisant l'approximation de Laplace.

Pour visualiser les entérotypes, une mise à l'échelle multidimensionnelle non métrique (NMDS pour *Non-metric Multidimensional Scaling*) a été utilisée. Cette méthode permet de représenter, dans un espace réduit, les différents entérotypes précédemment définis à partir de la distance entre les communautés bactériennes des individus (distance de Bray-Curtis), et d'identifier s'ils

se dispersent ou se regroupent entre eux. La méthode génère aléatoirement une configuration 2D des clusters avec une minimisation de la fonction de stress. Brièvement, la méthode cherche à minimiser les rangs des distances des taxa du jeu de données original (matrice de distance) et les rangs des distances des taxa dans l'espace réduit (224).

1.5.5. Logiciel utilisé

L'ensemble du data-management des données du microbiote intestinal a été réalisé en utilisant le logiciel R,version 4.3.2.

2. La cohorte NutriNet-Santé

2.1. Présentation et objectifs

L'étude NutriNet-Santé est une large cohorte prospective française en ligne coordonnée par l'équipe CRESS-EREN (225). Lancée en 2009, l'étude a pour objectif d'étudier les relations entre la nutrition et la santé. Le recrutement a débuté en mai 2009 et est actuellement en cours. L'inclusion de volontaires français âgés de 15 ans et plus et disposant d'une connexion internet est continue et est réalisée sur le site internet de l'étude (www.etude-nutrinet-sante.fr). Depuis son ouverture l'étude compte plus de 179 000 participants.

Conduite en accord avec les recommandations de la Déclaration d'Helsinki, le protocole de l'étude NutriNet-Santé a été approuvé par le Comité de Qualification Institutionnel de l'Inserm (CQI/IRB 0000388, FWA00005831), la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (n°908450, n°909216, n°1460707), le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) (n°08.301, n°10.367) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) (n°C09-45). Tous les participants ont fourni un formulaire de consentement électronique au moment de leur inclusion.

2.2. Collecte des données

Lors de leur inclusion dans l'étude les participants sont invités à remplir une série de questionnaires concernant leurs caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, région d'habitation, niveau d'étude et de revenu, etc.) et anthropométriques, sur leur mode de vie, sur leur alimentation et leur niveau d'activité physique et de sédentarité ainsi que sur leur état de santé. Tout au long de leur suivi dans l'étude ces questionnaires sont reposés une à deux fois par an aux participants afin d'assurer une collecte longitudinale des données. De plus, des questionnaires supplémentaires peuvent être envoyés afin de collecter des données spécifiques à des thématiques de recherche.

2.2.1. Données alimentaires

Dans le cadre du projet BioNutriNet, étudiant les relations entre le mode de production des produits alimentaires consommés et la santé, un fréquentiel alimentaire construit à partir du FFQ SU.VI.MAX 2 a été envoyé, à partir de 2018, aux participants de l'étude NutriNet-Santé. Sensiblement identique au FFQ SU.VI.MAX 2, le fréquentiel de BioNutriNet comportait 264 items alimentaires ainsi que des questions supplémentaires relatives au mode de production « bio ». Les apports alimentaires journaliers ont été calculés à l'aide de la table de composition NutriNet-Santé. La conception des différents indicateurs de la qualité nutritionnelle est identique à celle décrite précédemment.

2.2.2. Evènement de santé et statut pondéral

Le questionnaire « santé » permet de collecter des données détaillées sur l'état de santé des participants. Le questionnaire comprend des questions relatives aux antécédents familiaux de pathologies, aux antécédents médicaux personnels, entre autres de cancer, ainsi que sur les événements de santé actuels. Il est également demandé aux participants de renseigner les coordonnées des médecins qui les suivent régulièrement. Les volontaires ont l'occasion de déclarer un évènement de santé dans leur questionnaire à l'inclusion de l'étude ou au cours du suivi. Ils peuvent également à tout moment déclarer dans leur espace personnel sur le site de l'étude NutriNet Santé un évènement de santé. Les événements de santé majeurs tels que le cancer sont ensuite investigués et validés par un médecin à partir des dossiers médicaux. Ces derniers sont complétés avec les données nationales médico-administratives du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDC).

Le statut pondéral est évalué à l'aide d'un questionnaire comprenant des questions sur le poids et la taille, validées à l'aide de mesures cliniques (226).

2.3. Appariement des données alimentaires AAS-Lynch à celles de NutriNet-Santé

Les données alimentaires de l'étude NutriNet-Santé ont été utilisées à des fins de comparaison à celles de l'étude AAS-Lynch. Pour ce faire les participants de l'étude NutriNet-Santé ayant un FFQ complet constituaient les contrôles et ont été sélectionnés en fonction de leur situation médicale. Seuls les participants de l'étude NutriNet-Santé remplissant ces conditions ont été inclus :

- Ne pas avoir déclaré être atteint d'un syndrome de Lynch.
- Ne pas avoir d'antécédent familial ou personnel de cancer.
- Ne pas avoir d'antécédent personnel de polype colique.
- Ne pas être suivi par un oncologue.

Entre l'inclusion et de remplissage du fréquentiel de BioNutriNet, les données médicales des participants ont été vérifiées à l'aide des questionnaires suivants :

- Le « Questionnaire santé femme » et le « Questionnaire santé homme » à l'inclusion.
- Le questionnaire trimestriel : « Survenue des évènements santé ».
- Le questionnaire du kit d'anniversaire annuel comprenant un questionnaire santé femme et questionnaire santé homme.

Nous avons ensuite procédé à un appariement des participants de l'étude NutriNet-Santé sur les caractéristiques des sujets inclus dans l'étude AAS-Lynch, à savoir sur le sexe, la région géographique de résidence, l'âge (+/- 2 ans), l'IMC (+/- 2 kg/m^2) et l'année de complétion du FFQ (+/- 2 ans). Suite à l'appariement chacun des individus inclus dans l'étude AAS-Lynch - au moment de la constitution de l'étude cas-témoin à savoir en aout 2022 - a été apparié avec 2 participants à l'étude NutriNet-Santé.

3. Analyses statistiques : aspects communs des différents travaux

Les analyses descriptives présentent les caractéristiques des individus atteints du syndrome de Lynch sous forme de pourcentages et d'effectifs pour les variables catégorielles et de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives. Le Tableau 1 illustre les principales analyses statistiques utilisées dans le cadre de ce travail de thèse.

Moins de 5 % des valeurs des variables étaient manquantes et ont été imputées à la moyenne pour les variables quantitatives et au mode pour les catégorielles.

Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Des corrections pour tests multiples ont été appliquées aux analyses du microbiote intestinal en utilisant la méthode de Benjamini-Hochberg (227).

Tableau 7: Principales analyses statistiques utilisées

	Définition du test	Variables explicatives	Variables à expliquer (*outcome*)	Partie	Questions de recherche
Tests de Student et de Wilcoxon (228) **Test du χ^2 de Pearson** (228)	Ces tests sont utilisés sur des variables continues pour comparer les moyennes de deux échantillons afin de déterminer s'il existe une différence significative entre elles. Contrairement au test de Student, le test de Wilcoxon ne suppose pas que les données suivent une loi normale. Ils ont été employés selon la distribution de la variable à expliquer considérée. Le test du χ^2 de Pearson est un test non paramétrique qui s'applique sur des données catégorielles. Il compare les fréquences observées dans un tableau de contingence avec les fréquences attendues pour déterminer si deux variables catégorielles sont associées ou indépendantes.	Groupe atteint du syndrome de Lynch vs. Groupe sain	- Consommations des groupes alimentaires - Apports nutritionnels - Adhérence aux repères du PNNS 4[a] - Comparaison des apports aux valeurs de référence de l'EFSA[b] - Score d'adhérence au régime Méditerranéen	1.1	**Les comportements alimentaires des personnes atteints du syndrome de Lynch diffèrent-ils d'une population issue de la population générale ?**

Régression linéaire, ANCOVA et Régression logistique (229,230)	La régression linéaire explore la relation entre une variable continue à expliquer et une ou plusieurs variables explicatives. Par l'intermédiaire d'un modèle mathématique, la régression linéaire évalue la force de l'association entre la variable à expliquer et chacune des variables explicatives (variables d'exposition et covariables). Les associations avec la variable d'exposition sont dites ajustées sur les covariables, c'est à dire en les maintenant à un niveau constant. L'analyse de covariance (ANCOVA) teste par un modèle linéaire généralisé, l'effet d'une ou plusieurs variables explicatives catégorielles sur une variable à expliquer continue. La régression logistique explore la relation entre une variable à expliquer binaire et une ou plusieurs variables explicatives catégorielles ou continues. La régression logistique utilise la fonction *Logit* pour transformer une probabilité en nombre réel entre -∞et +∞ et ainsi linéariser la relation entre la variable à expliquer et les variables explicatives.	Caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et cliniques ; statut tabagique	- Consommations des groupes alimentaires - Apports nutritionnels - Modèles alimentaires *a posteriori* - Score d'adhérence au régime Méditerranéen - Adhérence aux repères du PNNS 4[a] - Comparaison des apports aux valeurs de référence de l'EFSA[b]	1.1	**Quels sont les apports alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch ?** **Dans cette population, quelles sont les caractéristiques de ceux ayant un comportement alimentaire connu pour être un facteur de risque du cancer colorectal ?**
		Caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et cliniques ; modèles alimentaires *a posteriori*	- Score d'équivalence métabolique des tâches (MET) - Temps alloué à des activités physiques vigoureuses, modérés et légères - Adhérence du niveau d'activité physique aux lignes directrices de l'OMS[c] - Niveau de sédentarité - Comparaison des profils d'activité physique et de sédentarité entre eux	1.2	**Quels sont les modèles d'activité physique et les comportements sédentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch ?** **Dans cette population, quels sont les caractéristiques des individus accumulant des facteurs de risque nutritionnels ?**
		Consommations des groupes alimentaires Apports nutritionnels Modèle alimentaires *a posteriori*	- Diversité α - Entérotypes	2	**Y a-t-il une influence des apports alimentaires sur la diversité du microbiote intestinal et l'appartenance à un entérotype, chez des personnes atteintes du syndrome de lynch ?**

MaAsLin 2 (231)	L'analyse multivariée du microbiome avec modèles linéaires (MaAsLin, pour *Microbiome Multivariable Associations with Linear Models*) combine un ensemble d'étapes d'analyse pour modéliser des associations entre les données abondances relatives des OTUs d'une communauté microbienne et un ensemble de variables explicatives. MaAsLin repose sur des modèles linéaires généralisés et fournit des coefficients qui informent sur le sens et la force des associations. Des corrections pour les tests multiples sont appliqués.	Consommations des groupes alimentaires Apports nutritionnels Modèle alimentaires *a posteriori*	Abondance relative des OTUs	2	**Quelles sont les différences de composition du microbiote intestinal des personnes atteintes du syndrome de Lynch selon leurs apports alimentaires ?**
PERMANOVA (232)	L'analyse de variance multivariée permutationnelle (PERMANOVA) compare la variation entre deux ou plusieurs groupes à la variation au sein des groupes. La PERMANOVA repose sur le calcul de la diversité β entre les échantillons en utilisant une mesure de dissimilarité. Elle teste l'hypothèse nulle selon laquelle les variations des centroïdes des groupes (les moyennes des groupes dans un espace multivarié) ne diffèrent pas de la variation observée lors d'une redistribution aléatoire (permutation) des individus entre les groupes. La permutation sert de référence pour évaluer si les différences de distance observées entre les groupes sont statistiquement significatives ou simplement dues au hasard.	Consommations des groupes alimentaires Apports nutritionnels Modèle alimentaires *a posteriori*	Diversité bêta	2	**Les apports alimentaires des personnes atteintes du syndrome de lynch influencent-elles la structure de leur microbiote intestinal ?**

dbRDA (233)	L'analyse de redondance basée sur des distances (dbRDA, Distance-based ReDundancy Analysis) est une technique d'ordination contrainte (réduction des dimensions d'un ensemble de données en minimisant la quantité d'information perdues) utilisée pour visualiser les distances entre les individus. Brièvement, le calcul consiste à un ensemble d'analyse de régression linéaire, où les distances entre les genres bactériens sont régressées par rapport à une ou plusieurs variables explicatives. Le résultat est un ensemble de composantes principales pondérée sur les variables explicatives. Ainsi cette méthode nous renseigne de l'effet des variables explicatives sur la distance entre les genres bactériens, c'est-à-dire, la quantité de variation que ces variables expliquent et si cette variation est significative.	Consommations des groupes alimentaires Apports nutritionnels Modèle alimentaires *a posteriori*	Diversité bêta	2	**Quelle quantité de variabilité entre les genres bactériens est expliquée par les apports alimentaires d'individus atteints du syndrome de Lynch ?**

a : PPNS : Programme National Nutrition Santé 4, 2017
b : EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Authority's*)
c : OMS : Organisation mondiale de la Santé

.

RÉSULTATS

Partie 1 – Facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer colorectal dans le cadre du syndrome de Lynch

1. Description des consommations alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch

L'article publié est présenté ci-dessous, précédé d'un résumé.

Noémie Demaré, Chantal Julia, Alice Bellicha, Mourad Benallaoua, Amal Aït Omar, Nathalie Arnault, AAS-Lynch study group 2022, Robert Benamouzig[1]Benamouzig*, Mélanie Deschasaux-Tanguy[1]Tanguy*

* : co-derniers auteurs

Dietary behaviours of individuals with lynch syndrome at high risk of colorectal cancer: Results from the AAS-lynch study. 2023. Clinical Nutrition ESPEN. 2023:57:197-206.

1.1 Contexte et but de l'étude

Très peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque nutritionnels chez les personnes atteintes de syndrome de Lynch et aucune n'a décrit les apports alimentaires associés à ce syndrome. Afin d'identifier les potentielles stratégies nutritionnelles à mettre en œuvre dans le cadre de la prise en charge de ces individus, il est essentiel de documenter la qualité nutritionnelle de leur régime alimentaire.

Ainsi, les objectifs de cet article étaient (1) d'évaluer les apports alimentaires des personnes atteintes du syndrome de Lynch en les comparant avec ceux d'individus issus de la population générale et (2) d'analyser les caractéristiques des personnes atteintes du syndrome de Lynch qui adoptent des comportements alimentaires décrits comme facteurs de risque du cancer colorectal dans la population générale.

1.2 Population d'étude

Les analyses ont porté sur les individus atteints du syndrome de Lynch et inclus dans l'étude AAS-Lynch de novembre 2017 à juin 2022. Au total, 280 individus avaient un fréquentiel alimentaire disponible et exploitable au moment des analyses (octobre 2022). De cet échantillon, 276 individus atteints de syndrome de Lynch ont été appariés à 547 témoins issus de la cohorte NutriNet-Santé afin de comparer les apports alimentaires des deux populations. Ces informations sont illustrées dans la Figure 18 ci-dessous. L'essai clinique AAS-Lynch est décrit dans la partie

Matériel et Méthode : Partie 1.1, l'étude NutriNet-Santé dans la Partie 2.1 et la méthode d'appariement est disponible dans la Partie 2.3.

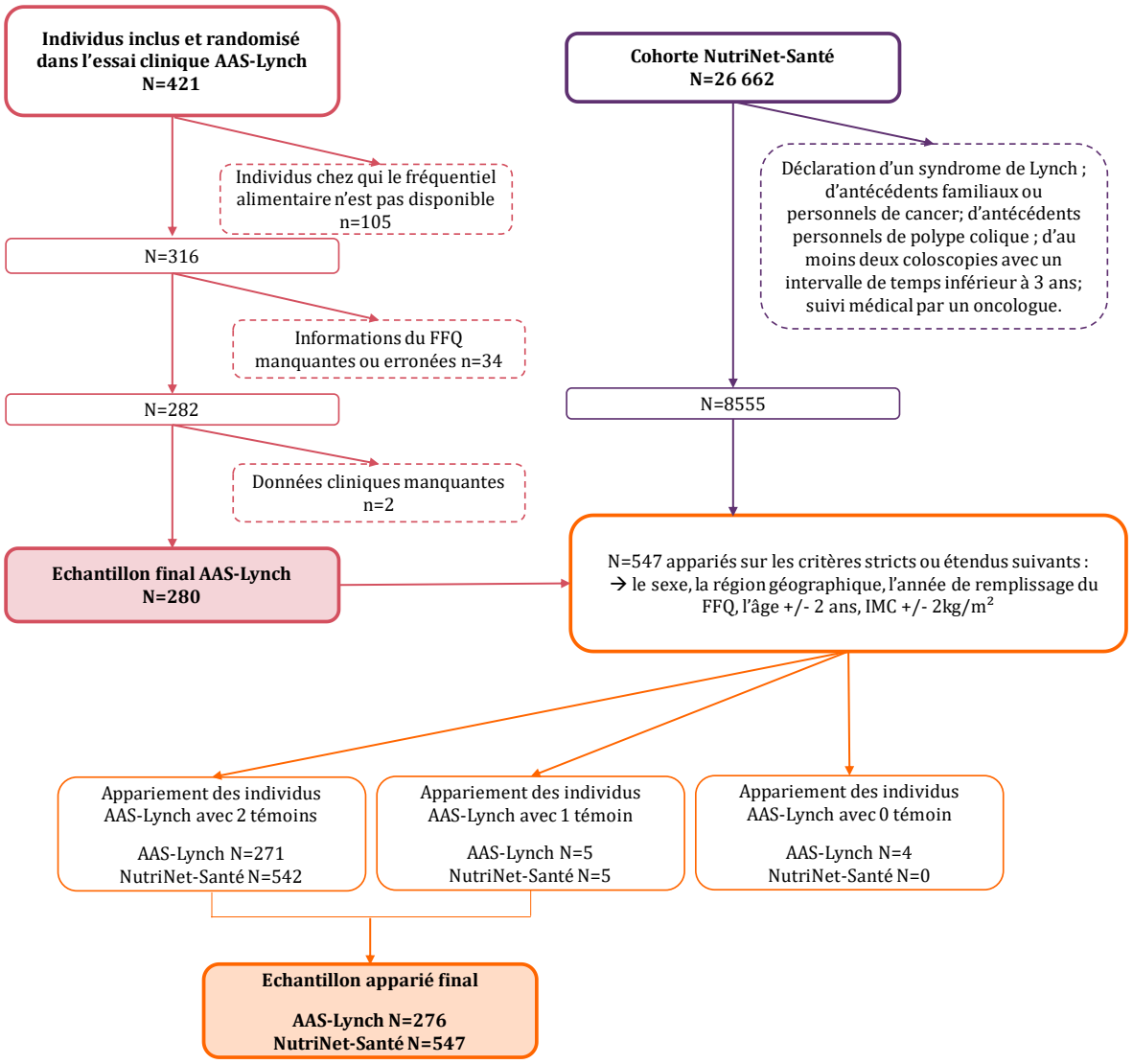


Figure 18: Sélection de la population d'étude de l'article 1

1.3 Méthodes

Les apports alimentaires des individus atteints de syndrome de Lynch ont été caractérisés en fonction de leurs consommations de 17 groupes alimentaires et de leur apport énergétique ainsi qu'en macro et micronutriments. La qualité nutritionnelle de leur régime a été évaluée en mesurant leur adhérence aux repères du PNNS 4, en comparant leurs apports en nutriments aux valeurs de référence de l'EFSA et en mesurant leur adhérence au régime méditerranéen à l'aide du score MEDI-LITE. De plus, la réduction des dimensions du jeu de variables alimentaires par ACP, nous a permis de caractériser les apports alimentaires des individus « AAS-Lynch » selon 2

régimes alimentaires : un régime « occidental » (viande rouge, charcuteries, volaille, féculent, biscuit, confiserie, boissons sucrées, boissons alcoolisées) et un régime « sain » (légumes, légumineuse, fruits, poisson, noix). Les méthodes de calcul correspondantes ont été décrites dans la partie Matériel et Méthode : Partie 1.4.1.4 et le détail des profils alimentaires est présenté Partie 1 : 1.7 Données supplémentaires.

L'ensemble de ces paramètres nutritionnels a été décrit en fonction des caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et cliniques des individus atteints de syndrome de Lynch. Chacune des associations a été ajustée sur les covariables catégorielles suivantes : âge (20-40, 40-54 et 55-73 ans), sexe (homme, femme), statut tabagique (non-fumeur, ancien fumeur, fumeur actuel), l'IMC (<25,0; 25,0-30,0 ; > 30,0 $kg.m^{-2}$), présence de précarité (oui, non), antécédent personnel de rémission de cancer (non, oui :cancer colorectal, oui : cancer extra-colique), antécédent d'adénome colorectal (oui, non) et de la covariable continue suivante : apport énergétique total (kcal/jour).

Les consommations alimentaires et l'adhérence aux repères du PNNS 4 des individus atteints de syndrome de Lynch ainsi que la description et la comparaison de leurs apports en nutriments aux valeurs de référence de l'EFSA ont ensuite été comparées aux individus appariés issus de l'étude NutriNet-Santé.

Les méthodes statistiques employées ont été décrites dans le Tableau 7. L'ensemble des analyses a été effectué à l'aide du logiciel SAS version 9.4.

1.4 Résultats principaux

Les apports alimentaires des individus atteints du syndrome de Lynch, comparés à ceux de témoins, révélaient une plus faible adhésion aux repères alimentaires du PNNS 4 pour les groupes alimentaires à privilégier tels que les fruits, les légumes et les légumineuses. A l'inverse, des consommations accrues de groupes alimentaires dont il est conseillé de réduire la consommation ont été mesurées chez les individus atteints de syndrome de Lynch. En effet, leurs apports alimentaires en viande rouge, en viandes transformées et charcuteries, en gâteaux et biscuits ainsi qu'en sucre et confiseries étaient supérieurs.

Chez les personnes atteintes de syndrome de Lynch, ces différences de consommations se sont traduites par une réduction du score d'adhérence au régime méditerranéen ainsi que par des écarts plus importants entre leurs apports nutritionnels et les valeurs de référence de l'EFSA. En effet, de plus faibles apports et de plus faibles niveaux d'adhérence étaient mesurés pour les fibres, les oméga 3, pour certaines vitamines incluant des antioxydants et certains minéraux (fer, potassium, magnésium, iode) ; et à l'inverse un apport en sel accru et supérieur aux valeurs de référence fixée par l'EFSA a été analysé.

Au sein des individus atteints de syndrome de Lynch, l'alimentation de certains sous-groupes s'articulait autour de choix alimentaires moins favorables à la santé. Par exemple, les hommes, les individus les plus jeunes et ceux en situation de précarité consommaient moins de fibres et étaient plus susceptibles de consommer un régime « occidental ». Les différences entre les groupes alimentaires étaient moins importantes selon le statut tabagique ou la présence d'antécédents de cancer ou d'adénomes coliques. Cependant, les personnes ayant un antécédent de cancer colorectal respectaient davantage les repères du PNNS 4 concernant les produits laitiers, tandis que celles ayant des antécédents d'adénomes colorectaux consommaient plus de légumes et moins de sucre et de confiseries. Aucune différence significative n'a été mesurée entre l'IMC et les apports alimentaires.

1.5 Conclusions pratiques

Cette étude a permis de mettre en évidence les apports nutritionnels moins favorables à la santé des personnes atteintes du syndrome de Lynch dont certains constituent des facteurs de risque de cancer colorectal sporadique en population générale. Par ailleurs, nos résultats suggèrent l'existence de groupes spécifiques adoptant des comportements alimentaires plus à risque, chez lesquels il serait d'autant plus pertinent de concentrer les efforts de prévention nutritionnelle.

1.6 Article

Clinical Nutrition ESPEN 57 (2023) 197–206

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition ESPEN

journal homepage: http://www.clinicalnutritionespen.com

Original article

Dietary behaviours of individuals with lynch syndrome at high risk of colorectal cancer: Results from the AAS-lynch study

Noémie Demaré [a, b, *], Chantal Julia [a, c], Alice Bellicha [a, d], Mourad Benallaoua [b], Amal Aït Omar [b], Nathalie Arnault [a], Robert Benamouzig [b, 1], Mélanie Deschasaux-Tanguy [a, d, 1], AAS-Lynch study group 2022

[a] Sorbonne Paris Nord University, INSERM U1153, INRAE U1125, CNAM, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center, University Paris Cité (CRESS), Bobigny, France
[b] Gastroenterology and Oncology Department, Avicenne Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Bobigny, France
[c] Public Health Department, Avicenne Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Bobigny, France
[d] Nutrition Physical Activity Cancer Research Network (NACRe Network), Jouy-en-Josas, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 February 2023
Accepted 16 June 2023

Keywords:
Lynch syndrome
Nutrition
Dietary pattern
Eating habits
Dietary recommendation
Cancer prevention
Colorectal cancer
Hereditary cancer
Risk reduction
Nutritional prevention

SUMMARY

Background & aims: Individuals with Lynch syndrome (LS) have a high lifetime risk of developing colorectal cancer (CRC) due to genetic alterations. Nutrition is one of the main modifiable risk factors for sporadic CRC, however this has not been established in LS patients. The present study aimed to give a detailed overview of dietary intakes in individuals with LS, and associated individual characteristics.
Methods: Dietary behaviours of individuals with LS from the AAS-Lynch clinical trial (2017–2022) were obtained using a food frequency questionnaire. Dietary intakes, food group consumption and overall diet quality (dietary patterns, adherence to the Mediterranean diet) were described according to socio-demographic, anthropometric and clinical characteristics, and compared to participants without LS from the NutriNet-Santé study (matched on sex, age, BMI and region).
Results: 280 individuals with LS were included in this analysis and matched with 547 controls. Compared to controls, LS patients consumed less fibre, legumes, fruit and vegetables and more red and processed meat (all $p < 0.01$). They also had a lower Mediterranean diet score ($p = 0.002$). Among LS patients, men, younger patients, or those with disadvantaged situation had a diet of poorer nutritional quality with lower adherence to a "Healthy" diet (all $p \leq 0.01$). LS Patients with prevalent CRC had a higher consumption of dairy products than recommended, while those with prevalent adenoma consumed more vegetables, and less sugar and sweets (all $p \leq 0.01$).
Conclusions: Although patients with LS were aware of their high lifetime risk of developing cancer, their diets were not optimal and included nutritional risk factors associated to CRC.
© 2023 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Lynch syndrome (LS) is an autosomal dominant genetic disorder associated with an increased lifetime risk of developing various digestive and extra-digestive cancers. LS results from germline mutation or deletion in mismatch repair (MMR) genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, and EPCAM) and is the most common hereditary colorectal cancer (CRC) syndrome, affecting 1 in 279 individuals in Western countries [1]. Several studies have estimated that individuals with LS have 11–79% cumulative risk to develop a CRC by age 70, depending on the type of gene alteration and sex [2–5]. In comparison, the risk of developing CRC for the general population aged 50–74 years has been estimated at 3.5% [6].

Nutrition is one of the main modifiable drivers of colorectal carcinogenesis with 22.4% [7] of CRC cases attributable to diet. According to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) 2018 report, strong convincing evidence showed that body fatness and high consumption of

* Corresponding author. Noémie Demaré, Gastroenterology and Oncology Department, Avicenne Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 125 rue de Stalingrad, 93000, Bobigny, France.
E-mail address: noemie.demare@aphp.fr (N. Demaré).
[1] Co-last authors.

https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.06.017
2405-4577/© 2023 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

alcohol and processed meat increases the risk of CRC while physical activity decreases CRC risk. In turn, there is probable evidence that adopting "Healthy" dietary habits and in particular increasing the intake of wholegrains, food containing dietary fibres, dairy products and calcium, while limiting red meat intake significantly lower this risk [8]. In line with this evidence, several studies observed a lower risk of CRC associated with a higher overall diet quality assessed through adherence to the Mediterranean diet [9], a "Healthy" dietary pattern [10] or to nutritional recommendations (e.g., the French Nutrition and Health Program, PNNS) [11]. Among individuals with LS, smoking [12–14], alcohol [15,16] body mass index (BMI) [13,17] or physical activity [18,19], i.e. modifiable factors influencing CRC risk in the general population, appear to be associated with CRC risk. Regarding diet, results on the impact of dietary habits and dietary pattern on CRC carcinogenesis in LS are heterogeneous [20–23]. However, there is considerable phenotypic variability in carriers of the same MMR mutation, as well as in disease progression and prognosis within a family with the same mutation, suggesting the influence of environmental factors, and potentially diet [24].

Changes in diet and lifestyle have been identified following a cancer diagnosis [25–27]. Because of their very high risk of developing CRC and the presence of a family history of cancer, patient with LS may engage in more favourable dietary behaviours but this has not been established yet [28]. A study by Burton and al. suggested rather the opposite, with 50% of individuals with LS that did not report worrying about their diet [29]. In order to improve the nutritional management of individuals with LS, it is essential to assess their dietary behaviours and to identify groups exposed to nutritional risk factors for CRC.

To our knowledge, no study in France has reported a detailed overview of the dietary habits of people with LS, including the overall quality of their diet and an assessment of their adherence to nutritional recommendations. The objective of our study was therefore to assess the dietary intake of people with LS and to analyse the characteristics of those adopting dietary behaviours known to be associated with a higher or lower risk of CRC in the general population.

2. Materials and methods

2.1. Study population

Individuals with LS evaluated in this study were volunteers included in the AAS-Lynch study "Effect of Chemoprevention by Low-dose Aspirin of New or Recurrent Colorectal Adenomas in Patients with Lynch Syndrome" which is a prospective, double-blind, randomized, controlled, multicentre clinical trial designed to assess the effect of daily low doses of aspirin (300 or 100 mg) during 4 years on the occurrence and/or recurrence of colorectal neoplasia in patients with LS. Trial recruitment started in 2017 and ended in June 2022. Individuals with LS aged 18–75 years with a characterized alteration of MMR genes or with a family history of LS according to modified Amsterdam criteria [30] and having undergone a colonoscopy within 180 days before inclusion were eligible. Exclusion criteria included total colectomy, adenomatous polyposis associated with known alteration of APC or MYH genes or patients with a diagnosis of cancer or receiving cancer treatment at the time of inclusion. In this study, we used dietary data collected as part of "AAS-Lynch Microbiote", an ancillary study to the AAS-Lynch trial. The AAS-Lynch Microbiote study was approved by the ethics committee of the investigating centre, Avicenne hospital (CLEA-2020-159). The study is registered with # NCT04791644 at ClinicalTrials.gov.

2.2. Data collection at inclusion

At inclusion, the patient's personal history (including genetic test results, characteristics of LS, previous colonoscopy results) and family history of cancer were collected from medical records. Colonoscopy was performed within 180 days before inclusion to assess and resect if needed any pre-existing lesions. Patients also completed self-administered questionnaires related to dietary intakes (see below) and socio-demographic and lifestyle characteristics (smoking status, alcohol consumption), including the EPICES (Evaluation of precariousness and health inequalities in health examination centres) questionnaire to detect and quantify precariousness based on socio-economic, behaviour and health indicators [31]. Anthropometric data (height and weight) were measured by trained staff under standardized conditions.

2.3. Dietary assessment

Dietary intakes were assessed at inclusion using the semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) SU.VI.MAX 2 [32]. This validated questionnaire, adapted to French eating habits, assesses usual dietary intakes over the past year. Patients documented their frequency of consumption for each of the 240 food and beverage items. For food categories which are usually not eaten in a predetermined serving size (cheese, pâté, fish, meat, butter used on bread, potatoes, cereal products, vegetables, nuts), they were asked to indicate their usual portion size using 3 photographs and 7 intermediate portion sizes. Completed questionnaires were reviewed by a dietician and completed in case of invalid dietary data (missing information and misfiling) by contacting the patients (details are available in Supplementary Methods). Average daily energy, alcohol, macro- and micronutrient intakes were estimated from the SU.VI.MAX food composition table by multiplying consumption frequency by serving size for each food and beverage [33].

2.4. Comparison with non-LS adults from the NutriNet-Santé study

The eating habits of individuals with LS were compared to eating habits of matched non-LS controls from the NutriNet-Santé cohort [34]. NutriNet-Santé is an observational web-based study launched in France in May 2009 with more than 173 000 registered volunteers with the aim to investigate the relationships between nutrition and health. At inclusion and then annually, participants complete questionnaires on their diet, physical activity, health status (reported health events are validated based on medical records), anthropometric and socio-demographic data. During follow-up, participants are regularly asked to answer additional questionnaires. In 2018, participants completed a FFQ including 264 food and beverage items [35]. This validated FFQ was based on the FFQ that has been used in the AAS-Lynch study, with the vast majority of items being identical between the two FFQs. NutriNet-Santé was approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research and by the National Commission on Informatic and Freedom. The cohort is registered with # NCT03335644 at ClinicalTrials.gov.

For each patient included in the AAS-Lynch study, two participants from the NutriNet-Santé study with complete dietary data from the FFQ and without LS or without any family or personal history of cancer, personal history of colonic polyp or oncologic follow up were selected as controls. NutriNet-Santé participants were matched to individuals with LS based on sex, geographical region of residence, age (± 2 years), BMI (± 2 kg/m^2) and the year of completion of the FFQ (± 2 years). Overall 39 out of 547 controls

were selected with less stringent matching criteria (Details are available in Supplementary Methods).

2.5. Statistical analyses

The eating habits of individuals with LS were described as food group consumption, energy, alcohol, macro- and micronutrient intakes, a posteriori dietary patterns and as adherence to the Mediterranean diet [36]. Macro and micronutrient intakes were compared to the European Food Safety Authority's (EFSA) sex and age-specific dietary reference values [37] (Supplementary Methods). In regard to food group consumption, adherence to the most recent French dietary guidelines (PNNS 4, 2017 [38]) (yes/no), which encompass cancer nutrition recommendations issued by the WCRF/AICR [8] adapted to French nutritional specificities, was assessed for 6 'promotion' recommendations related to fruits and vegetables, nuts, legumes, whole grain products, milk and dairy products, fish and seafood and 7 'moderation' recommendations related to alcohol, red meat, processed meat, added fat, sugary foods, sweet-tasting beverages, salt (Supplementary Methods) [38,39]. Adherence to the Mediterranean diet was assessed using the MEDI-LITE score [36], which attributes points to low, moderate and high consumption of 9 food components that are typical or not typical of the Mediterranean diet (Supplementary Methods). A posteriori dietary patterns were derived from a principal component analysis (PCA) on the daily consumption of food and beverages categorized into 20 main food groups. Two factors were retained based on the observation of the eigenvalues (measure of the amount of variance explained by each principal axis), the scree plot and interpretability. Orthogonal varimax rotation was used to maximise the independence of these 2 factors. Food groups with a loading coefficient $\geq$ |0.20| were considered as characterizing the factor and led to identify a "Healthy" pattern and a "Western" pattern (Supplementary Methods).

Comparison of food consumption, nutrient intakes and adhesion to dietary guidelines between individuals with LS and NutriNet-Santé participants was performed using Student t-tests, Wilcoxon test and Pearson's chi-squared test, as appropriate. Among patients with LS, differences in eating habits according to sociodemographic, anthropometric and clinical characteristics were assessed using analysis of covariance (ANCOVA, for continuous dependent variables), logistic regression (for dichotomous dependent variables) or multinomial logistic regression (for dependent variables with >2 categories) models including the following covariates: age (20–40, 40–54 and 55–73 years old), sex, smoking status (never smokers, former smokers, current smokers), energy intake (kcal/d, continuous), body mass index (<18.5, 18.5–24,9, 25.0–29.9 and > 29.9 kg m^{-2}), precarity (yes/no), personal history of cancer remission (no, yes: CRC, yes: extra-colic cancer) or colorectal adenoma (yes/no). No significant associations were found with the presence of a partial colectomy, severe anxiety, high blood pressure, a family history of cancer or the inclusion centre. Other comorbidities such as diabetes, metabolic syndrome, hyperthyroidism, peptic ulcer disease or hyperlipidemia were present in a very small number of patients and were not associated with the dietary variables.

For all covariates, $\leq$5% of their values were missing and were imputed to the mean and mode values for continuous and categorical variables respectively.

All tests were two-sided with $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS software (version 9.4; SAS Institute Inc.).

3. Results

Between November 2017 and May 2022, 316 individuals with LS completed the FFQ. Patients were excluded because of missing data and misfiling (n = 34) or missing clinical data (n = 2). A total of 280 patients were thus included in this analysis, with a mean age (SD) of 48.0 (11.6) years (range: 20–73 years), 51.4% of women and a mean (SD) BMI of 25.4 (4.6) kg/m^2. Active smoking was found in 14.6% of individuals and 13.9% were in a disadvantaged situation. More than half of patients had a history of colorectal adenoma (52.1%) and 39.6% had a history of cancer (Table 1). In all, 276 patients with LS were matched with 547 participants from the NutriNet-Santé study (details are available in Supplementary Methods and Supplementary Table 1).

Table 2 displays dietary intakes (food groups and nutrients) and adherence to the recommendations for individuals with LS and NutriNet-Santé participants.

Compared to NutriNet-Santé participants, patients with LS reported lower adherence to dietary recommendations, including lower intakes of fruit (−22%), vegetables (−22%) and legumes (−41%) and higher intakes of red meat (+30%), processed meat (+41%), dairy products (+5%), cake and biscuits (+60%) and sugar and confectionery (+43%). These differences in food group consumption were reflected in a lower Mediterranean diet adherence score (MEDI-LITE score) in individuals with LS (9.3 vs 9.9, $p = 0.002$). Looking at macro and micronutrient intakes, patients with LS consumed lower amounts of dietary fibres (−15%), α-Linolenic acid (ALA) (−50%), iron (−24%), vitamin E (−21%), vitamin C (−15%), vitamin B9 (−18%) and higher intake of sodium (+24%). Consistently, adherence to reference values for these nutrients was lower. No differences were found regarding consumption of nuts, fish, fried products and alcoholic drinks or the intakes of energy, alcohol, calcium. The results of the paired analyses were identical (data not shown).

Table 1
Description of characteristics of LS patients (AAS-Lynch study, n = 280).

	AAS-Lynch (n = 280)	
	n	%
Gender		
Male	136	48.6
Female	144	51.4
Age (years)		
[20–40]	76	27.1
[40–55]	118	42.1
[55–73]	86	30.7
Body Mass Index (kg/m^2)		
<25	142	50.7
[25–30]	99	35.4
>30	39	13.9
Smoking status		
Non-smoker	141	50.4
Former smoker	98	35.0
Smoker	41	14.6
Situation of precariousness		
No	241	86.1
Yes	39	13.9
History of colorectal adenoma		
No	134	47.9
Yes	146	52.1
History of cancer		
No	169	60.4
Colorectal cancer	57	20.4
Extra-colic cancer	54	19.3
History of partial colectomy		
No	256	91.4
Yes	24	8.6
History of severe anxiety		
No	262	93.6
Yes	18	6.4
History of high blood pressure		
No	253	90.0
Yes	27	10.0

Table 2
Comparison of food group intakes, MEDI-LITE score, nutrients intakes and adherence to reference values between patients with Lynch syndrome (AAS-Lynch study 2017–2022, n = 276) and controls (NutriNet-Santé 2009–2022, n = 547).

	AAS-Lynch	NutriNet-Santé	p*	AAS-Lynch	NutriNet-Santé	p**
	means (std)			Adherence with reference value/recommendation (%)		
Food group intakes						
Fruit (g/day)	211.3 (1723.0)	270.0 (235.9)	0.0001	51.8	68.6	<0.0001
Vegetable (g/day)	266.1 (185.0)	341.7 (215.8)	<0.0001			
Legume (g/day)	14.2 (19.8)	24.1 (39.6)	0.006	37.0	41.5	0.21
Unsalted nuts (g/day)	6.6 (9.9)	7.5 (13.9)	0.29	19.9	20.3	0.90
Bread, pasta, rice (g/day)	223.2 (112.1)	204.2 (165.1)	0.04	/	/	/
Potato (g/day)	25.2 (23.7)	18.3 (18.5)	<0.0001	/	/	/
Red Meat (g/day)	71.2 (55.6)	54.6 (53.6)	<0.0001	61.2	72.8	<0.001
Processed Meat (g/day)	43.9 (32.7)	31.0 (27.1)	<0.0001	21.7	44.8	<0.0001
Fish (g/day)	43.3 (39.5)	50.7 (52.6)	0.38	23.6	16.6	0.02
Oily fish (g/day)	18.7 (20.8)	27.2 (31.8)	<0.001	42.8	33.5	0.009
Dairy product (g/day)	309.5 (227.5)	295.8 (313.2)	0.04	26.8	20.5	0.04
Cake and biscuit (g/day)	57.9 (63.3)	36.5 (35.3)	<0.0001	85.1[b]	98.5[b]	<0.0001
Sugar and confectionery (g/day)[a]	56.5 (54.6)	39.5 (34.0)	<0.0001			
Fried product	14.5 (18.0)	13.8 (17.5)	0.11	/	/	/
Rich in ALA or olive oil	9.8 (9.2)	17.1 (15.2)	<0.0001	73.9	66.3	0.03
Sweet beverage (g/day)	183.5 (257.6)	124.4 (168.8)	0.001	80.7	82.3	0.44
Alcohol drink (g/day)	89.1 (106.2)	100.9 (163.0)	0.81	84.4	84.1	0.90
Salt	8.2 (3.1)	6.7 (3.3)	<0.0001	21.1	46.6	<0.0001
MEDI-LITE score[c]	9.3 (2.5)	9.9 (2.8)	0.002			
Nutrient intakes						
Total intake energy (kcal/day)	2181.2 (729.9)	2161.5 (925.6)	0.74	–	–	–
Proteins (g/day)	96.9 (34.9)	96.4 (46.1)	0.86	7.6	8.8	0.57
Carbohydrates (g/day)	219.6 (82.2)	203.0 (93.2)	0.009	25.7	15.2	<0.001
Fibres (g/day)	20.7 (8.3)	24.5 (12.2)	<0.0001	26.1	38.2	<0.001
Lipids (g/day)	95.9 (38.4)	100.2 (49.8)	0.17	24.6	15.5	0.002
Saturated Fatty Acids (g/day)	37.8 (17.0)	36.3 (19.8)	0.28	3.3	5.9	0.11
Linoleic acid (g/day)	11.5 (5.8)	13.9 (9)	<0.0001	32.6	18.7	<0.0001
α-Linolenic acid (g/day)	1.2 (0.7)	2.4 (2.0)	<0.0001	25.7	90.0	<0.0001
Eicosapentaenoic acid (g/day)	0.1 (0.1)	0.2 (0.2)	<0.0001	61.2	64.9	0.30
Docosahexaénoïque acid (g/day)	0.3 (0.2)	0.3 (0.3)	0.61			
Alcohol (g/day)	7.5 (9.4)	7.9 (10.9)	0.58	84.3	84.1	0.94
Sodium (mg/day)	3294.5 (1259.3)	2679.8 (1304.0)	<0.0001	9.1	29.3	<0.0001
Calcium (mg/day)	1182.0 (512.4)	1173.5 (599.5)	0.83	58.3	59.6	0.73
Iron (mg/day)	12.3 (4.1)	16.4 (7.2)	<0.0001	54.4	77.2	<0.0001
Potassium (mg/day)	3241.6 (1120.8)	3906.6 (1535.6)	<0.0001	33.7	57.6	<0.0001
Magnesium (mg/day)	344.2 (108.3)	519.3 (225.1)	<0.0001	51.5	84.1	<0.0001
Phosphorus (mg/day)	1454.2 (535.7)	1569.8 (717.0)	<0.01	99.6	98.7	0.21
Iodine (mg/day)	155.4 (56.1)	272.4 (427.5)	<0.0001	44.9	64.4	<0.0001
Retinol (μg/day)	681.0 (504.9)	559.7 (454.6)	<0.001	35.9	20.3	<0.001
Vitamin D (mg/day)	3.8 (2.9)	3.4 (2.5)	0.02	1.5	0.7	0.32
Vitamin E (mg/day)	12.5 (6.0)	16.0 (9.2)	<0.0001	48.6	64.0	<0.001
Vitamin C (mg/day)	126.2 (77.6)	148.2 (83.2)	<0.001	57.6	67.5	0.006
Vitamin B1 (mg/day)	1.4 (0.5)	1.5 (0.7)	0.001	100	100	1,00
Vitamin B2 (mg/day)	1.9 (0.7)	2.4 (1.2)	<0.0001	61.2	78.8	<0.0001
Vitamin B3 (mg/day)	19.7 (6.9)	26.4 (12.2)	<0.0001	100	100	1,00
Vitamin B5 (mg/day)	6.6 (3.9)	6.8 (2.9)	0.48	62.7	76.1	<0.001
Vitamin B6 (mg/day)	1.9 (0.7)	2.2 (1.0)	<0.001	60.0	70.9	0.001
Vitamin B9 (μg/day)	352.5 (151.1)	430.8 (199.5)	<0.0001	55.1	73.5	<0.0001
Vitamin B12 (μg/day)	6.8 (4.5)	6.7 (4.4)	0.71	81.2	71.8	0.004

*: p-values derived from a Student t-tests or Wilcoxon test.
**: p-values derived from a Pearson's chi-squared test.
[a]: Sugar and confectionery: sugar, honey, jam, spread, chocolate, candy, dessert cream and ice cream.
[b]: Recommendation for sweet products: sugar, honey, jam, spread, chocolate, candy, dessert cream, ice cream, cake and biscuit.
[c]: MEDI-LITE score ranges from 0 to 18.
-: Adherence to the EFSA reference value was not assessed for energy intake as physical activity levels were not available.
/: There are no recommendations for these dietary intakes.

Focusing on patients with LS, we found in men higher intakes in energy, alcohol, cereal products (bread, pasta, rice, potato) and fried products and in women higher intakes of fibre, lipids (MUFA, PULA, ALA and LA) vitamin C, E and their food sources, namely fruit and vegetables and nuts (Table 3 and Table 4). Hence, women were also more likely to meet the recommendations for fruit, vegetables, nuts, alcohol, ALA, vitamin C and E (Supplementary Tables 2 and 3). If we look at the overall quality of the diet, men were more likely to consume a "Western" diet (Table 4). Older age was associated with higher intakes in vegetables, fibres and lower intakes in processed meat and fried products (Table 3 and Table 4). Their diet scored higher on the MEDI-LITE scale and showed a lower adherence to the "Western" dietary pattern (Table 4). Former smokers and active smokers had higher intake of coffee and were less likely to follow the alcoholic beverage recommendation (Table 4 and Supplementary Table 2). Patients with LS in a disadvantaged situation had higher intakes of protein of animal origin, processed meat and fried products, lower intakes of vegetable protein and fibre (Table 3 and Table 4) and adhered less to the reference values for the ratio olive oil/ALA-rich oil and ALA (Supplementary Tables 2

Table 3
Nutrients intakes of patients with Lynch syndrome according to individual characteristics, AAS-Lynch study 2017–2022 (n = 280).

	Sex			Age (years)				BMI (kg/m²)				Smoking status				Situation of precariousness			History cancer				History colorectal adenoma		
Nutrients Intakes	Men	Women	p*	[20–40 [	[40–55 [	[55–73 [	p*	<25	[25 –30]	>30	p*	Non-smoker	Former smoker	Smoker	p*	No	Yes	p*	No	CRC	Extra-colic cancer	p*	No	Yes	p*
Total intake energy (kcal/day)	2436	2139	0.002	2344	2293	2225	0.63	2278	2198	2387	0.43	2189	2358	2316	0.22	2305	2271	0.80	2222	2205	2436	0.16	2309	2266	0.65
Proteins (g/day)	99.9	99.9	0.99	100.3	100.0	99.3	0.93	97.1	100.7	101.8	0.17	100.2	101.1	98.2	0.68	97.8	101.9	0.17	99.9	97.7	102.0	0.43	99.0	100.7	0.44
Animal proteins (g/day)	74.7	74.6	0.98	75.2	74.9	73.8	0.90	72.3	76.0	75.6	0.31	75.0	75.9	72.9	0.72	71.0	78.2	0.03	74.2	71.9	77.9	0.26	74.2	75.1	0.69
Vegetable proteins (g/day)	25.2	25.3	0.96	25.1	25.1	25.4	0.94	24.8	24.7	26.2	0.44	25.2	25.2	25.3	1.00	26.8	23.7	0.01	25.7	25.8	24.1	0.25	24.9	25.6	0.37
Carbohydrates (g/day)	217.9	209.8	0.16	212.3	212.8	216.4	0.82	214.2	209.9	217.4	0.65	215.3	207.7	218.6	0.33	221.0	206.7	0.07	221.0	216.0	204.5	0.07	216.2	211.5	0.40
Simple carbohydrates (g/day)	97.4	102.5	0.26	95.7	99.7	104.5	0.33	103.4	102.2	94.4	0.41	103.1	96.0	100.9	0.34	105.1	94.9	0.11	103.5	99.2	97.3	0.48	102.5	97.5	0.27
Fibres (g/day)	18.2	20.0	0.02	17.5	19.0	20.9	0.01	19.3	18.9	19.1	0.90	19.7	19.6	18.1	0.37	20.6	17.7	0.01	19.5	19.7	18.2	0.42	18.5	19.7	0.14
Lipids (g/day)	95.0	101.7	0.001	99.2	99.1	96.8	0.55	99.7	99.8	95.6	0.35	98.6	100.1	96.3	0.45	96.0	100.7	0.10	95.4	97.5	102.2	0.02	97.8	98.9	0.61
SFA (g/day)	38.5	39.7	0.29	39.2	39.5	38.5	0.72	39.9	39.3	38.0	0.47	39.0	39.7	38.6	0.75	37.9	40.2	0.12	37.6	38.4	41.2	0.03	38.4	39.8	0.19
MUFA (g/day)	36.5	39.9	>0.001	38.8	38.6	37.3	0.36	38.7	38.8	37.2	0.52	38.3	39.2	37.2	0.38	37.6	38.9	0.35	37.2	37.9	39.6	0.13	38.4	38.1	0.72
PULA (g/day)	13.5	15.5	0.001	14.7	14.4	14.5	0.90	14.4	15.2	13.9	0.33	14.7	14.6	14.2	0.80	14.0	15.1	0.18	14.1	14.6	14.9	0.52	14.5	14.5	0.93
Linoleic acid (g/day)	11.2	12.9	0.003	12.4	11.9	11.9	0.66	12.0	12.6	11.5	0.37	12.2	12.0	11.9	0.89	11.4	12.7	0.07	11.7	12.0	12.4	0.59	12.0	12.1	0.89
α-Linolenic acid (g/day)	1.0	1.2	>0.001	1.0	1.0	1.2	0.05	1.1	1.2	1.0	0.24	1.1	1.2	1.0	0.25	1.2	1.0	0.09	1.0	1.1	1.2	0.06	1.1	1.1	0.86
Eicosapentaenoic acid (g/day)	0.1	0.1	0.74	0.1	0.1	0.2	0.24	0.1	0.1	0.2	0.75	0.1	0.2	0.1	0.50	0.2	0.1	0.14	0.1	0.1	0.1	0.79	0.1	0.1	0.35
Docosahexaénoïque acid (g/day)	0.2	0.2	0.54	0.2	0.2	0.3	0.29	0.2	0.2	0.3	0.78	0.2	0.3	0.2	0.51	0.3	0.2	0.14	0.2	0.2	0.2	0.75	0.3	0.2	0.40
Cholesterol (mg/day)	411.4	407.9	0.76	420.4	408.7	400.0	0.39	412.4	412.5	404.2	0.88	403.1	409.8	416.2	0.69	399.0	420.3	0.18	393.1	438.0	397.9	0.01	418.3	401.1	0.13
Alcohol (g/day)	10.2	6.2	>0.001	7.7	7.8	9.1	0.55	7.8	8.1	8.6	0.89	6.9	8.7	9.0	0.21	8.3	8.1	0.92	7.9	9.3	7.3	0.48	8.0	8.4	0.68
Sodium (mg/day)	3302	3305	0.98	3276	3316	3318	0.94	3310	3197	3403	0.37	3302	3457	3151	0.13	3334	3273	0.67	3269	3303	3339	0.86	3216	3391	0.09
Calcium (mg/day)	1146	1194	0.30	1107	1159	1243	0.08	1173	1168	1168	0.99	1194	1201	1114	0.44	1173	1166	0.92	1170	1081	1259	0.05	1134	1206	0.12
Iron (mg/day)	12	12	0.44	12	12	12	0.24	12	12	12	0.38	12	12	12	0.74	12	12	0.15	12	13	12	0.15	12	12	0.84
Potassium (mg/day)	3014	3208	0.02	2972	3082	3280	0.01	3129	3111	3094	0.95	3195	3178	2961	0.13	3202	3021	0.12	3172	3090	3072	0.53	3056	3167	0.17
Magnesium (mg/day)	330	335	0.45	322	327	349	0.01	331	331	335	0.91	338	344	316	0.06	346	319	0.02	335	334	329	0.86	328	337	0.21
Retinol (µg/day)	674	684	0.85	588	726	725	0.08	750	727	561	0.06	666	741	632	0.30	621	738	0.12	668	622	748	0.30	657	701	0.41
Vitamin E (mg/day)	11	14	>0.001	12	12	13	0.49	12	13	12	0.32	13	12	12	0.66	12	12	0.86	12	12	12	0.95	12	12	0.97
Vitamin C (mg/day)	101	130	0.001	110	112	125	0.31	116	120	112	0.82	124	113	110	0.38	124	107	0.16	118	117	112	0.85	117	114	0.75
Vitamin B1 (mg/day)	1.3	1.3	0.18	1.3	1.4	1.3	0.57	1.3	1.3	1.4	0.08	1.4	1.4	1.2	0.04	1.4	1.3	0.29	1.4	1.3	1.3	0.54	1.3	1.3	0.48
Vitamin B6 (mg/day)	1.9	1.9	0.47	1.8	1.9	1.9	0.42	1.8	1.9	1.9	0.52	1.9	1.9	1.8	0.30	1.9	1.9	0.43	1.9	1.9	1.9	0.93	1.9	1.9	0.35
Vitamin B9 (µg/day)	317	361	0.001	315	337	366	0.02	341	345	332	0.83	349	347	322	0.36	349	330	0.30	337	342	340	0.95	327	351	0.07
Vitamin B12 (µg/day)	7	7	0.94	6	7	7	0.19	7	7	7	0.79	7	7	7	0.49	7	7	0.59	7	7	7	0.80	7	7	0.96

Abbreviation: BMI: Body Mass Index.
* Adjusted means and p-values derived from an ANCOVA model adjusted for sex, age, BMI, smoking status, situation of precariousness, history of cancer and history of colorectal adenomas.

Table 4
Food group intakes of patients with Lynch syndrome according to individual characteristics, AAS-Lynch study 2017–2022 (n = 280).

Food Group Intakes	Sex			Age (years)				BMI (kg/m²)				Smoking status				Situation of precariousness			History cancer				History colorectal adenoma		
	Men	Women	p*	[20 −40 [	[40 −55 [	[55 −73 [	p*	<25	[25 −30]	>30	p*	Non-smoker	Former smoker	Smoker	p*	No	Yes	p*	No	CRC	Extra-colic cancer	p*	No	Yes	p*
Fruit (g/day)	154.3	208.6	0.01	134.1	186.8	223.4	0.005	192.0	191.6	160.6	0.57	193.3	190.6	160.3	0.53	198.8	164.0	0.23	184.0	191.5	168.7	0.76	174.4	188.4	0.49
Vegetable (g/day)	211.7	275.7	0.003	209.4	232.3	289.2	0.01	252.4	233.2	245.4	0.69	257.4	256.1	217.6	0.41	263.0	224.4	0.19	239.7	246.1	245.2	0.96	217.7	269.6	0.01
Legume (g/day)	11.1	15.3	0.09	13.4	13.4	12.7	0.97	13.3	14.5	11.7	0.76	13.1	14.5	12.0	0.77	14.3	12.1	0.53	12.4	11.6	15.5	0.55	11.5	14.9	0.18
Nuts (g/day)	4.5	7.4	0.02	5.5	6.4	6.0	0.84	5.5	6.7	5.6	0.67	6.1	6.5	5.2	0.82	7.2	4.6	0.15	5.1	5.5	7.2	0.41	5.8	6.1	0.76
Bread, pasta, rice (g/day)	20.4	16.3	<0.001	24.4	17.4	13.2	0.46	18.2	17.3	19.6	0.06	16.0	16.5	22.6	0.92	14.5	22.2	0.71	20.7	15.9	18.5	0.03	16.4	20.3	0.87
Potato (g/day)	29.2	22.1	0.01	22.7	24.3	29.9	0.09	23.6	22.2	31.1	0.10	23.8	27.1	26.0	0.50	28.5	22.8	0.13	24.9	27.1	24.9	0.80	25.3	26.0	0.78
Red meat (g/day)	80.8	71.9	0.16	76.7	78.8	73.4	0.76	71.7	78.9	78.3	0.52	78.2	76.3	74.4	0.91	69.3	83.3	0.11	76.7	74.6	77.6	0.95	75.5	77.1	0.80
Processed Meat (g/day)	49.5	47.9	0.66	50.2	54.0	41.9	0.02	46.7	44.6	54.8	0.22	49.0	55.0	42.2	0.07	41.3	56.1	0.01	48.7	46.2	51.2	0.69	48.4	49.0	0.87
Fish (g/day)	37.5	42.3	0.48	32.5	37.6	49.6	0.13	38.7	36.5	44.4	0.76	39.2	44.9	35.6	0.61	46.0	33.8	0.20	44.0	40.0	35.8	0.61	41.2	38.6	0.71
Dairy product (g/day)	285.1	306.1	0.43	275.6	294.0	317.4	0.47	306.8	294.0	286.1	0.83	318.8	302.2	265.9	0.38	282.0	309.3	0.46	322.1	247.4	317.5	0.07	288.8	302.5	0.60
Cake and biscuit (g/day)	56.6	56.4	0.98	59.7	59.5	50.4	0.48	59.3	55.8	54.5	0.85	52.2	45.6	71.7	0.06	64.4	48.6	0.11	53.7	62.1	53.7	0.62	59.9	53.1	0.33
Sugar and confectionery (g/day)[a]	50.4	42.9	0.23	42.6	49.8	47.5	0.64	49.2	53.9	36.9	0.22	48.6	51.4	40.0	0.49	52.4	40.9	0.18	49.8	52.4	37.7	0.23	54.9	38.4	0.01
Fried product (g/day)	249.8	205.9	0.04	238.3	221.7	223.4	<0.001	217.6	212.1	253.8	0.75	229.0	224.4	230.1	0.07	224.8	230.8	0.01	244.1	232.8	206.6	0.14	228.7	226.9	0.05
Sweetened soft (g/day)	173.7	217.1	0.15	241.5	185.0	159.7	0.11	161.5	208.3	216.3	0.24	193.8	144.9	247.4	0.07	212.1	178.7	0.43	199.8	188.4	198.0	0.95	219.7	171.1	0.11
Alcohol drinks (g/day)	120.0	69.4	<0.001	92.5	85.7	105.8	0.41	89.7	92.4	102.0	0.82	78.1	108.6	97.5	0.08	102.3	87.1	0.41	87.3	111.4	85.5	0.29	90.5	98.9	0.51
Coffee (ml/day)	192.9	166.8	0.17	166.5	176.2	196.9	0.44	193.4	171.4	174.8	0.51	144.5	195.9	199.2	0.02	206.4	153.3	0.05	185.7	190.4	163.4	0.58	158.8	200.9	0.03
Tea (ml/day)	59.4	237.4	0.002	75.4	196.7	172.9	0.19	228.4	181.6	35.1	0.06	170.0	158.4	116.6	0.80	205.6	91.0	0.14	118.3	179.2	147.4	0.66	189.7	106.9	0.13
MEDI-LITE score	8.92	9.35	0.16	8.82	8.89	9.69	0.04	9.29	9.11	9.01	0.75	9.02	9.01	9.37	0.70	9.13	9.47	8.81	0.37	8.99	9.28	0.34	9.51	8.76	0.08
Dietary Patterns																									
"Western" diet[b]	0.25	0.07	0.02	0.37	0.10	−0.001	<0.001	0.05	0.15	0.27	0.10	0.08	0.15	0.24	0.30	0.06	0.25	0.06	0.16	0.22	0.10	0.57	0.20	0.12	0.24
"Healthy" diet[c]	−0.36	−0.01	0.001	−0.39	−0.21	0.06	0.01	−0.12	−0.20	−0.23	0.71	−0.15	−0.11	−0.29	0.57	0.00	−0.36	0.02	−0.20	−0.11	−0.24	0.74	−0.24	−0.13	0.33

Abbreviation: BMI: Body Mass Index.
* Adjusted means and p-values derived from an ANCOVA model adjusted for sex, age, BMI, smoking status, situation of precariousness, history of cancer and history of colorectal adenomas.
[a] Sugar and confectionery: sugar, honey, jam, spread, chocolate, candy, dessert cream and ice cream.
[b] "Western" pattern: loading coefficient ≥ |0.20| with red meat, poultry, processed meat, egg, potato, starch without potato, fried products, fats and sauces, cake and biscuits, sugar and confectionery, sweetened and alcohol drinks.
[c] "Healthy" pattern: loading coefficient ≥ |0.20| with vegetables, fruits, legumes, egg, fish and seafood, dairy products, breakfast cereals, nuts, fats and sauces and hot drinks.

and 3) and to a "Healthy" dietary pattern (Table 4). Patients with a history of extra-colonic cancer consumed more lipids and SFAs, those with a history of CRC consumed more cholesterol (Table 3) and had a higher adherence to the recommendation for dairy products (Supplementary Table 3). Patients with a history of colorectal adenomas had higher intakes of vegetables and lower intakes of sugar and confectionery (Table 4). We did not find any significant difference in food consumption, compliance with recommendations or overall diet quality according to BMI.

4. Discussion

In this study, we provided an extensive overview of dietary behaviours, including food group consumption, nutrient intakes and diet quality, of patients with LS from the AAS-Lynch clinical trial. Our analysis of the dietary habits of these LS patients compared to a non-LS population from the NutriNet-Santé study showed a less favourable nutritional profile, which is associated in the general population with a higher risk of CRC. Furthermore, in our LS population, we distinguished specific groups with potentially risky behaviours with regard to dietary risk factors for CRC.

To the best of our knowledge, this is the first French study to extensively characterize the dietary behaviour of patients with LS, including a comparison with a matched sample from the general non-LS population. The diet of individuals with LS was overall of poorer nutritional quality. Indeed, they consumed less fruit, vegetables, legumes, nuts, and oily fish but more red and processed meat as well as sweet beverage, cake and biscuit, sugar and confectionery. Hence, they also deviated from the characteristics of the Mediterranean diet. At the nutrient level, this was reflected by lower intakes of and adherence to the reference values for dietary fibre, ALA, vitamins including antioxidant vitamins [40] (vitamin C, E, B2, B6 and B9) and minerals (iron, potassium, magnesium, iodine) and a higher sodium intake. Yet, according to the WCRF/AICR, foods containing dietary fibre are likely to be protective against CRC, while the consumption of red and processed meat constitute an established risk factor for CRC [8]. Hence, in this study individuals with LS seemed to adopt more at-risk eating habits as regards CRC, but also more generally to have a more unbalanced diet, with potential consequences for their overall health [41]. Similar results were observed in a study by Vrieling et al. which provided an overview of the adherence to the WCRF recommendations for cancer prevention of 114 Dutch individuals with LS [42]. Overall, individuals with LS had very low adherence to the WCRF recommendations for fruit and vegetables (4.4% vs. 51.8% in our study reaching $\geq$5 portions/day) and fibre (6.2% reaching a threshold of $\geq$17 g/day vs 26.1% in our study reaching a threshold of $\geq$25 g/day) [42]. In addition, 40% of patients reached the threshold of <500 g/week red/processed meat of which processed meat <3 g/day in comparison with our study where 61.2% and 21.7% of patients reached the threshold of <500 g/week for red meat and <150 g/week for processed meat, respectively [42]. Likewise, a similar adherence of 36% for the red-and-processed meat WCRF recommendation was observed in another recent study including 211 Dutch patients with LS [43].

Our study compared LS patients to participants in the NutriNet-Santé cohort as non-LS controls. However, it should be noted that participants in the NutriNet-Santé study were volunteers, with a higher level of education and healthier eating behaviours compared to the general population [44,45]. Hence, this could increase the differences in consumption observed between LS and NutriNet-Santé individuals. Indeed, when comparing our results with the results of the French nationally representative INCA3 survey (n = 2121) and Esteban study (n = 1627), we observed that patients with LS were more in line with the recommendations for fruit and vegetables and legumes and consumed slightly more dietary fibres [46,47]. However, similar to the comparison with NutriNet-Santé participants, patients with LS were more likely to follow the recommendations for the consumption of dairy products and less likely for the recommendations regarding red or processed meats compared to the general population. Yet, these comparisons are not straightforward due to differences in the tools used to assess dietary intakes (FFQ in our study vs. 24-hour recalls in INCA 3 and Esteban study, which tend to over- and underestimate dietary intakes, respectively [48]), but also differences in the characteristics of the populations (e.g., age, sex, weight status). In contrast, AAS-Lynch and NutriNet-Santé studies used very similar tools to assess dietary intakes and participants were matched to ensure better comparability of the results.

Our study also allowed to identify groups of LS patients with more risky eating behaviours. Indeed, our results showed that men with LS had overall dietary habits more at risk for CRC compared to women. They consumed almost twice as many alcohol and tended to consume a more "Western-like" dietary pattern whose constituents include CRC risk factors (alcohol, red meat and processed meat). Conversely, they were less likely to adhere to a "Healthy" diet that included CRC protective factors (fibre-rich foods and dairy products). These results were similar to those observed in INCA3 survey for the general French population where a higher consumption of alcoholic beverages, meat and processed meat was observed in men while women consumed more yoghurt, cottage cheese, and had higher intakes of fibre, calcium, vitamin C and B9 [47]. Younger patients with LS tended to have a less balanced diet, with the consumption of food groups positively associated with CRC risk. This trend was also seen in the general population from INCA3 and Esteban studies where the level of consumption and adherence to the fruit and vegetable recommendation was higher in older subjects [46]. However, unlike the general population where adults aged 65–79 years are more likely to consume alcoholic beverages compared to those aged 18–44 years, we did not observe a significant difference in individuals with LS in terms of consumption or compliance with alcohol recommendations according to age [47]. In addition, individuals with LS in disadvantaged situation were less likely to adhere to a "Healthy" dietary pattern, and their intake in vegetables, fibre and magnesium was lower. Conversely, their diet contained higher levels of protein of animal origin, processed meat and fried products. Knowing that a high level of precariousness was present among the most disadvantaged social categories and was associated with a lower level of education and instability in employment, our results are consistent with those observed in the French and European populations [47,49,50]. Indeed, a low level of education was associated with a lower intake of fibre, magnesium, vitamin C [49] as well as a lower consumption of fruit, vegetables or dairy products [47,50] and higher protein intake and meat consumption [47,49]. People with a low income level also had a lower intake of magnesium, potassium and vitamin C [49]. As observed in the general population, smokers and ex-smokers in LS patients accumulated risk factors for CRC by being less likely to follow the recommendations on alcohol. This correlation between smoking and alcohol consumption has been established in the literature [51] and both factors are associated with the risk of CRC in the general population but also in patients with LS [14,15,52]. In turn, patients with LS with a history of colorectal neoplasia (cancer or adenoma) tended to consume a more balanced diet in terms of nutritional factors associated with CRC, with more vegetables and higher calcium intake and dairy product consumption. Similar results were shown in CRC survivors (n = 116) where 33% reported changes in their dietary habits aimed at coping or reducing the risk of CRC [53]. In the study of Bours et al., 36% of CRC survivors (n = 1458) reported having made

"Healthy" dietary changes, among which many were CRC risk factors [54]. Contradictory results were found in patients with LS from a Dutch cohort (n = 324) where no significant association was found between the diagnosis of colorectal neoplasia and changes in dietary habits [28]. Similarly, in the study by Hoedjes et al. in 211 Dutch patients with LS, no significant association was found between adherence to WCRF recommendations and having a personal history of cancer [43]. These few differences between patients with and without a history of colorectal neoplasia in our study may be explained by the long average time between the diagnosis of the last cancer and the assessment of dietary habits. In addition, the diagnosis of LS and/or having a first-degree relative with cancer could also lead to a change in dietary behaviour and thus blur the differences in behaviour related to personal cancer history [55].

Our data indicate that the dietary intakes of patients with LS were not optimal and could therefore benefit from dedicated measure. When interviewed at a conference on LS, individuals with LS and their relatives reported their educational needs and topics of particular interest [56]. Seventy-one percent indicated a need for education in the area of nutrition and its impact on the disease, as well as monitoring and prevention options [56]. Oncogenetic consultations at the time of providing LS testing results may provide a good opportunity to discuss with the patients about preventive measures and nutritional risk and protective factors related to CRC. Although no standardised prevention methods are performed during oncogenetic follow-up, several studies showed that it was possible to promote healthier nutritional behaviours during genetic testing consultations [56]. In addition, nutritional interventions during consultations seem to be the most promising in encouraging behaviour change [57]. More specifically in LS, the provision of awareness materials around the WCRF cancer prevention guidelines has improved patient knowledge, yet with no difference in their adherence to the recommendations [42].

This study had several strengths. First, the patients were confirmed carriers of MMR mutations from 37 centres across France reflecting a diversity of profiles. Secondly, dietary intakes of patients with LS were compared to volunteers from the NutriNet-Santé study of similar gender, age, BMI and geographical region of residence and using similar dietary assessment tools. Third, dietary data were obtained from a FFQ representative of French consumption habits and validated in the French population, which made it possible to consider the whole diet through daily consumption of foods, nutrient intakes as well as overall dietary patterns. Fourth, clinical and anthropometric data were obtained from medical records or measured by trained staff and were therefore not subject to recall or reporting bias.

However, some limitations should be acknowledged. Although this is the largest study in France on the dietary intakes of patients with LS, our sample size was still limited, which may have hampered our ability to detect associations. In addition, as described above, the higher level of education and healthier eating behaviour of participants in the NutriNet-Santé study [44,45] could increase the differences in consumption observed between LS and NutriNet-Santé individuals. In addition, our FFQ did not assess intakes of wholegrain foods, ultra-processed foods or the absolute value of antioxidant intakes. Still, our analyses included the intake of some antioxidant vitamins, antioxidant-rich food sources as well as adherence to the Mediterranean diet, whose adherence is associated with a higher level of antioxidant intakes [58]. The level of nutritional education of the participants was not measured through the questionnaire, however the inclusion centre was considered in our analyses and allowed to verify the absence of a "centre" effect (with corresponding care protocols) on dietary consumption. The level of physical activity as well as the socio-economic status (beyond precariousness) were not available at the time of the analysis and thus could not be included in our analyses. Finally, no significant association were found between nutritional intakes and comorbidity. Nutritional intakes could be impacted by other non-cancer comorbidities. In our sample, only a few LS patients had comorbidities such as diabetes, metabolic syndrome, hyperthyroidism, peptic ulcer or hyperlipidemia. Hence these either could not been considered as independent factors in our analyses or were not associated with dietary behaviours. However, we did include BMI categories in our analyses and found no significant difference.

In conclusion, our study provided extensive data on the dietary behaviour of patients with LS. Our data indicate that, although patients with LS were aware of their high lifetime risk of developing cancer, their diets were not optimal and thus could be improved. Our study also showed that among patients with LS, being a man, younger or in a disadvantaged situation was associated with lower diet quality, which is a well-recognized risk factor for CRC. These results may therefore help improve patient stratification and may have important clinical implications. Further steps will be to measure the association between dietary habits and colorectal carcinogenesis in these patients with LS, which will help to identify potential levers to better define nutrition-based prevention strategies in this high-risk population. Finally, a gap analysis conducted in patients with LS and their caregivers could be an interesting approach in order to identify the various gaps in current nutritional prevention strategies and thus have a substantial impact on colorectal cancer management and prevention [59].

Contributor's statement

ND: Formal analysis, Methodology, Writing - original draft, Writing - review & editing.
CJ: Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing.
AB: Writing - review & editing.
MB: Conceptualization, Funding acquisition, Methodology.
AAO: Conceptualization, Funding acquisition, Methodology.
NA: Formal analysis.
RB: Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Supervision, Project administration, Writing - review & editing.
MDT: Supervision, Project administration, Writing - review & editing.
ALG: Data curation, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Validation.

Funding

AAS-Lynch Microbiote was funded by a grant from Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Another grant was obtained from Institut National du Cancer (INCa) under the number (PRT-K19-058. The founding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analysis, or interpretation of data; and in the writing of the manuscript.

Data sharing

Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available upon request pending approval.

Ethics approval and consent to participate

Written informed consent to participate will be obtained from all study participants.

Declaration of competing interests:

The authors declare no conflict of interest. The founding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analysis, or interpretation of data; and in the writing of the manuscript.

Acknowledgments

This study has been conducted using the AAS-Lynch study resource, the authors would like to thank all AAS-Lynch patients their cooperation to the study. We acknowledge the gastroenterologist and health staff for their collaboration and contribution in the study.

The following persons are AAS-Lynch Study Group 2022:

Robert Benamouzig, Florence Mary, Amal Aït Omar, Mourad Benallaoua, Noémie Demare, Sabine Helfen, Géraldine Perkins, Pierre Laurent-Puig, Jean-Christophe Saurin, Naouele Raby, Laurence Venat-Bouvet, Corinne Penaud, Delphine Bonnet, Virginie Sicart, Chloé Pomes, Thierry Lecomte, Claire Jollivet, Morgane Caulet, Stanislas Chaussade, Marion Dhooge, Fanny Maksimovic, Philippe Grandval, Sylvie Olschwang, Maud Saussereau, Jérôme Bellanger, Anne Netter-Coti, Hélène Delhomelle, Bruno, Lydia Mehdi, Sophie Lejeune, Afane Brahimi, Stéphane Cattan, Laurence Bellengier, David Tougeron, Sandrine Rafert, Emmanuelle Barouk Simonet, François Cornelis, Anna Serova-Erard, David Malka, Paul Gesta, Jeanne Oddoz, Véronique Mari, Samuel Lesourd, Gaëlle Kergoat, Louise Crivelli, Iradj Sobhani, Aurélien Amiot, Côme Lepage, Laurence Faivre-Olivier, Jean-Louis Jouve, Antoine Drouillard, Nora Perot, Bardou Marc, Sophie Nambot, Nadia Mekahli, Alain Lortholary, Carole Lenne, Jean-Paul Lagasse, Brahim Ouahrani, Thierry Frebourg, Nathalie Parodi, Maud Branchaud, Françoise Desseigne, Elodie Grinand, Olivier Ingster, Benoit Semelin, Francine Fein, Nelson Lourenco, Thomas Aparicio, Mathilde Brasseur, Anthony Lopez, Estelle Cauchin, Jacques Mauillon, Amani Asnacios, Anne Laure Villing, Laura Sirmai, Marouane Boubaya, Vincent Levy, Zahia Ben abdesselam.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.06.017.

References

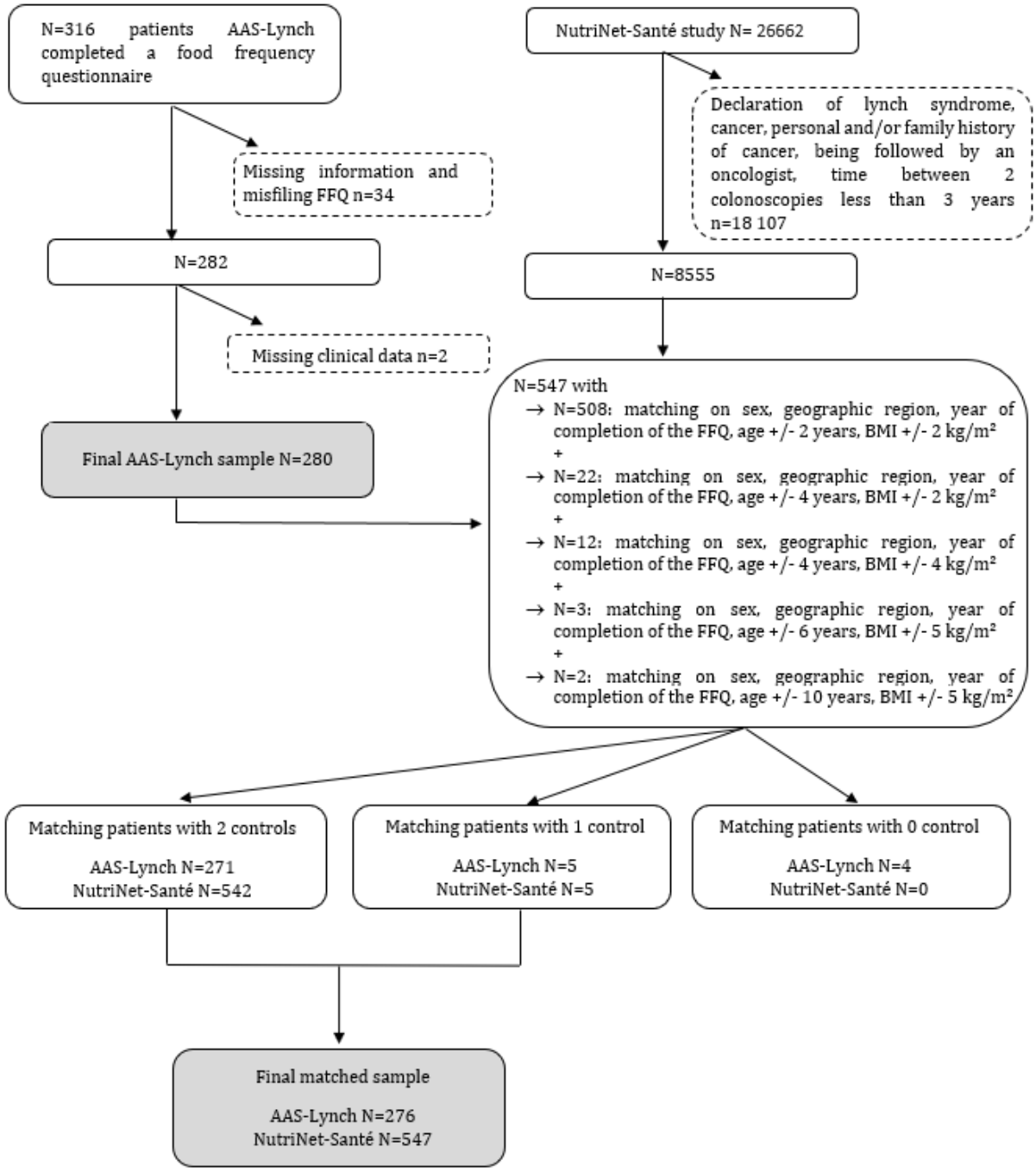
[1] Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. mars 2017;26(3):404–12.
[2] Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA. 8 juin 2011;305(22):2304–10.
[3] Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in lynch syndrome. Familial Cancer. 1 juin 2013;12(2):229–40.
[4] Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. High colorectal and low endometrial cancer risk in epcam deletion-positive lynch syndrome: a cohort study. Lancet Oncol. janv 2011;12(1):49–55.
[5] ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuizen ME, Bernstein I, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. JCO. févr 2015;33(4):319–25.
[6] Has-Santé. Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer colorectal (Practice guidelines for colorectal cancer prevention and screening) [Internet]. 2013 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf.
[7] Agency for Research on Cancer. Cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine (Cancers attributable to lifestyle and the environment in metropolitan France). [Internet]. Lyon. 2018. Disponible sur: http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php.
[8] World Cancer Research Fund (WCRF), American Institute for Cancer Research (AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2007.
[9] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. Nutrients 26 sept 2017;9(10):E1063.
[10] Garcia-Larsen V, Morton V, Norat T, Moreira A, Potts JF, Reeves T, et al. Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition. mars 2019;73(3):366–86.
[11] Chaltiel D, Julia C, Chaltiel R, Baudry J, Touvier M, Deschamps V, et al. Prospective association between adherence to the 2017 French dietary guidelines and risk of death, CVD and cancer in the NutriNet-Santé cohort. British Journal of Nutrition. févr 2022;127(4):619–29.
[12] Watson P, Ashwathnarayan R, Lynch H, Roy H. Tobacco use and increased colorectal cancer risk in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome). Arch Intern Med. 13 2004;164:2429–31.
[13] van Duijnhoven FJB, Botma A, Winkels R, Nagengast FM, Vasen HFA, Kampman E. Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? Familial Cancer. 1 juin 2013;12(2):285–93.
[14] Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, et al. Smoking and colorectal cancer in lynch syndrome: results from the colon cancer family registry and the university of Texas M.D. Anderson cancer center. Clin Cancer Res. 15 févr 2010;16(4):1331–9.
[15] Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ouakrim DA, Clendenning M, Rosty C, et al. Alcohol consumption and the risk of colorectal cancer for mismatch repair gene mutation carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. mars 2017;26(3):366–75.
[16] Miguchi M, Hinoi T, Tanakaya K, Yamaguchi T, Furukawa Y, Yoshida T, et al. Alcohol consumption and early-onset risk of colorectal cancer in Japanese patients with Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Surg Today. août 2018;48(8):810–4.
[17] Win AK, Dowty JG, English DR, Campbell PT, Young JP, Winship I, et al. Body mass index in early adulthood and colorectal cancer risk for carriers and non-carriers of germline mutations in DNA mismatch repair genes. Br J Cancer. 28 juin 2011;105(1):162–9.
[18] Dashti SG, Win AK, Hardikar SS, Glombicki SE, Mallenahalli S, Thirumurthi S, et al. Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. Int J Cancer. 1 nov 2018;143(9):2250–60.
[19] Kamiza AB, Hsieh LL, Tang R, Chien HT, Lai CH, Chiu LL, et al. Risk factors associated with colorectal cancer in a subset of patients with mutations in MLH1 and MSH2 in taiwan fulfilling the Amsterdam II criteria for lynch syndrome. PLoS One 2015;10(6):e0130018.
[20] Botma A, Vasen HFA, van Duijnhoven FJB, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Kampman E. Dietary patterns and colorectal adenomas in Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. Cancer 2013;119(3):512–21.
[21] Voskuil DW, Kampman E, Grubben MJaL, Kok FJ, Nagengast FM, Vasen HFA, et al. Meat consumption and meat preparation in relation to colorectal adenomas among sporadic and HNPCC family patients in The Netherlands. Eur J Cancer. nov 2002;38(17):2300–8.
[22] Brouwer JG, Makama M, van Woudenbergh GJ, Vasen HF, Nagengast FM, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory potential of the diet and colorectal tumor risk in persons with Lynch syndrome. Am J Clin Nutr. nov 2017;106(5):1287–94.
[23] Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. Int J Epidemiol. juin 2016;45(3):940–53.
[24] Talseth-Palmer BA, Wijnen JT, Grice DM, Scott RJ. Genetic modifiers of cancer risk in Lynch syndrome: a review. Fam Cancer 2013;12(2):207–16.
[25] Fassier P, Zelek L, Partula V, Srour B, Bachmann P, Touillaud M, et al. Variations of physical activity and sedentary behavior between before and after cancer diagnosis: results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. Medicine (Baltim) oct 2016;95(40):e4629.
[26] Fassier P, Zelek L, Lécuyer L, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, et al. Modifications in dietary and alcohol intakes between before and after cancer diagnosis: results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. Int J Cancer 2017;23:141.
[27] Fassier P, Zelek L, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, Partula V, et al. Sociodemographic and economic factors are associated with weight gain between before and after cancer diagnosis: results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. Oncotarget. 15 août 2017;8(33):54640–53.
[28] Brouwer JGM, Snellen M, Bisseling TM, Koornstra JJ, Vasen HFA, Kampman E, et al. Is a colorectal neoplasm diagnosis a trigger to change dietary and other lifestyle habits for persons with Lynch syndrome? A prospective cohort study. Familial Cancer. 1 avr 2021;20(2):125–35.
[29] Visser A, Vrieling A, Murugesu L, Hoogerbrugge N, Kampman E, Hoedjes M. Determinants of adherence to recommendations for cancer prevention among Lynch Syndrome mutation carriers: a qualitative exploration. PLoS One. 1 juin 2017;12(6):e0178205.
[30] Vasen HFA, Watson P, Mecklin J, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology. 1 juin 1999;116(6):1453–6.
[31] Sass C, Moulin J, Guéguen R, Abric L. Le score Epices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes (The Epices score: an

individual precariousness score. Construction of the score and measurement of the relationship with in a population of 197,389 people). BEH 2006;14:93–6.
[32] Kesse-Guyot E, Castetbon K, Touvier M, Hercberg S, Galan P. Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for French adults. ANM 2010;57(3–4):153–62.
[33] Hercberg S, Étude SU. VI.MAX : table de composition des aliments (Nutritional composition table used in the SU.VI.MAX survey). Les éditions INSERM/Economica. Paris; 2005.
[34] Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. BMC Public Health. 11 mai 2010;10(1):242.
[35] Baudry J, Méjean C, Allès B, Péneau S, Touvier M, Hercberg S, et al. Contribution of organic food to the diet in a large sample of French adults (the NutriNet-santé cohort study). Nutrients 21 oct 2015;7(10):8615–32.
[36] Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutrition. déc 2014;17(12):2769–82.
[37] Authority (EFSA) EFS. Dietary reference values for nutrients summary report. EFSA Supporting Publications 2017;14(12):e15121E.
[38] Ministère des solidarités et de la santé. National Nutrition and Health Programme 2019-2023 (Programme National Nutrition Santé 2019-2023) [Internet]. 2019. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf.
[39] Chaltiel D, Adjibade M, Deschamps V, Touvier M, Hercberg S, Julia C, et al. Programme National Nutrition Santé – guidelines score 2 (PNNS-GS2): development and validation of a diet quality score reflecting the 2017 French dietary guidelines. British Journal of Nutrition. août 2019;122(3):331–42.
[40] Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bøhn SK, Dragland S, Sampson L, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. Nutrition Journal. 22 janv 2010;9(1):3.
[41] Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396(10258):1223–49.
[42] Vrieling A, Visser A, Hoedjes M, Hurks M, Gómez García E, Hoogerbrugge N, et al. Increasing awareness and knowledge of lifestyle recommendations for cancer prevention in Lynch syndrome carriers: randomized controlled trial. Clin Genet 2018;93(1):67–77.
[43] Hoedjes M, Vrieling A, de Brauwer L, Visser A, Gómez García E, Hoogerbrugge N, et al. Determinants of adherence to recommendations on physical activity, red and processed meat intake, and body weight among lynch syndrome patients. Fam Cancer 2023;22(2):155–66.
[44] Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. J Epidemiol Community Health 2015;69(9):893–8.
[45] Comparison of Dietary Intakes Between a Large Online Cohort Study (Etude NutriNet-Santé) and a Nationally Representative Cross-Sectional Study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: addressing the Issue of Generalizability in E-Epidemiology | American Journal of Epidemiology | Oxford Academic [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://academic.oup.com/aje/article/184/9/660/2332827.
[46] Torres M, Salanave B, Verdot C, Deschamps V. Adequacy of the new dietary recommendations of adults aged 18-54 living in France [Internet]. Volet Nutrition - surveillance épidémiologique. 2019. Disponible sur, www.santepubliquefrance.fr.
[47] ANSES. Third national individual food consumption study (INCA3 study).-Updating of the database on food consumption and the estimation of nutritional intakes of individuals living in France [Internet]. 2017 [Disponible sur: anses.fr].
[48] Landais E, Djossinou D. Les mesures de la consommation alimentaire individuelle : des méthodes en fonction des objectifs visés. In: Lepiller O, Fournier T, Bricas N, Figuié M, editors. Méthodes d'investigation de l'alimentation et des mangeurs [Internet]. éditions Quae; 2021 [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://www.quae-open.com/extract/650.
[49] Si Hassen W, Castetbon K, Cardon P, Enaux C, Nicolaou M, Lien N, et al. Socioeconomic indicators are independently associated with nutrient intake in French adults: a dedipac study. Nutrients. 10 mars 2016;8:158.
[50] Giskes K, Avendaño M, Brug J, Kunst AE. A systematic review of studies on socioeconomic inequalities in dietary intakes associated with weight gain and overweight/obesity conducted among European adults. Obes Rev 2010;11(6):413–29.
[51] Friedman GD, Tekawa I, Klatsky AL, Sidney S, Armstrong MA. Alcohol drinking and cigarette smoking: an exploration of the association in middle-aged men and women. Drug Alcohol Depend. mai 1991;27(3):283–90.
[52] Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJB, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HFA, et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. Gastroenterology. févr 2012;142(2):241–7.
[53] Patterson RE, Neuhouser ML, Hedderson MM, Schwartz SM, Standish LJ, Bowen DJ. Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer. J Am Diet Assoc. mars 2003;103(3):323–8.
[54] Bours MJ, Beijer S, Winkels RM, van Duijnhoven FJ, Mols F, Breedveld-Peters JJ, et al. Dietary changes and dietary supplement use, and underlying motives for these habits reported by colorectal cancer survivors of the Patient Reported Outcomes Following Initial Treatment and Long-Term Evaluation of Survivorship (PROFILES) registry. Br J Nutr. juill 2015;114(2):286–96.
[55] Lemon SC, Zapka JG, Clemow L. Health behavior change among women with recent familial diagnosis of breast cancer. Prev Med. 1 2004;39(2):253–62.
[56] Bannon SA, Mork M, Vilar E, Peterson SK, Lu K, Lynch PM, et al. Patient-reported disease knowledge and educational needs in Lynch syndrome: findings of an interactive multidisciplinary patient conference. Hered Cancer Clin Pract. 5 févr 2014;12(1):1.
[57] Horne J, Madill J, O'Connor C, Shelley J, Gilliland J. A systematic review of genetic testing and lifestyle behaviour change: are we using high-quality genetic interventions and considering behaviour change theory? LFG 2018;11(1):49–63.
[58] Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. sept 2005;82(3):694–9.
[59] Thompson A, Brennan K, Cox A, Gee J, Harcourt D, Harris A, et al. Evaluation of the current knowledge limitations in breast cancer research: a gap analysis. Breast Cancer Res 27 mars 2008;10(2):R26.

1.7 Données supplémentaires

Supplementary Methods

A) Flow chart of the AAS-Lynch study population selection and matching with population of NutriNet-Santé study



Recommendations of PNNS 4 and corresponding indicators used to assess adherence.

Dietary intake	Recommendations	Indicators used
Fruits and vegetables	*At least 5 fruits and vegetables a day*	≥ 400 g / day
Unsalted nuts	*A small handful a day*	≥ 10 g / day [a]
Legumes	*At least twice a week*	≥ 2 / week
Dairy products	*2 dairy products per day*	2 / day
Meat and poultry	*Favour poultry and limit other meats (pork, beef, veal, mutton, lamb, offal) to 500 g per week*	< 500 g red meat / week
Fish and sea food	*2 times a week, including one oily fish*	1.5 - 2.5 / week 0.5 - 1.5 / week
Processed meat	*Limit processed meats to 150 g per week*	< 150 g / week
Added fats (AF)	*AF - oil, butter and margarine - can be consumed daily in small amounts.* *Choose rapeseed, walnut and olive oil*	< 16 % of EIWA AF vegetal origin > AF animal origin AF rich in ALA or olive oil / AF of vegetable origin > 50 %
Sweet Products	*Limit the consumption of sweet products*	Simple carbohydrates from sweet products < 12.5 % de l'EIWA [b]
Sweet Drinks	*Limit the consumption of sweet drinks*	consumption of sweet drinks < 250 mL / day
Salt	*Reducing salt consumption*	6 g / day
Alcohol	*Maximum 2 drinks per day and not every day*	< 100 g / week

Abbreviation: PNNS: Programme National Nutrition Santé.

a) Use of the same indicator as in the Esteban study: At least one reported consumption during the three 24-hour recall days.

b) Abbreviation: EIWA: Energy intake without alcohol.

B) Dietary reference values from ESFA used to assess adherence.

Nutrient intake	Male	Female
Dietary fibre	*25 g/day*	
Total carbohydrates	*45–60 % of energy*	
Protein	*0.83 g/kg*	
Total fat	*20-35 % of energy*	
Alpha-linolenic acid (ALA)	*0.5 % of energy*	
Eicosapentaenoic acid, Docosahexaenoic acid (EPA, DHA)	*250 mg/day DHA +EPA*	
Linoleic acid (LA)	*4 % of energy*	
Calcium	*1000 mg/day*	*950 mg/day*
Iodine	*150 µg/day*	
Iron	*11 mg/day*	*16 mg/day*
Magnesium	*350 mg/day*	*300 mg/day*

Phosphorus	*550 mg/day*	
Potassium	*3500 mg/day*	
Sodium	*2 g/day*	
Thiamin (Vitamin B1)	*0.1 mg/MJ*	
Riboflavin (Vitamin B2)	*1.6 mg/day*	
Niacin (Vitamin B3)	*1.6 mg NE [a]/MJ*	
Pantothenic acid (Vitamin B5)	*5 mg/day*	
Pyridoxin (Vitamin B6)	*1.7 mg/day*	*1.6 mg/day*
Folate (vitamin B9)	*330 µg DFE [b]/day*	
Cobalamin (vitamin B12)	*4 µg/day*	
Vitamin A	*750 µg RE [c]/day*	*650 µg RE [c]/day*
Vitamin D	*15 µg/day*	
Vitamin E	*13 mg/day*	*11 mg/day*
Vitamin C	*110 mg/day*	*95 mg/day*

a) Abbreviation: NE: Niacin Equivalent.

b) Abbreviation: DFE: Dietary Folate Equivalent.

c) Abbreviation: RE: Retinol Equivalent.

C) Computation of the MEDI-LITE score.

Dietary intake	Recommendations	Indicators used		
Fruits	***1 portion = 150g***	<1 portion/day 0	1-1.5 portions/day 1	>2 portions/day 2
Vegetables	***1 portion = 100 g***	<1 portion/day 0	1-2.5 portions/day 1	>2.5 portions/day 2
Legumes	***1 portion = 70 g***	<1 portion/week 0	1-2 portions/week 1	>2portions/week 2
Cereals	***1 portion = 130 g***	<1 portion/day 0	1-1.5 portions/day 1	>1.5 portions/day 2
Fish	***1 portion = 100g***	<1 portion/week 0	1-2.5 portions/week 1	>2.5 portions/week 2
Meat and meat products	***1 portion = 80 g***	<1 portion/day 2	1-1.5 portions/day 1	>1.5 portions/day 0
Dairy products	***1 portion = 180 g***	<1 portion/day 2	1-1.5 portions/day 1	>1.5 portions/day 0
Alcohol	***1 alcohol unit (AU) = 12 g***	<1 AU/day 1	1-2 AU/day 2	>2AU/day 0
Olive oil	**/**	Occasional use[a] 0	Frequent use[b] 1	Regular use[c] 2

Abbreviation: MEDI-LITE: Mediterranean diet based on literature.

a) Occasional use corresponds to the non-users.

b) Frequent use corresponds to the participants with consumption below the median calculated for consumers alone.

c) Regular use corresponds to the participants with consumption above the median calculated for consumers alone.

D) Rotated Component Loadings for the 2 Major Principal Components from an ACP on 20 Food Groups

	Factor1 "Western Diet"	Factor2 "Healthy Diet"
Vegetables	0.01	**0.75**
Legumes	0.06	**0.62**
Fruits	-0.09	**0.56**
Poultry	**0.51**	-0.12
Red meat	**0.60**	-0.11
Processed meat	**0.51**	-0.18
Fish	0.09	**0.70**
Egg	**0.35**	**0.29**
Starchy without potato	**0.48**	0.10
Potato	**0.49**	0.17
Dairy product	0.14	**0.36**
Breakfast cereal	-0.12	**0.37**
Cakes biscuits	**0.46**	0.10
Sugar confectionery	**0.45**	-0.11
Nuts	-0.03	**0.37**
Fats and sauce	**0.64**	**0.30**
Fried products	**0.51**	-0.14
Sweetened soft	**0.54**	-0.12
Alcohol drinks	**0.33**	0.11
Hot drinks	-0.20	**0.22**

Supplementary table 1: Comparison of sociodemographic characteristics between patients with Lynch syndrome from the AAS-Lynch study (n=276) and participants from the NutriNet-Santé study (n=547)

	AAS-Lynch		NutriNet-Santé		p*
	n	%	n	%	
Gender					
Male	132	47.8	260	47.5	0.94
Female	144	52.2	287	52.5	
Age (years)					
[20-40[	74	26.8	152	27.8	
[40-55[	116	42.0	220	40.2	0.88
[55-73[	86	31.2	175	32.0	
BMI (kg/m²)					
<25	142	51.5	305	55.8	
[25-30]	97	35.1	179	32.7	0.48
>30	37	13.4	63	11.5	

*: p-values derived from an Pearson's chi-squared test

Supplementary table 2: Adherence of PNNS 4 recommendation of patients with Lynch syndrome according to individual characteristics, AAS-Lynch study 2017-2022.

	Sex		**Age (years)**			**BMI (kg/m²)**			**Smoking status**			**Situation of precariousness**		**History cancer**			**History colorectal adenoma**	
	Women vs. Men	**p***	**[40-55[vs. [20-40[**	**[55-73[vs. [20-40[**	**p***	**[25-30] vs. <25**	**>30 vs. <25**	**p***	**Former smoker vs. Non-smoker**	**Smoker vs Non-smoker**	**p***	**Yes vs. No**	**p***	**CRC vs. No Cancer**	**Extra-colic cancer vs. No Cancer**	**p***	**Yes vs. No**	**p***
adherence vs. non-adherence	**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**	
Fruit and vegetable	2.59 [1.46-4.49]	0.01	2.09 [1.07-4.07]	4.15 [1.99-8.65]	<0.001	0.98 [0.55-1.75]	1.37 [0.60-3.16]	0.72	0.74 [0.41-1.33]	1.01 [0.46-2.25]	0.56	0.64 [0.30-1.39]	0.26	1.56 [0.80-3.05]	1.33 [0.65-2073]	0.38	1.42 [0.83-2.45]	0.20
Legume	1.5 [0.86-2.63]	0.15	0.69 [0.35-1.35]	0.64 [0.31-1.31]	0.44	1.07 [0.6-1.92]	1.09 [0.48-2.47]	0.96	1.26 [0.71-2.23]	0.7 [0.31-1.58]	0.39	0.7 [0.31-1.54]	0.38	0.67 [0.34-1.32]	0.42 [0.2-0.89]	0.06	1.68 [0.97-2.9]	0.06
Nuts	2.96 [1.24-7.07]	0.01	1.41 [0.47-4.17]	1.83 [0.6-5.58]	0.56	1.47 [0.63-3.43]	0.94 [0.28-3.1]	0.62	1.12 [0.5-2.5]	0.35 [0.07-1.77]	0.29	0.41 [0.09-1.88]	0.25	0.96 [0.34-2.66]	1.07 [0.4-2.79]	0.98	0.93 [0.42-2.05]	0.86
Red meat	0.95 [0.54-1.70]	0.87	0.98 [0.49-1.96]	0.81 [0.39-1.71]	0.82	0.87 [0.48-1.59]	0.42 [0.18-0.98]	0.13	0.86 [0.47-1.57]	0.88 [0.38-2.02]	0.88	0.49 [0.22-1.06]	0.07	0.91 [0.45-1.85]	0.65 [0.32-1.33]	0.49	1.19 [0.68-2.10]	0.54
Processed meat	0.91 [0.49-1.69]	0.78	1.79 [0.78-4.11]	2.5 [1.07-5.83]	0.10	1,01 [0.53-1.89]	0.39 [0.12-1.25]	0.27	0.97 [0.5-1.9]	1.11 [0.45-2.71]	0.96	0.74 [0.28-1.96]	0.55	1.41 [0.67-2.94]	1.06 [0.48-2.35]	0.65	0.85 [0.46-1.57]	0.61
Fish and seafood	0.8 [0.43-1.48]	0.49	0.82 [0.38-1.73]	0.96 [0.43-2.12]	0.85	1.27 [0.67-2.38]	0.94 [0.36-2.43]	0.71	1.03 [0.53-1.98]	1.33 [0.57-3.07]	0.79	0.96 [0.4-2.28]	0.94	1.27 [0.61-2.65]	1.14 [0.53-2.44]	0.80	1.7 [0.92-3.16]	0.09
Oily fish	0.79 [0.47-1.32]	0.38	0.95 [0.5-1.77]	0.87 [0.44-1.71]	0.92	0.71 [0.41-1.23]	0.81 [0.37-1.75]	0.48	1.5 [0.87-2.58]	1.36 [0.65-2.85]	0.31	0.5 [0.23-1.07]	0.08	0.87 [0.46-1.65]	0.99 [0.52-1.89]	0.91	1.28 [0.77-2.13]	0.34
Dairy product	1.09 [0.6-2]	0.77	0.7 [0.33-1.48]	0.77 [0.35-1.69]	0.65	1.38 [0.73-2.62]	1.5 [0.6-3.76]	0.50	2.05 [1.08-3.9]	1.47 [0.6-3.6]	0.09	0.65 [0.26-1.61]	0.36	3.9 [1.92-7.93]	1.54 [0.72-3.32]	0.001	0.88 [0.48-1.61]	0.69
Sweet Products	1.31 [0.63-2.71]	0.46	1.47 [0.63-3.38]	1.74 [0.69-4.38]	0.46	0.96 [0.45-2.02]	1.4 [0.41-4.7]	0.84	1.69 [0.73-3.87]	0.83 [0.32-2.12]	0.35	2.91 [0.81-10.43]	0.10	1.31 [0.51-3.31]	1.43 [0.56-3.65]	0.68	1.77 [0.86-3.66]	0.12

Rich in ALA or olive oil (>50%)	0.74 [0.4-1.35]	0.33	0.65 [0.3-1.39]	0.94 [0.41-2.13]	0.43	1.02 [0.54-1.93]	1.19 [0.49-2.87]	0.92	2.07 [1.05-4.07]	0.87 [0.38-1.95]	0.07	0.32 [0.15-0.7]	0.004	2.01 [0.87-4.59]	0.92 [0.45-1.91]	0.22	0.64 [0.35-1.17]	0.15
Sweet beverage	0.72 [0.37-1.4]	0.34	1.56 [0.73-3.33]	2.2 [0.92-5.24]	0.20	0.74 [0.37-1.48]	0.44 [0.17-1.09]	0.20	1.32 [0.64-2.71]	0.54 [0.22-1.28]	0.17	1.47 [0.58-3.73]	0.41	0.64 [0.29-1.42]	1.02 [0.44-2.35]	0.52	1.03 [0.53-1.98]	0.93
Alcohol drink	3.02 [1.37-6.68]	0.006	1.02 [0.43-2.43]	0.80 [0.30-2.13]	0.86	1.39 [0.63-3.05]	1.39 [0.42-4.58]	0.67	0.44 [0.19-1.00]	0.33 [0.12-0.88]	0.04	1.15 [0.42-3.18]	0.78	0.64 [0.27-1.49]	1.89 [0.66-5.44]	0.20	1.41 [0.68-2.92]	0.36
Salt	2.44 [1.04-5.73]	0.04	0.51 [0.17-1.5]	0.77 [0.26-2.23]	0.44	0.74 [0.31-1.75]	0.57 [0.14-2.31]	0.65	0.32 [0.12-0.83]	0.92 [0.29-2.89]	0.07	0.49 [0.12-1.98]	0.32	0.81 [0.27-2.39]	0.79 [0.27-2.29]	0.88	1.71 [0.74-3.95]	0.20

Abbreviation: BMI: Body Mass Index.

*: Logistic regression model adjusted for sex, age, BMI, smoking status, situation of precariousness, history of cancer and history of colorectal adenomas.

a: Sweet Products: sugar, honey, jam, spread, chocolate, candy, dessert cream, ice cream, cake and biscuit.

Supplementary table 3: Adherence of EFSA dietary reference values of patients with Lynch syndrome according to individual characteristics, AAS-Lynch study 2017-2022.

	Sex		**Age (years)**			**BMI (kg/m²)**			**Smoking status**			**Situation of precariousness**		**History cancer**			**History colorectal adenoma**	
	Women vs. Men	**p***	**[40-55[vs. [20-40[**	**[55-73[vs. [20-40[**	**p***	**[25-30] vs. <25**	**>30 vs. <25**	**p***	**Former smoker vs. Non-smoker**	**Smoker vs. Non-smoker**	**p***	**Yes vs. No**	**p***	**CRC vs. No-cancer**	**Extra-colic cancer vs. No-cancer**	**p***	**Yes vs. No**	**p***
adherence vs. non-adherence	**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**		**OR [IC]**	**OR [IC]**		**OR [IC]**	
Carbohydrate	0.67 [0.37-1.2]	0.19	1.38 [0.66-2.9]	1.91 [0.88-4.1]	0.25	0.98 [0.53-1.81]	0.97 [0.4-2.35]	1.00	0.5 [0.25-0.97]	1.27 [0.58-2.76]	0.06	0.85 [0.37-1.97]	0.72	0.72 [0.34-1.53]	0.640 [0.29-1.37]	0.43	0.75 [0.42-1.33]	0.33
Fibre	1.71 [0.84-3.44]	0.13	1.62 [0.69-3.79]	2.22 [0.88-5.58]	0.23	0.82 [0.4-1.69]	0.76 [0.27-2.13]	0.81	0.8 [0.4-1.6]	0.33 [0.1-1.01]	0.15	0.6 [0.22-1.66]	0.33	0.69 [0.3-1.6]	0.54 [0.21-1.36]	0.37	1.47 [0.75-2.87]	0.26
Lipid	0.47 [0.25-0.86]	0.02	1.03 [0.49-2.16]	1.26 [0.58-2.73]	0.80	1.16 [0.62-2.18]	1.15 [0.48-2.77]	0.87	0.54 [0.28-1.05]	0.67 [0.29-1.57]	0.18	1.5 [0.68-3.32]	0.31	0.52 [0.23-1.14]	0.53 [0.24-1.18]	0.13	1.16 [0.64-2.1]	0.61
Linolenic acid	2.82 [1.5-5.29]	0.001	0.83 [0.38-1.82]	1.66 [0.76-3.64]	0.13	1.07 [0.57-2.02]	0.41 [0.14-1.22]	0.23	0.94 [0.5-1.78]	0.56 [0.21-1.46]	0.49	0.25 [0.07-0.89]	0.03	1.75 [0.85-3.64]	1.37 [0.64-2.93]	0.28	1.37 [0.74-2.52]	0.31
Linoleic acid	0.47 [0.27-0.82]	0.01	0.99 [0.5-1.95]	1.14 [0.55-2.34]	0.91	0.64 [0.36-1.15]	0.49 [0.2-1.22]	0.16	1.19 [0.65-2.16]	2.43 [1.14-5.15]	0.07	0.83 [0.37-1.83]	0.65	0.76 [0.37-1.53]	0.99 [0.5-1.98]	0.73	1.04 [0.6-1.8]	0.88
EPA + DHA	1.22 [0.71-2.08]	0.46	1.03 [0.54-1.96]	2.24 [1.1-4.58]	0.03	0.69 [0.39-1.21]	0.72 [0.33-1.57]	0.40	0.95 [0.54-1.68]	1.00 [0.46-2.18]	0.99	0.67 [0.32-1.41]	0.30	1.3 [0.67-2.53]	0.58 [0.3-1.12]	0.13	0.73 [0.42-1.24]	0.25
Sodium	2.31 [0.62-8.66]	0.21	0.94 [0.19-4.68]	1.22 [0.25-5.95]	0.93	0.56 [0.14-2.15]	0.89 [0.12-6.25]	0.70	1.54 [0.38-6.19]	2.84 [0.47-16.99]	0.50	0.36 [0.04-2.71]	0.32	1.25 [0.24-6.5]	2.12 [0.48-9.33]	0.61	0.61 [0.16-2.23]	0.46
Calcium	1.95 [1.11-3.41]	0.02	0.86 [0.44-1.69]	1.55 [0.75-3.2]	0.19	1.15 [0.64-2.07]	1.11 [0.47-2.59]	0.88	1.09 [0.61-1.97]	0.48 [0.21-1.05]	0.13	0.75 [0.35-1.61]	0.47	0.96 [0.49-1.89]	1.24 [0.6-2.55]	0.81	1.07 [0.62-1.85]	0.79
Iron	0.72 [0.34-1.52]	0.39	3.51 [1.33-9.27]	5.75 [2.07-15.98]	0.003	0.98 [0.45-2.09]	0.76 [0.22-2.57]	0.91	1.09 [0.5-2.37]	0.96 [0.33-2.78]	0.97	0.61 [0.19-2]	0.42	0.92 [0.37-2.28]	0.74 [0.29-1.91]	0.83	0.88 [0.42-1.84]	0.74

Potassium	1.91 [0.93-3.94]	0.08	1.49 [0.64-3.46]	1.77 [0.71-4.4]	0.45	1.03 [0.51-2.08]	0.69 [0.23-2.08]	0.78	1.36 [0.68-2.74]	1.05 [0.38-2.89]	0.67	0.49 [0.17-1.43]	0.20	0.71 [0.3-1.63]	0.6 [0.24-1.5]	0.47	1.5 [0.76-2.95]	0.24
Magnesium	6.71 [2.89-15.58]	<0.001	1.54 [0.64-3.73]	4.19 [1.57-10.98]	0.01	1.26 [0.59-2.67]	1.67 [0.52-5.37]	0.64	1.12 [0.53-2.35]	0.73 [0.25-2.16]	0.78	0.52 [0.18-1.50]	0.23	1.41 [0.58-3.39]	0.63 [0.24-1.67]	0.41	0.84 [0.42-1.71]	0.64
Iodine	1.89 [0.99-3.63]	0.05	0.93 [0.43-2.01]	1.98 [0.88-4.48]	0.10	1.15 [0.60-2.20]	0.54 [0.19-1.49]	0.37	1.04 [0.54-1.99]	0.88 [0.35-2.23]	0.94	0.71 [0.28-1.81]	0.47	1.08 [0.50-2.33]	0.63 [0.30-1.53]	0.59	0.66 [0.35-1.23]	0.19
Vitamin A	0.53 [0.28-1.01]	0.06	1.45 [0.68-3.11]	0.3 [0.12-0.73]	0.001	2.11 [1.07-4.16]	0.75 [0.26-2.14]	0.05	1.25 [0.62-2.54]	1.67 [0.67-4.14]	0.51	1.01 [0.41-2.53]	0.97	0.61 [0.27-1.36]	0.47 [0.19-1.16]	0.19	0.53 [0.27-1.02]	0.06
Vitamin E	7.6 [3.65-5.84]	<0.001	1.28 [0.59-2.8]	1.99 [0.85-4.65]	0.25	1.03 [0.53-2.02]	1.1 [0.4-3]	0.98	0.67 [0.34-1.29]	0.24 [0.09-0.67]	0.02	0.51 [0.2-1.27]	0.15	1.04 [0.47-2.28]	0.64 [0.27-1.49]	0.56	1.17 [0.62-2.19]	0.61
Vitamin C	3.8 [2.11-6.84]	<0.001	0.67 [0.34-1.33]	1.57 [0.74-3.29]	0.04	0.86 [0.48-1.57]	1.54 [0.64-3.72]	0.47	0.77 [0.42-1.4]	0.61 [0.27-1.37]	0.43	0.65 [0.3-1.43]	0.29	1.08 [0.54-2.17]	0.67 [0.32-1.38]	0.49	1.03 [0.59-1.8]	0.91
Vitamin B2	1.91 [0.91-4]	0.09	1.4 [0.56-3.48]	2.13 [0.82-5.48]	0.28	0.85 [0.39-1.81]	0.52 [0.16-1.7]	0.56	0.84 [0.39-1.81]	0.38 [0.13-1.1]	0.21	1.84 [0.57-5.88]	0.30	0.8 [0.32-2.01]	0.64 [0.25-1.63]	0.63	0.7 [0.33-1.44]	0.34
Vitamin B5	1.98 [0.93-4.21]	0.07	1.51 [0.59-3.85]	1.65 [0.63-4.28]	0.56	0.68 [0.31-1.47]	0.6 [0.18-1.94]	0.53	0.7 [0.32-1.54]	1.03 [0.36-2.92]	0.65	1.57 [0.49-5.02]	0.45	0.78 [0.31-1.96]	0.43 [0.17-1.11]	0.22	0.61 [0.29-1.29]	0.20
Vitamin B6	3.39 [1.5-7.65]	0.003	1.11 [0.43-2.81]	0.95 [0.36-2.51]	0.94	1.42 [0.64-3.13]	1.44 [0.43-4.76]	0.64	0.45 [0.2-1.02]	0.5 [0.17-1.45]	0.13	2.49 [0.75-8.26]	0.13	1.56 [0.6-4.05]	0.86 [0.32-2.25]	0.57	0.72 [0.34-1.53]	0.40
Vitamin B9	2.0 [1.06-3.79]	0.03	1.69 [0.79-3.62]	3.33 [1.46-7.6]	0.01	0.72 [0.37-1.38]	1.47 [0.55-3.91]	0.35	0.69 [0.35-1.32]	0.76 [0.31-1.88]	0.52	0.57 [0.23-1.44]	0.24	1.43 [0.67-3.04]	0.87 [0.38-1.97]	0.56	1.11 [0.6-2.05]	0.72
Vitamin B12	0.97 [0.44-2.11]	0.95	2.71 [0.96-7.64]	1.72 [0.62-4.74]	0.17	0.97 [0.41-2.26]	0.37 [0.11-1.24]	0.25	1.33 [0.56-3.14]	1.6 [0.51-5.05]	0.65	1.83 [0.52-6.4]	0.34	0.7 [0.25-1.92]	0.42 [0.16-1.09]	0.20	0.59 [0.26-1.36]	0.22

Abbreviation: BMI: Body Mass Index; CRC: colorectal cancer.

*: Model adjusted for sex, age, BMI, smoking status, situation of precariousness, history of cancer and history of colorectal adenomas. idem

2. Description du niveau d'activité physique et de sédentarité d'individus atteints du syndrome de Lynch

Noémie Demaré*, Sirine Hammami*, Mélanie Deschasaux-Tanguy, AAS-Lynch study group 2022, Robert Benamouzig#, Jeremy Vanhelst#

* : auteurs ayant contribué de manière équivalente
# : co-derniers auteurs

Physical activity and sedentary lifestyles of individuals with lynch syndrome at high risk of colorectal cancer: Results from the AAS-lynch study.

Article en cours de préparation.

2.1 Contexte et but de l'étude

L'activité physique fait référence à tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques qui augmente la dépense énergétique au-dessus d'un niveau de base (234). L'activité physique est largement reconnue comme un déterminant clé de la santé tout au long de la vie (235). L'OMS recommande aux adultes de pratiquer 150 à 300 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou 75 à 150 minutes d'activité physique d'intensité vigoureuse, ou une combinaison équivalente d'activité physique aérobique d'intensité modérée et vigoureuse, par semaine (213). Il est notamment établi que l'activité physique régulière constitue, avec un niveau de preuve convaincant, un facteur de protection du cancer colorectal (40). En particulier, la pratique d'une activité physique de loisir est associée, avec un niveau de preuve élevé, à une réduction du risque de développer ou de décéder d'un cancer colorectal (236) et il est également suggéré que la pratique d'une activité physique, tous domaines confondus, est associée à une réduction du risque de développer ou de décéder du cancer colorectal (236). Récemment, la pratique d'une activité physique intermittente vigoureuse intégrée dans à la vie quotidienne (fait référence à des épisodes brefs et sporadiques comme une marche très rapide sur une très courte période ou une montée d'escalier par exemple) d'une durée de 3,4 à 3,6 minutes minimum par jour était associée à une réduction de 17 % du risque total de cancer incident par rapport aux adultes sans activité (237).

Le comportement sédentaire décrit des activités de faible dépense énergétique (≤1,5 MET) en position assise, allongée ou couchée et se distingue de l'inactivité physique (213). L'OMS recommande de limiter la durée des comportements sédentaires, le remplacement d'une activité sédentaire par une activité physique, tout type d'intensité confondus, étant associé à des bénéfices sur la santé (213). De plus en plus de preuves suggèrent également qu'un temps sédentaire élevé pourrait augmenter le risque de maladies chroniques et de mortalité (213). De même, il est

suggéré qu'un temps de sédentarité plus important est associé à un risque accru de néoplasie colorectale avancée (238).

Compte tenu du risque élevé de développement d'un cancer colorectal des adultes atteints de syndrome de Lynch, il apparait pertinent de caractériser les facteurs de risque de cancer colorectal associés à l'activité physique et à la sédentarité de cette population. A notre connaissance, aucune donnée ne documente la pratique d'une activité physique, les niveaux d'activité physique ou la durée consacrée à des activités sédentaires des patients atteints du syndrome de Lynch. Or, il est nécessaire d'améliorer ces connaissances pour optimiser la prise en charge de ces patients.

Les objectifs de cet article étaient (1) de décrire les modèles d'activité physique quotidienne, les comportements sédentaires et l'adhérence aux directives de l'OMS d'individus atteints de syndrome de Lynch et (2) d'analyser les associations entre l'activité physique, les comportements sédentaires et les facteurs de risque associés au cancer colorectal afin d'identifier les individus cumulant des facteurs de risque nutritionnels.

2.2 Population d'étude

Les analyses ont porté sur les individus atteints du syndrome de Lynch et inclus dans l'étude AAS-Lynch de novembre 2017 à juin 2022. Au total, 378 individus avaient déclaré leur niveau d'activité physique et de sédentarité à l'aide du questionnaire RPAQ au moment de leur inclusion dans l'étude. Par ailleurs 358 participants avaient fourni un fréquentiel alimentaire complet ou corrigé au moment de l'analyse (mai 2024). L'échantillon final comprenait 356 individus présentant des données d'activité physique et de consommations alimentaires. Ces informations sont illustrées dans la Figure 19 ci-dessous. L'essai clinique AAS-Lynch est décrit dans la partie Matériel et Méthode : Partie 1.1 ; le questionnaire RPAQ et fréquentiel alimentaire sont détaillés respectivement dans la partie Matériel et Méthode : Partie 1.3.2 et Partie 1.3.3. Le data-management des données relatives au questionnaire RPAQ est présenté dans la partie Matériel et Méthode : Partie 1.4.2.

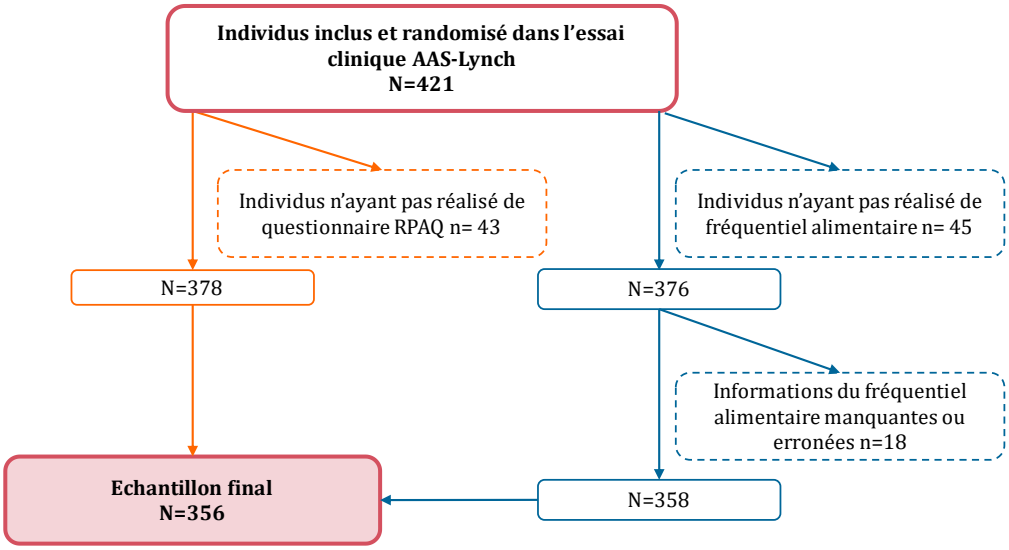


Figure 19: Sélection de la population d'étude de l'article 2

2.3 Méthodes

La pratique et le niveau d'activité physique ont été décrits à l'aide du nombre total de MET-heures/semaine au global et pour chaque type d'activité physique, ainsi que par le temps passé (minutes/jour) à la pratique d'activités physiques intenses (> 6,0 MET), modérées (> 3,5 - 6,0 MET) et légères (2,0 - 3,5 MET). Le comportement sédentaire a été évalué grâce au temps devant un écran (heures/jour). L'adhérence aux lignes directrices de l'OMS (oui/non) a également été mesurée. De plus, un indicateur de profil d'activité a été calculé à partir de l'adhésion aux directives de l'OMS (oui/non) et du temps de sédentarité devant un écran (+/- 3h/jour), afin de classer la population d'étude en quatre phénotypes : actif non sédentaire, actif sédentaire, inactif non sédentaire et inactif sédentaire (méthodes de calcul détaillées dans la partie Matériel et méthode : Partie 1.4.2.1).

Comme illustré dans Tableau 14, les groupes alimentaires consommés ont été analysés à l'aide d'une ACP conduisant à définir deux régimes distincts : un régime « sain » associé entre autres aux groupes : légumes, fruits, légumineuses, poisson, yaourt, lait et noix ; et un régime « occidental » négativement associé entre autres aux groupes : légumes, fruits, poisson, noix et positivement aux groupes : gâteaux et biscuits, sucres et confiserie, boissons sucrées (méthodes détaillées dans la partie Matériel et méthode : Partie 1.4.1.4).

Les analyses comprenaient les mesures des associations entre les paramètres décrivant la pratique d'une activité physique et/ou la sédentarité et les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, présence de précarité), anthropométriques (IMC), cliniques (antécédent personnel de

rémission de cancer et antécédent de colectomie) et le régime alimentaire (apport énergétique total et régime alimentaire) des individus atteints de syndrome de Lynch.

Ces associations ont été ajustées sur des covariables suivantes : sexe (homme, femme), âge (ans, continue), lIMC (<25 ; 25,0-29.9 ; ≥ 30,0 $kg.m^{-2}$), présence de précarité (oui, non), antécédent personnel de rémission de cancer (oui, non), antécédent de colectomie (oui, non), apport énergétique total (kcal/jour), régime alimentaire « sain » (score, continue), régime alimentaire « occidental » (score, continue). Ces covariables sont issues d'une analyse de la littérature ou étaient associées à l'activité physique et à la sédentarité dans des analyses univariées (seuil de significativité de 20 %). Ces associations ont été analysées à l'aide de régressions linéaires et logistiques (Tableau 7) et réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4.

2.4 Résultats préliminaires

2.4.1 Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques de notre population d'étude sont présentées dans le Tableau 8: Caractéristiques de la population d'étude, (n=356). L'échantillon était composé de 53 % de femmes, avec un âge moyen de 48,6 (± 11,6) ans. Quarante pour cent avaient des antécédents de cancer et 52 % des antécédents d'adénome colorectal à l'inclusion. Avec une moyenne de 21,8 MET (± 11,7) par heure/jour et 4,2(± 2,5) h devant les écrans, notre échantillon comprenait 20 % de personnes actives et non sédentaires. De plus, 52% des participants n'adhéraient pas aux recommandations de l'OMS.

Tableau 8: Caractéristiques de la population d'étude, (n=356).

Sexe (n, %)		
Homme	167	(46,9)
Femme	189	(53,1)
Age, ans (moyenne, écart-type)	48,6	(11,6)
IMC, kg/m^2 (n, %)		
16,4 - 24,9	180	(50,6)
25 - 29,9	121	(34,0)
≥ 30	55	(15,5)
Statut tabagique (n, %)		
Non-fumeur	181	(50,8)
Ancien fumeur	121	(34,0)
Fumeur actuel	54	(15,2)
Présence de précarité (n, %)		
Non	304	(85,4)
Oui	52	(14,6)
Antécédent d'adénome colorectal (n, %)		
Non	170	(47,8)
Oui	186	(52,2)
Antécédent de cancer (n, %)		
Non	216	(60,7)
Oui	140	(39,3)
MET,h/jour (moyenne, écart-type)	21,8	(11,7)

Activité physique légère, min/jour (moyenne, écart-type)	112,5	(177,3)
Activité physique modérée, min/jour (moyenne, écart-type)	64,2	(132,9)
Activité physique intense, min/jour (moyenne, écart-type)	19,2	(83,3)
Adhérence recommandation de l'OMS (n, %)[a]		
Non	200	(51,8)
Oui	186	(48,2)
Sédentaire screen time (moyenne, écart-type)	4,2	(2,5)
PA profil (n, %)		
Inactif – sédentaire	143	(40,2)
Actif – sédentaire	96	(27,0)
Inactif – non sédentaire	47	(13,2)
Actif - non sédentaire	70	(19,6)
Apport énergétique total, kcal (moyenne, écart-type)	2205,5	(803,4)

a : Adhérence des recommandations en matière d'activité physique correspond à une activité intense >75 min/semaine ou à une activité modérée >150 min/semaine et à des activités de renforcement musculaire ≥ 2 jours par semaine.

2.4.2 Description de l'activité physique en fonction des caractéristiques

Dans notre population d'étude atteinte du syndrome de Lynch, les femmes et les sujets plus âgés avaient un niveau d'activité physique quotidienne plus faible (β: -0,5; p-valeur: <,0001 et β: -0,01; p-valeur: 0,01, respectivement) et consacraient moins de temps à la pratique d'une activité intense (OR: 0,25, Intervalle de confiance (IC) : 0,15 à 0,43 et 0,95, IC : 0,93 à 0,97 respectivement, Tableau 9 et Tableau 10). De plus, l'adhésion aux recommandations de l'OMS était plus faible chez les femmes (OR: 0,30, IC : 0,19 à 0,48, Tableau 11). Nos résultats révèlent que les personnes en situation de surpoids ou d'obésité allouaient moins de temps à la pratique d'une activité physique modérée et intense (OR: 0,54, IC : 0,31 à 0,93 et OR: 0,24, IC : 0,11 à 0,57, respectivement). A l'inverse, les personnes ayant une alimentation de meilleure qualité étaient plus susceptibles de passer plus de temps à la pratique d'une activité physique vigoureuse (OR ;1,46, IC : 1,12 à 1,90, Tableau 9 et Tableau 10). En outre, la présence d'une colectomie antérieure à l'inclusion était associée positivement à la pratique d'une activité physique (β: 0,32; p-valeur: 0,02, Tableau 10). Aucune association significative n'a été observée entre la présence d'antécédents de cancer ou la précarité et les différents indicateurs d'activité physique.

Tableau 9: Association entre l'activité physique (MET par heure/jour) et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356).

	Activité Physique	
	Coefficient β	**P***
Sexe (femme vs. homme)	-0,51	<,0001
Age	-0,01	0,01
Surpoids vs. Poids normal	-0,06	0,48
Obésité vs. Poids normal	-0,15	0,21
Antécédent de cancer	-0,02	0,78
Antécédent de colectomie	0,32	0,02
Présence de précarité	-0,07	0,53

Régime sain	0,08	0,08
Régime occidental	0,002	0,97
Apport énergétique total[a]	0,01	0,10

*: Moyennes ajustées et p-value dérivées du modèle linéaire ajusté sur les modèles alimentaires, l'apport énergétique, le sexe, l'âge, l'IMC, les antécédents de cancer et de colectomie et la présence de précarité.
a: Apport énergétique total par 100 kcal/jour.

Tableau 10: Association entre le temps passé à différents niveaux d'activité physique et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356).

	AP légère[a]		**AP modérée[b]**		**AP intense[c]**	
	OR [95% IC]	**P***	**OR [95% IC]**	**P***	**OR [95% IC]**	**P***
Sexe (femme vs. homme)	1,11 (0,68-1,8)	0,68	0,29 (0,16-0,53)	<,0001	0,25 (0,15-0,43)	<,0001
Age	1,01 (0,99-1,03)	0,44	0,999 (0,97-1,03)	0,91	0,95 (0,93-0,97)	<,0001
Surpoids vs. Poids normal	1,10 (0,67-1,82)	0,60	1,06 (0,58-1,93)	0,77	0,54 (0,31-0,93)	0,002
Obésité vs. Poids normal	0,76 (0,38-1,5)		0,77 (0,33-1,78)		0,24 (0,11-0,57)	
Antécédent de cancer	0,71 (0,43-1,16)	0,17	0,64 (0,34-1,17)	0,15	1,05 (0,61-1,8)	0,86
Antécédent de colectomie	0,59 (0,25-1,4)	0,23	1,27 (0,50-3,24)	0,62	0,95 (0,39-2,31)	0,91
Présence de précarité	0,97 (0,5-1,89)	0,93	1,46 (0,69-3,11)	0,32	0,91 (0,39-2,31)	0,79
Régime sain	1,10 (0,86-1,4)	0,46	1,07 (0,80-1,43)	0,67	1,46 (1,12-1,9)	0,005
Régime occidental	0,87 (0,69-1,08)	0,21	1,08 (0,85-1,38)	0,53	0,78 (0,61-1)	0,05
Apport énergétique total[d]	1,04 (1,01-1,07)	0,01	1,03 (0,99-1,06)	0,11	0,999 (0,97-1,03)	0,94

* : Modèle de régression logistique ajusté sur les régimes alimentaires, l'apport énergétique, le sexe, l'âge, l'IMC, les antécédents de cancer et de colectomie et la présence de précarité.
a : Activité physique (AP) légère.
b : Activité physique (AP) modérée.
c : Activité physique (AP) intense.
d : Apport énergétique total par 100 kcal/jour.

Tableau 11: Association entre le respect des recommandations de l'OMS en matière d'activité physique et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356).

	Adhérence aux recommandations de l'OMS	
	OR [95% CI]	**P***
Sexe (femme vs. homme)	0,30 (0,19-0,48)	<0,0001
Age	0,98 (0,96-1,003)	0,09

Surpoids vs. poids normal	1,25 (0,76-2,05)	0,10
Obésité vs. poids normal	0,58 (0,29-1,14)	0,09
Antécédent de cancer	1,19 (0,73-1,95)	0,48
Antécédent de colectomie	0,97 (0,44-2,13)	0,93
Présence de précarité	0,59 (0,3-1,15)	0,12
Régime sain	1,21 (0,95-1,56)	0,13
Régime occidental	0,87 (0,69-1,11)	0,27
Apport énergétique total[b]	1,03 (1,003-1,06)	0,03

*: Modèle de régression logistique ajusté sur les régimes alimentaires, l'apport énergétique, le sexe, l'âge, l'IMC, les antécédents de cancer et de colectomie et la présence de précarité.

a: Adhérence aux recommandations de l'OMS.

b: Apport énergétique total par 100 kcal/jour.

2.4.3 Description du comportement sédentaire

Les femmes et les personnes en situation d'obésité passaient plus de temps devant les écrans (β:0,15, p-valeur: 0,02 et β:0,24, p-valeur: 0,01, respectivement), de même que les personnes consommant un régime alimentaire occidental (β:0,08, p-valeur: 0,01) et ceux avec un apport énergétique plus élevé (β:0,01, p-valeur :0,005). A l'inverse, la présence d'une colectomie antérieure à l'inclusion et la consommation d'un régime alimentaire sain étaient négativement associées au temps d'écran sédentaire (β: -0,22, p-valeur: 0,04 et β: -0,09, p-valeur :0,01, respectivement). Aucun résultat significatif n'a été trouvé entre le temps d'écran sédentaire et l'âge, la présence de surpoids, les antécédents de cancer ou le statut précaire. (Tableau 12)

Tableau 12: Association entre le temps de sédentarité devant les écrans (h/jour) caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, (n=356).

	Comportement sédentaire	
	Coefficient β	**P***
Sexe (femme vs. homme)	0,15	0,02
Age	<0,0001	0,99
Surpoids vs. poids normal	0,11	0,10
Obésité vs. poids normal	0,24	0,01
Antécédent de cancer	0,02	0,73
Antécédent de colectomie	-0,22	0,04
Présence de précarité	0,06	0,47
Régime sain	-0,09	0,01
Régime occidental	0,08	0,01
Apport énergétique total[a]	0,01	0,005

*: Moyennes ajustées et p-value dérivées du modèle linéaire ajusté sur les modèles alimentaires, l'apport énergétique, le sexe, l'âge, l'IMC, les antécédents de cancer et de colectomie et la présence de précarité.
a: Apport énergétique total par 100 kcal/jour.

2.4.4 Description du profil d'activité physique

Des différences significatives dans les profils ont été observées en fonction du sexe, où indépendamment du statut sédentaire, les femmes étaient plus inactives que les hommes. Parmi les personnes sédentaires, les personnes âgées ou en surpoids étaient plus susceptibles d'avoir un profil actif. De plus, les personnes en situation d'obésité étaient plus susceptibles d'être inactives-sédentaires qu'actives-non-sédentaires. Aucune différence dans le profil d'activité physique n'a été observée en fonction des antécédents de cancer ou de colectomie, de la situation de précarité ou des habitudes alimentaires (Tableau 13).

Tableau 13: Association entre les profils d'activité physique et de comportement sédentaire et les caractéristiques alimentaires, sociodémographiques et cliniques, France, 2024 (n=356)

	Profil B[b] vs. A[a]		**Profil C[c] vs. A[a]**		**Profil D[d] vs. A[a]**	
	OR [95% CI]	**P***	**OR [95% CI]**	**P***	**OR [95% CI]**	**P***
Sexe (femme vs. homme)	0,30 (0,16-0,56)	0,0002	1,11 (0,57-2,19)	0,76	0,34 (0,18-0,65)	0,0011
Age	0,98 (0,95-1,01)	0,16	1,04 (1,004-1,07)	0,02	1,01 (0,98-1,04)	0,39
BMI 25-29.9 vs. 16.4 - 24.9	1,75 (0,89-3,41)	0,02	0,94 (0,47-1,87)	0,41	0,84 (0,42-1,68)	0,22
BMI >=30 vs. 16.4 - 24.9	0,65 (0,27-1,55)	0,09	0,48 (0,21-1,13)	0,10	0,29 (0,11-0,74)	0,01
Antécédent de cancer	1,33 (0,68-2,59)	0,40	0,90 (0,47-1,74)	0,76	0,99 (0,51-1,93)	0,98
Antécédent de colectomie	0,98 (0,27-3,61)	0,97	2,12 (0,72-6,30)	0,18	1,87 (0,61-5,72)	0,28
Présence de précarité	0,53 (0,19-1,48)	0,23	2,09 (0,91-4,81)	0,08	1,18 (0,48-2,91)	0,72
Régime sain	1,16 (0,82-1,62)	0,40	0,92 (0,64-1,31)	0,63	1,17 (0,84-1,62)	0,36
Régime occidental	0,76 (0,55-1,04)	0,08	0,86 (0,61-1,23)	0,42	0,90 (0,67-1,21)	0,47
Apport énergétique total[e]	1,01 (0,97-1,05)	0,65	0,99 (0,96-1,04)	0,85	1,05 (1,01-1,09)	0,01

*: Modèle de régression logistique ajusté sur les régimes alimentaires, l'apport énergétique, le sexe, l'âge, l'IMC, les antécédents de cancer et de colectomie et la présence de précarité.
a: inactif - sédentaire
b: actif - sédentaire
c: inactif – non-sédentaire
d: actif - non-sédentaire
e: Apport énergétique total par 100 kcal/jour.

2.5 Discussion

Dans cette étude, nous avons décrit les habitudes d'activité physique et les comportements sédentaires (temps d'écran) des personnes atteintes du syndrome de Lynch, ainsi que leur respect des recommandations de l'OMS. À notre connaissance, notre étude est la première étude française à rapporter l'activité physique dans cette population (239,240). De plus, peu d'études dans la littérature se sont intéressées à ce sujet et aucune n'a rapporté le profil sédentaire des sujets atteints de syndrome de Lynch (61–63,241,242). La plupart de ces essais ont étudié la relation entre les seuils d'activité physique et le risque de cancer colorectal.

La dépense énergétique moyenne liée à la pratique d'activité physique dans notre échantillon était de 21,8 ± 11,7 MET-heure/jour avec une prédominance de la catégorie « inactif – sédentaire » (40,2 %). Chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, les études estimant le nombre de MET sont rares. Une étude publiée en 2018, à partir chez 2042 inscrits dans le registre Colon Cancer Family Registry, a rapporté que 35,3 % d'entre eux ont une pratique d'activité physique moyenne au cours de la vie ≥ 35 MET-heure/semaine (61).

En ce qui concerne l'étude de la relation entre l'activité physique et différents facteurs, nos résultats ont montré que les sujets plus âgés ont une dépense énergétique moyenne liée à la pratique d'activité physique plus faible et consacrent moins de temps à une activité modérée et vigoureuse. Ces résultats peuvent s'expliquer par une dégradation de leur état de santé. Dans la population générale, il est suggéré que les personnes âgées perçoivent leurs capacités physiques comme faibles et sont donc moins susceptibles de pratiquer une activité physique régulière (243,244). En outre, nous avons constaté que les femmes avaient un nombre de MET-heure quotidien plus faible et consacraient moins de temps aux activités vigoureuses. Les femmes peuvent pratiquer moins d'AP que les hommes, probablement en raison de différences dans leurs comportements liés à l'activité physique tels que l'intensité, le type et les différentes étapes de la vie (adolescence, grossesse, ménopause par exemple) (245). Cela peut également s'expliquer par les différences physiologiques entre les deux sexes, telles qu'une masse musculaire plus faible et un pourcentage de graisse corporelle plus élevé chez les femmes que chez les hommes dans la population générale. L'endurance dans les activités intenses peut être compromise chez les femmes (246). Ce résultat a été constaté dans une population atteinte du syndrome de Lynch issue de l'étude de Sievänen et al, où les participantes ont principalement déclaré s'adonner à une activité physique de loisir supervisée plus fréquemment que les hommes, tandis que les hommes participaient plus fréquemment à des sports de compétition (62).

Nous avons constaté que la présence d'une colectomie antérieure était associée à une pratique d'activité physique plus importante (23,7 vs. 21,6 MET.heure/jour). Cela peut s'expliquer par le fait que les patients opérés peuvent avoir des craintes liées au cancer, ce qui peut les encourager

à adopter un mode de vie plus actif et plus sain. En outre, chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, l'intolérance à certains aliments malsains en raison des conséquences de la chirurgie du côlon ou d'autres problèmes intestinaux a été signalée comme un facteur facilitant l'adhésion aux recommandations dans l'étude de Visser et al (241).

Nos résultats ont montré que 40% de notre échantillon avait des antécédents de cancer (cancer colorectal : 92, autre cancer : 85). Ce résultat est comparable à ceux trouvés dans d'autres études sur les personnes atteintes du syndrome de Lynch (47,61,63). Dans l'étude de Sievänen et al, 47% des hommes et 49% des femmes avaient eu un ou plusieurs cancers. Cette étude n'a pas trouvé de relation entre l'activité physique et le risque de cancer colorectal (62). Notre étude n'a pas montré d'association significative entre la présence d'un antécédent de cancer et les différents indicateurs d'activité physique ou de sédentarité. Cela semble contredire la fenêtre d'opportunité supposée pour les changements de style de vie après le diagnostic de cancer, qui a été décrite dans la littérature scientifique sur les changements de comportement de santé après avoir développé un cancer (247). En conséquence de la maladie ou de son traitement, les patients peuvent ressentir des effets secondaires importants tels que l'asthénie, qui peut compromettre leurs capacités physiques et leur motivation à faire de l'exercice (248,249). En outre, le cancer peut avoir un certain nombre d'impacts psychologiques sur le patient, notamment la dépression, qui peuvent affecter la motivation et l'intérêt pour l'entraînement (250). Un soutien personnalisé est nécessaire pour aider les porteurs du syndrome de Lynch à surmonter ces problèmes.

En ce qui concerne l'adhésion aux recommandations de l'OMS, nos résultats ont montré que le taux d'adhésion dans notre population était de 48,2%. Ce résultat est faible par rapport à la population générale. En effet, Guthold et al. ont rapporté qu'en 2016, environ 27,5% des adultes âgés de 18 ans et plus dans le monde n'atteignaient pas les niveaux d'AP recommandés (251). Nos résultats sont également inférieurs à ceux de la population française en particulier, puisque les résultats de l'étude de l'agence Santé publique France utilisant des données nationales (Esteban 2014-2016) ont montré que 61,4 % des adultes adhéraient aux recommandations (252). En se concentrant sur la population atteinte du syndrome de Lynch, les résultats de l'étude de Hoedjes et al ayant inclus 211 patients atteints de syndrome de Lynch a observé une adhésion de 78,7% des lignes directrices du WCRF (63). Ce résultat est également plus élevé que le nôtre. Le faible taux d'adhésion et le faible nombre de MET dans notre population peuvent avoir plusieurs explications. Visser et al ont étudié les déterminants de l'adhésion aux recommandations chez les porteurs du syndrome de lynch. Ils ont constaté que ces derniers veulent profiter de la vie et tentent d'éviter que le syndrome ne la domine (241). En effet, recevoir un diagnostic de syndrome génétique à haut risque peut avoir un impact psychologique important, notamment le stress, l'anxiété et la dépression. Ces facteurs peuvent également influencer négativement la motivation

et l'engagement dans la pratique d'une activité physique (241). Dans l'étude de Hoedjes et al, les résultats de la régression logistique univariée ont indiqué que l'adhésion aux lignes directrices était corrélée avec les éléments suivants : l'âge, le tabagisme et le fait d'être au courant des recommandations en matière d'activité physique (63). Seul ce dernier facteur est resté statistiquement significatif dans les analyses multivariables.

De plus, nous avons constaté que l'adhésion était plus faible chez les femmes que chez les hommes. Ce résultat est comparable à celui de la population française : 53% des femmes respectant les recommandations d'activité physique contre 71% des hommes (252). Il souligne l'importance de l'éducation thérapeutique au moment du diagnostic de ce syndrome afin d'encourager les porteurs à suivre les recommandations, en particulier chez les femmes.

Dans notre population, le temps sédentaire passé devant un écran était de 4,2±2,5 heures. Selon les résultats de la littérature, 18,5 % des adultes européens passent plus de 7,5 heures par jour assis, avec un temps médian de 5 heures par jour (253). L'étude Esteban montre que 80 % des adultes déclarent passer plus de trois heures par jour devant des écrans en dehors de leurs activités professionnelles (252). La sédentarité à long terme est un facteur de risque de cancer connu qui peut agir indépendamment de la graisse corporelle et de l'activité physique (254,255). Étant donnée que la distinction entre activité physique et sédentarité est relativement récente dans les études épidémiologiques, il existe des différences dans les définitions et les seuils qui rendent les comparaisons avec d'autres études plus difficiles (256). Notre étude a montré que les femmes avaient des temps sédentaires plus importants. Aucune différence entre les sexes n'a été constatée dans la plupart des études incluses dans la revue de Rhodes et al qui a étudié le comportement assis, bien que deux études aient indiqué que les hommes ont tendance à s'asseoir davantage (257).

Il est bien admis qu'il existe, dans la population générale, un lien étroit entre l'alimentation, le statut pondéral et d'autres comportements liés au mode de vie, tel que l'activité physique et la sédentarité. Il est donc intéressant d'étudier les associations entre ces différents facteurs. Notre étude a montré que les participants en situation de surpoids ou d'obésité passaient moins de temps à pratiquer une activité physique vigoureuse et que ceux qui étaient en situation obésité étaient plus sédentaires. Nos résultats sont conformes à ceux d'une étude transversale portant sur 398 984 participants de la UK Biobank, dans laquelle les adultes en surpoids et obèses étaient plus susceptibles de déclarer de faibles niveaux d'activité physique (≤967,5 MET-min/semaine) que les adultes de poids normal. La probabilité de déclarer un temps important devant une télévision (3 heures par jour) était plus élevée chez les adultes en surpoids et obèses (258). Une autre étude a montré que 57 % des adultes en situation de surpoids ou d'obésité ne pratiquaient pas d'activité physique sur la semaine, contre 26 % environ de leurs homologues de poids normal (259).

L'obésité peut entraîner une diminution de l'activité physique pour plusieurs raisons. Selon une revue systématique portant sur vingt-sept études, les principaux obstacles à l'activité physique sont le manque de motivation/d'autodiscipline, la douleur/l'inconfort physique et le manque de temps chez les personnes souffrant d'obésité (260). Il est donc important de promouvoir l'activité physique chez les sujets en situation d'obésité, d'autant plus qu'il est bien connu que l'obésité est associée à un risque accru de cancer (41,261,262). L'association de ce facteur avec un manque d'activité physique constitue un réel risque pour les porteurs du syndrome de Lynch.

L'étude des habitudes de vie chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch est cruciale étant donné qu'il est bien établi dans la littérature qu'elles jouent un rôle dans la protection contre le cancer sporadique (41,263). Ce lien a également été étudié et établi pour les personnes atteintes par le syndrome, comme le montre par exemple l'étude de Dashti et al qui a inclus 2 042 personnes atteintes de syndrome de Lynch et qui a démontré que l'activité physique ≥ 35 MET-heure/semaine (équivalent à >10 heures de marche rapide par semaine) était associée à une réduction de 29 % du risque de cancer colorectal (HR, 0,71 ; 95 CI, 0,53-0,96). En outre, une relation dose-réponse entre l'activité physique hebdomadaire et le risque de cancer colorectal a été observée (61). Une étude de cohorte incluant 301 patients atteints de syndrome de Lynch à Taïwan a montré que l'activité physique régulière était associée à une diminution du risque de cancer colorectal (47). Une attention particulière doit être accordée à la population atteinte du syndrome de Lynch afin de promouvoir des mesures préventives, à la fois pour les habitudes alimentaires et l'activité physique d'autant plus qu'il a été démontré précédemment que les apports alimentaires des patients atteints de syndrome de Lynch n'étaient pas optimaux (264).

2.6 Conclusions pratiques

Nos résultats mettent en évidence l'existence de sous-groupes particulièrement exposés à des comportements sédentaires et/ou inactifs, notamment les femmes, les sujets âgés et les personnes en situation d'obésité. De plus, nos analyses révèlent un cumul de facteurs de risque, où les individus ayant des comportements alimentaires moins favorables sont également plus sédentaires et physiquement inactifs, renforçant ainsi leur vulnérabilité aux maladies chroniques, notamment le cancer colorectal. Par ailleurs, il est important de souligner que chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, la pratique d'une activité physique et l'adoption de comportements moins sédentaires n'étaient pas influencées par la rémission d'un cancer. A l'inverse, les individus ayant bénéficié d'une colectomie subtotale adoptaient des comportements relatifs à la pratique d'une activité et à la sédentarité plus sains. Ces constats soulignent l'importance d'une approche personnalisée dans les stratégies de prévention nutritionnelle, en tenant compte des particularités comportementales des différents sous-groupes.

2.7 Données supplémentaires

Tableau 14: Groupes alimentaires corrélés au deux principales composantes de l'ACP, (n=356)

	Régime sain	Régime occidental
Légumes	**0,64**	**-0,33**
Légumineuses	**0,43**	**-0,22**
Fruits	**0,60**	-0,05
Volaille	**-0,36**	0,04
Viande rouge	**-0,49**	-0,06
Charcuteries	**-0,32**	-0,11
Poisson	**0,45**	**-0,44**
Œuf	-0,01	**-0,29**
Féculents	-0,18	0,11
Fromage	-0,12	**-0,48**
Yaourt et lait	**0,41**	0,23
Céréales du petit déjeuner	**0,39**	0,05
Gâteaux et biscuits	0,03	**0,33**
Confiserie et sucre	-0,09	**0,70**
Oléagineux	**0,25**	**-0,23**
Matière grasse et sauces	-0,07	-0,14
Produits frits	**-0,43**	-0,09
Boissons sucrées	-0,17	**0,52**
Boissons alcoolisées	**-0,30**	**-0,37**
Eau et boissons chaudes	0,15	**-0,33**

Partie 2 – Microbiote intestinal et consommations alimentaires dans le cadre du syndrome de Lynch

Description des relations entre les consommations alimentaires et le microbiote intestinal au sein d'une population atteinte du syndrome de Lynch

L'article en cours de finalisation est présenté ci-dessous, précédé d'un résumé.

Noémie Demaré, Julie Marin, Antoine Bridier-Nahmias, Etienne Carbonnelle, Alice Bellicha, Nathalie Arnault, Mourad Benallaoua, Amal Aït Omar, AAS-Lynch study group 2024, Robert Benamouzig*, Mélanie Deschasaux-Tanguy*

*: co-derniers auteurs

Association between dietary intakes and gut microbiota diversity of individuals with Lynch syndrome: Results from the AAS-Lynch study.

Article en cours de finalisation

1. Contexte et but de l'étude

Chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, le microbiote intestinal a été principalement étudié en lien avec la présence de cancer colorectal ou d'antécédents de cancer colorectal sans que l'on retrouve systématiquement les associations observées en population générale. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a examiné les relations entre les apports alimentaires et le microbiote fécal d'individus atteints du syndrome de Lynch. Compte tenu des nombreuses interactions établies entre l'alimentation, le microbiote intestinal et le cancer colorectal sporadique, il est important de considérer les habitudes alimentaires en lien avec les variations de la structure et de la composition du microbiote intestinal chez des individus à haut risque de cancer colorectal.

Les objectifs de cet article étaient donc d'analyser les associations entre les consommations alimentaires et (1) la diversité, (2) la structure et (3) la composition du microbiote intestinal d'individus atteints du syndrome de Lynch.

2 Population d'étude

A partir des 421 individus inclus et randomisés dans l'étude AAS-Lynch, nous avons sélectionné les personnes pour lesquelles les données alimentaires et d'activité physique étaient disponibles (Figure 20). Les analyses ont porté sur un échantillon final de 95 personnes atteintes du syndrome

de Lynch après normalisation du nombre de *reads*. L'essai clinique AAS-Lynch est décrit dans la partie Matériel et Méthode : Partie 1.1 ; le questionnaire RPAQ et fréquentiel alimentaire sont détaillés respectivement dans la partie Matériel et Méthode : Partie 1.3.2 et Partie 1.3.3. Les méthodes de normalisation des données relatives au microbiote fécal sont présentées dans la partie Matériel et Méthode : Partie 1.5.4.

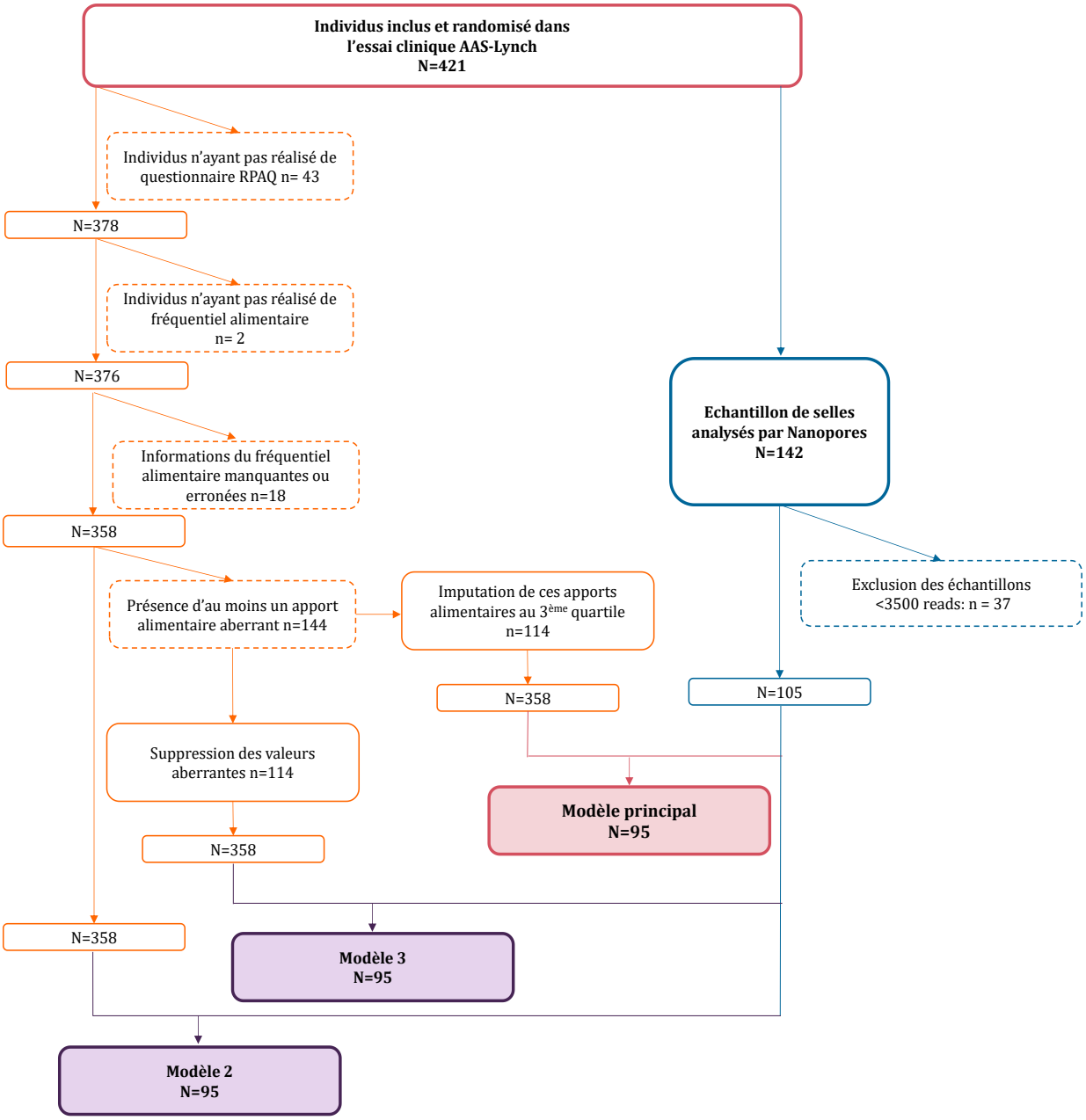


Figure 20: Sélection de la population d'étude de l'article 3

3. Méthodes

Afin de caractériser le microbiote intestinal des individus atteints du syndrome de Lynch, nous avons utilisé les indicateurs de composition suivants : α diversité, β diversité, entérotypes et abondances des genres bactériens (décrits dans la partie Matériel et méthodes, Partie 1.5.5). Les apports alimentaires ont été décrits selon les consommations des groupes alimentaires, les apports en nutriments et les scores d'adéquation à un régime alimentaire « sain » et « occidental » calculé *a posteriori* à partir des groupes alimentaires consommés et du score MEDI-LITE (détaillée dans la partie Matériel et méthodes, Partie 1.4.1.4).

La diversité α a été mesurée à l'aide de la richesse observée et des indices de Shannon et de Simpson et la diversité β a été mesurée grâce aux distances de Bray-Curtis. Les associations entre les apports alimentaires et la diversité α ont été analysées à l'aide de régressions linéaires, et celles avec la diversité β à l'aide de PERMANOVA et visualisées à l'aide d'une dbRDA. De plus, les associations entre les apports alimentaires et les abondances des genres bactériens ont été analysées à l'aide de MaAslin 2. Les entérotypes ont été mis en évidence via la méthode de clusterisation DMM et représentés visuellement à l'aide d'une NMDS (Matériel et méthode : Partie 1.5.5.2). Les tests sont décrits dans le Tableau 7.

L'ensemble des modèles ont été ajustés sur : l'âge (années, continue), le sexe (homme, femme), l'IMC ($kg.m^{-2}$, continue), la présence de précarité (oui, non), la durée entre la collecte de selles et la coloscopie d'inclusion (>90 jours, <90 jours), la présence d'antécédent personnel de rémission de cancer (oui, non), la dépense énergétique liée à la pratique d'une activité physique (MET.h/jour, continue) et l'apport énergétique total (kcal/jour, continue).

Pour détecter les valeurs aberrantes dans les données alimentaires, nous avons utilisé un seuil basé sur la moyenne ± 3 écarts types pour chaque variable. Dans le modèle principal, les apports alimentaires dont les valeurs étaient supérieures au seuil ont été imputés à la valeur du troisième quartile, calculée après exclusion des valeurs aberrantes. Pour évaluer la robustesse des associations, deux modèles de sensibilité ont été élaborés : le modèle 2, dans lequel nous avons utilisé les valeurs telles qu'elles ont été rapportées, et le modèle 3, dans lequel nous avons éliminé les apports alimentaires aberrants par variable tout en conservant les autres données alimentaires de l'indivdus (Figure 20).

L'ensemble des analyses a été effectué à l'aide du logiciel R version 4.3.2, en utilisant les package suivants : Vegan, Phyloseq, MaAsLin 2 et DMM.

4. Résultats principaux

La population bactérienne fécale était principalement composée, par ordre décroissant, de 4 phyla: Bacillota , Bacteriodota, Actinomycetota et Pseudomonadota. Sur 180 genres, 115 sont partagés par 95 % des individus, représentant en moyenne 80 % de l'abondance bactérienne des individus.

Nos résultats montraient que les participants ayant un régime alimentaire occidental et une consommation plus importante de groupes alimentaires dont il est conseillé de réduire sa consommation, comme les produits frits, les gâteaux et les biscuits, avaient des indices de diversité α plus faibles (indice de Shannon et/ou Simpson). En outre, une consommation plus élevée de viande rouge et un apport accru de protéines animales, de cholestérol, d'AGS étaient négativement associés aux indices α-diversité (indice de Shannon et/ou Simpson). En revanche un ratio protéines végétales/animales et un apport en protéines végétales plus important étaient associés à une augmentation de la diversité α (indice de Shannon et/ou Simpson).

De plus, la variabilité inter-échantillon entre les OTUs était principalement expliquée par le régime occidental, la consommation de fruits, de céréales du petit-déjeuner, de gâteaux et biscuits et de viande rouge ainsi que par les apports en protéines végétales et en AGMI. Toutefois, les coefficients de corrélation associés à ces variables demeuraient faibles. La dbRDA montraient que ces variables expliquaient 11 % de la localisation spatiale des OTUs. La représentation visuelle de cette analyse montre que, sur le premier axe expliquant le plus de variance, la viande rouge, le régime occidental, et l'apport en AGMI sont orientés dans une direction opposée à celles des protéines végétales, des fruits, des gâteaux et biscuits et surtout des céréales du petit-déjeuner.

Trois composantes ont été déterminées par l'analyse DMM. L'entérotype 1 présentait une abondance relative plus élevée de *Faecalibacterium* et de *Ruminococcus*, tandis que les genres *Bacteroides* et *Prevotella* étaient plus importants dans l'entérotype 2. Les entérotypes 1 et 3 semblaient partager une répartition commune de différents genres. Les résultats significatifs observés dans le modèle principal et dans les modèles de sensibilité montraient que les individus caractérisés par l'entérotype 2 consommaient moins de café que l'entérotype 1. Les individus caractérisés par l'entérotype 3 avaient une consommation plus importante de protéines végétales, un ratio protéines végétales/protéines animales plus élevé et un apport en vitamine B9 plus important que l'entérotype 2

Enfin, l'analyse MaAslin 2, sur un total de 180 OTUs, montrait une association négative entre l'abondance relative de *Porphyromonas*, Prevotellaceae_UCG.003 et *Desulfomicrobium* et les apports en EPA, DHA et vitamine D, ainsi qu'une tendance négative avec la consommation de poisson dans le modèle principal et les modèles de sensibilité.

5. Conclusion pratique

À ce jour, aucune autre étude dans la littérature n'a examiné les associations entre le régime alimentaire et le microbiote des patients atteints du syndrome de Lynch. Les résultats de nos analyses suggèrent l'influence de l'alimentation sur l'équilibre microbien dans cette population et ils sont cohérents avec ceux observés en population générale. De plus, nos analyses ont montré un lien entre certains OTUs bactériens et une diminution des apports en EPA, DHA et/ou vitamine D. Dans la littérature, ces OTUs étaient enrichies chez les patients atteints de cancer colorectal ou de maladies inflammatoires. Ces résultats mettent en lumière l'importance de considérer, chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, les aspects alimentaires dans les études sur le microbiote intestinal et ouvrent des perspectives intéressantes pour de futures recherches sur le microbiote intestinal, l'alimentation et le risque de cancer colorectal au sein de cette population à risque.

6. Article (version non définitive, en cours de finalisation)

Association between dietary intakes and gut microbiota diversity of individuals with Lynch syndrome: Results from the AAS-Lynch study.

Authors: Noémie Demaré 1,2, Julie Marin 3, Antoine Bridier-Nahmias 3, Etienne Carbonnelle 4, Alice Bellicha 1, Nathalie Arnault 1, Mourad Benallaoua 5, Amal Aït Omar 5, AAS-Lynch study group 2024, Robert Benamouzig* 5, Mélanie Deschasaux-Tanguy* 1,2

*Co-last authors

[1] Sorbonne Paris Nord University, INSERM U1153, INRAE U1125, CNAM, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University Paris Cité (CRESS), Bobigny, France

[2] Nutrition physical Activity Cancer Research Network (NACRe Network), Jouy-en-Josas, France

[3] Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, IAME, F-93000 Bobigny, France

[4] The Orléans Interdisciplinary Laboratory for Innovation and Research in Health (LI2RSO), Orléans, France

[5] Gastroenterology and Oncology Department, Avicenne Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Bobigny, France;

Key words: Lynch syndrome, Microbiota, Microbial Diversity, Nutrition, Dietary Intakes

Correspondence to: Noémie Demaré, Sorbonne Paris Nord University, INSERM U1153, INRAE U1125, CNAM, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University Paris Cité (CRESS), Bobigny, France

E-mail : n.demare@eren.smbh.univ-paris13.fr

Running title: Dietary intakes and gut microbiota of patients with Lynch syndrome

Abstract word count:

Manuscript word count (Introduction to Discussion):

Number of figures: 4

Number of tables: 2

Abstract

Background & Aims: People with Lynch syndrome (LS) have a high probability of early onset of several cancers, mainly colorectal cancer (CRC), due to genetic alterations. Gut microbiota alteration has been associated with the development of CRC. In healthy individuals, the gut microbiota appears to be influenced by genetic and environmental factors, including diet. The aim of this study was therefore to characterize the profile of the fecal microbiota in relation to dietary intake in patients with Lynch syndrome, with or without a history of CRC.

Methods: Fecal samples, dietary intakes and covariates (sociodemographic and clinical features) were collected at inclusion of the French AAS-Lynch clinical trial (2017-2022). α-diversity, β-diversity, taxa abundance and enterotyping of fecal microbiota were derived from 16S rRNA sequencing. Dietary intakes were estimated using a validated food frequency questionnaire. Associations between dietary intakes and fecal microbiota were assessed using linear regression, PERMANOVA and ANOVA models adjusted for confounding factors.

Results: Our analysis on 95 individuals with LS found that a lower α-diversity was associated with poorer quality of dietary intakes (i.e. higher consumption of red meat, fried products and greater intakes in saturated fat and cholesterol). Consumption of red meat, cakes and biscuits as well as of fibres, animal and plant protein intakes were also associated to β-diversity. Negative associations were observed between the relative abundance of Porphyromonas, Prevotellaceae_UCG.003 and Desulfomicrobium and Eicosapentaenoic acid (EPA), Docosahexaenoic acid (DHA) and/or vitamin D intakes.

Conclusions: This study was the first cross-sectional study showing an association between dietary intakes and microbial diversity, structure and composition of individuals with LS. Further studies are needed to confirm these results and to explore potential associations between specific taxa and diet quality in this particular population.

The study is registered with # NCT04791644 at ClinicalTrials.gov.

Key words: Lynch syndrome, Microbiota, Microbial Diversity, Nutrition, Dietary pattern, Eating habits, Hereditary Cancer, Nutritional prevention

Introduction

Lynch syndrome (LS) is characterised by an autosomal dominant predisposition to a spectrum of cancers, primarily colorectal cancer (CRC) and endometrial cancer, due to a germline mutation or deletion in one of the mismatch repair (MMR) genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM).(1) It has been estimated that one person in 279 (0.36%) in Canada, the USA and Australia, would carry a constitutional variant of the MMR genes responsible for LS. (2) The risk of CRC at age 70 in people with LS is estimated at between 3% and 75% (3), well above the age-standardized rate of CRC in the French population, estimated at 3% (4). This risk in carriers varies according to the mutated gene, age and sex, as well as geographical area. (1) The risk of CRC in LS also varies within and between families, and may be influenced by lifestyle, including dietary intakes. (5) Recently, we showed that individuals with LS were more likely to adopt eating behaviours at higher risk for CRC (6), including a higher consumption of red meat, processed meat and lower fibre intake (7). Some results suggested that these dietary risk factors for sporadic CRC could also increase the risk of CRC in LS patients, although the number of prospective studies is still limited. (8,9)

The system formed by micro-organisms (bacteria, fungi, viruses and protozoa) present in our gut could play a role in the association between dietary intake and CRC risk. The intestinal microbiota maintains a symbiotic relationship with the host and performs many essential metabolic functions, including maturation and formation of the immune response, and influencing cell proliferation and vascularization. (10) Shaped at birth, microbial composition varies from one individual to another, depending on age, sex, type of delivery and mother's health. (11) Relatively stable in adulthood, many environmental factors such as diet, physical activity, antibiotic use, smoking habits and body mass index (BMI) have an impact on microbial structure and composition. (11–13) Particularly, diet is suggested to play a major role in microbial abundance and growth kinetics (14), explaining 6% of variation in intestinal microbiota. (15) A diet of higher nutritional quality was associated with greater microbial diversity and depletion of certain bacterial taxa beneficial to health. (16–18)

A disturbance in the relationship between this ecosystem and the host is thought to be at the origin of many diseases, including CRC. Certain bacteria are thought to initiate the development of CRC by

damaging cellular DNA via the metabolites they produce. A gut microbial imbalance has also been observed in CRC cases compared with the gut of healthy individuals, associated with lower diversity, an enrichment of pathogenic commensal bacteria and a depletion of bacteria beneficial to health. (19) With a microbial diversity different from that of people without genetic mutations, people with LS have a particular microbial signature. No significant differences were observed between Lynch subgroups (with and without a history of cancer, or with and without colorectal adenoma), but it is interesting to note that the microbial composition differed between LS and non-LS subjects. (20,21)

None of the studies of the microbiota of subjects with LS have considered the effects of diet on fecal bacterial composition. Given the numerous interactions between the gut microbiota, diet and sporadic CRC, it is legitimate to ask whether diet-induced changes exist in the structure and composition of the fecal microbiota of patients at high risk of CRC. Thus, we aim to study the microbial diversity and structure of LS subjects living in France in association with their diet.

Materials and Methods

Study population

Data were collected from the AAS-Lynch study "Effect of Chemoprevention by Low-dose Aspirin of New or Recurrent Colorectal Adenomas in Patients with Lynch Syndrome". Briefly, the AAS-Lynch is a prospective, double-blind, randomized, controlled, multicentre clinical trial and included participants in France with LS between 2017 and 2022. It aims to assess the effect of daily low doses of aspirin (100 or 300 mg) during 4 years on the occurrence and/or recurrence of colorectal neoplasia in patients with LS (22). Eligible participants were those aged between 18 and 75, with an alteration of MMR genes or a family history of LS according to modified Amsterdam criteria (23) and with a colonoscopy less than 180 days before inclusion. Detection of CRC at the time of inclusion colonoscopy, taking a treatment for cancer or total colectomy were non-inclusion criteria. The data used in this study were collected at the time of inclusion as part of "AAS-Lynch Microbiote", an ancillary study of the AAS-Lynch trial registered with # NCT04791644 at ClinicalTrials.gov and approved by the ethics committee of the investigating centre, Avicenne hospital (CLEA- 2020-159).

Data collection at inclusion

Dietary data

Dietary intakes were assessed at inclusion using the semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) SU.VI.MAX 2 which is a validated questionnaire adapted to French eating habits (24). Participants were asked to estimate the average number of times they consumed each of the 240 food and beverage items over the past year. Standard portion sizes were used to estimate the weight of each food and drink consumed. Participants were asked to specify their portion size for food categories with no standard portion size (such as cheese, pâté, fish, meat, butter used on bread, potatoes, cereal products, vegetables and nuts) through a sequence of three photographs and seven intermediate portion sizes. A dietician reviewed the completed questionnaires and contacted participants to correct any invalid dietary data (missing information and misfiling). Daily nutritional intakes were calculated using the SU.VI.MAX food composition database (25).

Covariates

At the inclusion visit, using an electronic Case Report Form, the investigator carried out a clinical examination and a measurement of height and weight. Information relating to age, sex and medical history related to cancer (personal history of cancer remission, colorectal adenoma, hysterectomy, sub-total colectomy, family history of cancer, alteration of MMR genes) were collected through direct interview. In addition, participants were asked to provide their history of colonoscopy, nutrition-related and LS-related chronic diseases (diabetes, metabolic syndrome, hyperthyroidism, peptic ulcer disease, hyperlipidemia or appendicectomy). Accuracy of all medical self-reported data was verified using medical records. Participants also completed self-administered questionnaires related lifestyle characteristics (smoking status, alcohol consumption), the EPICES questionnaire (Evaluation of precariousness and health inequalities in health examination centres) to detect and quantify precariousness (26), and the RPAQ questionnaire (Recent Physical Activity Questionnaire) assessing physical activity (PA) in four domains (domestic life, work, leisure and transport) over the last four weeks (27). With regard to physical activity, we used a metabolic equivalence score (MET) for each

physical activity based on the Compendium of Physical Activities and obtained a total of MET-hours/week (28).

Stool collection

At the inclusion visit, participants received an OMNIgen-GUT kit. Fresh stool samples were collected at the participant's investigation centre or at home, and preserved using chemical DNA stabilisers included in the kit to maintain DNA integrity. Participants then sent their samples in triple packaging to the Avicenne biological resources platform to be frozen at -80 degrees Celsius. The first 142 patients to complete their inclusion visit were included in the study.

DNA extraction, sequencing and basecalling

DNA was extracted from 200 mg aliquots of all fecal samples using the QIAamp® Fast Stool Mini Kit (Qiagen) according to the manufacturer’s instructions. The concentration of extracted DNA was determined with the Qubit dsDNA Broad Range Assay (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) preceded by mechanical lysis using FastPrep24 (with lysing matrix E tube supplied by MP biomedical). Sequencing of the total 16S rRNA gene from each stool sample was performed using the Oxford Nanopore Technologies MinION platform with an R9.4.1 flow cell. Library preparation and barcoding were conducted using the SQK-16024 kit, enabling the multiplexing of up to 24 samples per run. A total of seven runs were performed for 142 patients, with each run lasting between 24 and 48 hours. The MinKNOW software was used to initiate the sequencing runs, and basecalling was carried out using Guppy software (29).

Data pre-processing

The Nanopore reads were filtered with Filtlong (30) using the following parameters: minimum length of 1000 and 95% of the best reads kept. Reads were aligned to the Silva (31,32) rRNA SEED alignment (v132) in order to obtain their taxonomic assessment. Next, the samples were filtered by removing samples with library sizes of less than 3500 reads. Then, filtering of Operational Taxonomic Unit (OTU) present in low abundance was applied to exclude taxa that did not reach a relative abundance of 0.1% in less than 10% of individuals.

In order to normalise the read counts, we used the relative abundance which transforms the read count into proportions within each sample.

Computation of microbial diversity indexes

To evaluate the microbial diversity, we measured the diversity in each sample (α-diversity), compared the diversity between samples (β-diversity).

The α-diversity indices used were the observed richness (number of distinct taxa present in a sample), the Shannon index (which measures the uncertainty associated with predicting the taxa identity of an individual taken at random from the data set) and the Simpson diversity index (which corresponds to the probability that two randomly chosen sequences belong to the same taxa). The β-diversity which quantifies differences in the overall taxonomic composition between two samples was measured with Bray-Curtis dissimilarities.

Statistical analyses

Dietary variables included food group, energy, alcohol, macro- and micronutrient intakes. Daily food intakes, summarized into 20 main food groups and energy-adjusted with residual method (33), were used to derive dietary pattern through principal component analysis with varimax rotation. Factors were identified on the basis of observation of eigenvalues, breaks in sort plots and interpretability, and then described using food groups with an absolute load factor greater than 0.20. Two patterns were identified, a "western" pattern (poultry, red meat, processed meat, starchy foods, cakes and biscuits, sugar confectionery, sweet foods) and a "healthy" pattern (vegetables, fruit, pulses, fish, yoghurt and milk, nuts) (further details in Supplementary methods).

Associations between α-diversity and dietary variables were tested using linear regression. For visualisation purpose, additional linear regressions were performed using Z-scores for each measure of α-diversity and the nutritional variables so that they could be compared with each other.

Permutational analysis of variance (PERMANOVA) with 999 permutations were used to test associations between β-diversity and dietary variables and to measure the percentage of variance in

microbial composition explained by dietary factors. We also used a distance-based redundancy analysis (dbRDA) based on the Bray-Curtis distance to visualise the directions of dietary variables significantly associated with a linear relationship to a dissimilarity matrix (34). Microbiome Multivariate Association with Linear Models (MaAslin 2) was used to determine multivariable association between dietary variables and taxonomic relative abundance. Briefly, MaAslin 2 is a multivariable statistical framework specifically designed to find association with complex metadata in population-scale epidemiological studies and the detailed method was described previously (35). The Benjamini-Hochberg multiple-test correction method was used to adjust p-values with a false discovery rate of 5%.

To identify enterotypes of our bacterial population, we used OTU abundance profiles and applied the Dirichlet Multinomial Method (DMM). DMM is a probabilistic method for community typing of microbial data (36). We used Non-Metric Multidimensional Scaling (NMDS), an ordination-based method to visually represent enterotypes. Using dimensionality reduction techniques, this method tends to accurately represent pairwise dissimilarities, based on Bray-Curtis distances, between bacterial genera in two-dimensional space. Differences in taxa relative abundance between enterotypes were assessed using analysis of variance (ANOVA). To improve normality, abundances of taxa were log transformed.

All models were multiadjusted for covariates associated with either diet or gut microbiota in the literature or for which univariate tests showed significant associations (at 20% significance level) with fecal microbiota α-diversity or β-diversity in our study population. Covariates include: age (years, continuous), sex (male/female), total energy intake (TEI) (kcal/day, continuous), body mass index (kg/m², continuous), personal history of cancer (yes/no), precarity (yes/no), recent colonoscopy (>90 days, <90 days) and physical activity (MET.h/day, continuous).

To detect outliers in dietary data, we used a threshold based on the mean ± 3 standard deviations for each variable. In the main model, dietary intakes whose values were above the threshold were imputed to the third quartile value, calculated after exclusion of “outliers”. To assess the robustness of the associations, two sensitivity models were constructed. These included model 2 in which we used the values as reported, and model 3, in which we removed outlying dietary intakes for each variable of interest.

The significance level was set at 5% and tests were two-sided. Data management was carried out using SAS software version 9.4. All analyses were carried out using R and RStudio softwares version 4.3.2, with the Vegan, Phyloseq, MaAsLin 2 and DMM packages.

Results

Study sample characteristics

This study includes the first 150 individuals of AAS-Lynch study who sent in stool samples between November 2017 and November 2020. The microbial composition of 45 from whom we did not receive a saddle sample or an insufficient number of read was detected and were therefore excluded. After association with the clinical, socio-demographic and dietary database, 10 patients were excluded because of missing dietary data. Details can be found in the Flowchart in Supplementary Method.

Characteristics of the 95 patients are presented in Table 1. The proportion of women was 51.6%, with a mean age of 48.0 ± 10.4 years and a BMI of 25.3 ± 4.3 kg/m². Over 50% of patients had a history of colorectal adenoma, a quarter had a history of colorectal cancer and 42% had a history of at least one cancer. A history of appendectomy and hysterectomy was present in 10% and 20% of patients respectively. Food group consumption and usual nutrient intakes are presented in Table 2.

Table 1 Characteristics of the study population, AAS-Lynch Microbiote study, France, 2024 (n=95)

Sex (n, %)		
Male	46	(48.4)
Female	49	(51.6)
Age, y (mean, sd)	48.0	± 10.4
Body mass index, kg/m² (mean, sd)	25.3	± 4.3
Smoking status (n, %)		
Non-smoker	41	(43.2)
Former smoker	41	(43.2)
Current smoker	13	(13.7)
Situation of precariousness (n, %)		
No	85	(89.5)
Yes	10	(10.5)
History of colorectal adenoma (n, %)		
No	39	(41.1)
Yes	56	(58.9)
History of colorectal cancer (n, %)		
No	70	(73.7)
Yes	25	(26.3)
History of cancer (n, %)		
No	55	(57.9)
Yes	40	(42.1)
Total number of cancers (n, %)		
0	58	(61.1)
1	31	(32.6)
2	5	(5.3)
3	1	(1.1)
Recent colonoscopy[a]		
No	45	(47.4)
Yes	50	(52.6)
MET.h/day (mean, sd)	22.3	± 10.5
Physical activity level (n, %)		
Low[b]	44	(46.3)
Moderate[c]	19	(20.0)
High[d]	32	(33.7)
Chao index (mean, sd)	168.5	± 13.6
zShannon index (mean, sd)	3.8	± 0.31
Simpson index (mean, sd)	0.95	± 0.02

Table 2 Food group and nutrient intakes of the study population, AAS-Lynch Microbiote study, France, 2024 (n=95)

Food group intakes, means (std)		
Vegetable (g/day)	285.3	(201.4)
Fruits (g/day)	246.3	(200.6)
Legumes (g/day)	14.6	(26.2)
Poultry (g/day)	37.1	(31.4)
Red meat (g/day)	76.6	(58.4)
Processed meat (g/day)	45.3	(34.7)
Fish (g/day)	45.5	(37.8)
White bread (g/day)	74.1	(55.3)
Whole grain bread (g/day)	22.7	(46.6)
Cheese (g/day)	57.9	(72.5)
Yogurt (g/day)	127.4	(110.3)
Breakfast cereals (g/day)	3.2	(8.2)
Cake and biscuits (g/day)	52.9	(40.3)
Sugar confectionery (g/day)	62.4	(42.0)
Nuts (g/day)	7.2	(10.6)
Fried product (g/day)	12.5	(12.3)
Sweet soft (g/day)	208.2	(257.0)
Alcohol drinks (g/day)	88.6	(91.3)
Coffee (g/day)	185.9	(146.7)
Tea (g/day)	193.4	(444.3)
Ratio, means (std)		
Plant to Animal proteins ratio	0.41	(0.18)
Fibres to Proteins ratio	0.23	(0.08)
Score, means (std)		
Mediterranean score	6.76/18	(2.35)
Nutrient intakes, means (std)		
Total intake energy (kcal/day)	2240	(748.0)
Animal proteins (g/day)	73.9	(33.2)
Plant proteins (g/day)	26.8	(9.3)
Carbohydrates (g/day)	224.9	(79.8)
Added sugar (g/day)	46.2	(29.0)
Fibres (g/day)	21.7	(8.8)
Fibres to Proteins ratio	0.23	(0.08)
Lipids (g/day)	98.5	(41.2)
Saturated Fatty Acids (SFA) (g/day)	39.1	(19.8)
Monounsaturated Fatty Acids (MUFA) (g/day)	38.3	(15.5)
Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA)(g/day)	14.4	(6.0)
Linoleic acid (g/day)	11.8	(5.1)
α-Linolenic acid (g/day)	1.1	(0.6)
Eicosapentaenoic acid (EPA) (g/day)	0.2	(0.1)
Docosahexaenoïc acid (DHA) (g/day)	0.3	(0.3)
Alcohol (g/day)	7.2	(7.5)
Sodium (mg/day)	3433.2	(1350.7)
Calcium (mg/day)	1220.4	(603.5)
Iron (mg/day)	12.8	(4.0)
Potassium (mg/day)	3426.6	(1175.0)
Magnesium (mg/day)	356.0	(113.6)
Beta carotene (µg/day)	4544.1	(3062.6)
Retinol (µg/day)	678.3	(486.0)
Vitamin D (mg/day)	12.9	(5.5)
Vitamin E (mg/day)	4.0	(3.2)
Vitamin C (mg/day)	141.3	(76.0)
Vitamin B6 (mg/day)	2.0	(0.7)
Vitamin B9 (µg/day)	370.9	(159.4)
Vitamin B12 (µg/day)	7.0	(3.6)

The fecal bacterial population was mainly composed of 4 phyla: Bacillota (Firmicutes) (mean percentage ± std relative abundance 75.9 ± 12.2), Bacteriodota (Bacteriodetes) (8.9 ± 9.5), Actinomycetota (Actinobacteria) (8.3 ± 2.8) and Pseudomonadota (Proteobacteria) (5.8 ± 7.0). (Figure 1) The 5 most abundant genera constituting the intestinal microbiota of our participants were, in descending order: *Faecalibacterium*, *Blautia*, an uncultured genus, *Streptococcus* and *Roseburia*. Ninety-five percent of our sample shared 115 of the 180 total genera. Together these 115 genera represented on average 80 % of the microbial abundance in our individuals. With regard to the relative abundance of the main phyla, the individuals were divided into two groups, group A and group B, on the basis of their taxonomic distribution (Figure 1). Group A comprised a low relative abundance of Bacillota (36.0%-68.1%), while Group B had higher and more similar relative abundance of Bacillota (69.7%-91.5%). Compared to Group B, Group A had a more variable relative abundance of Bacteriodota (Group A vs. Group B: 1.6%-49.8% vs. 0.1%-17.6%) and Pseudomonadota (Group A vs. Group B: 1.7%-49.8% vs. 1.1%-21.3%). Significant inter-individual variability in genus and phyla (R^2:0.50, p-value: 0.001) was observed between group A and group B.

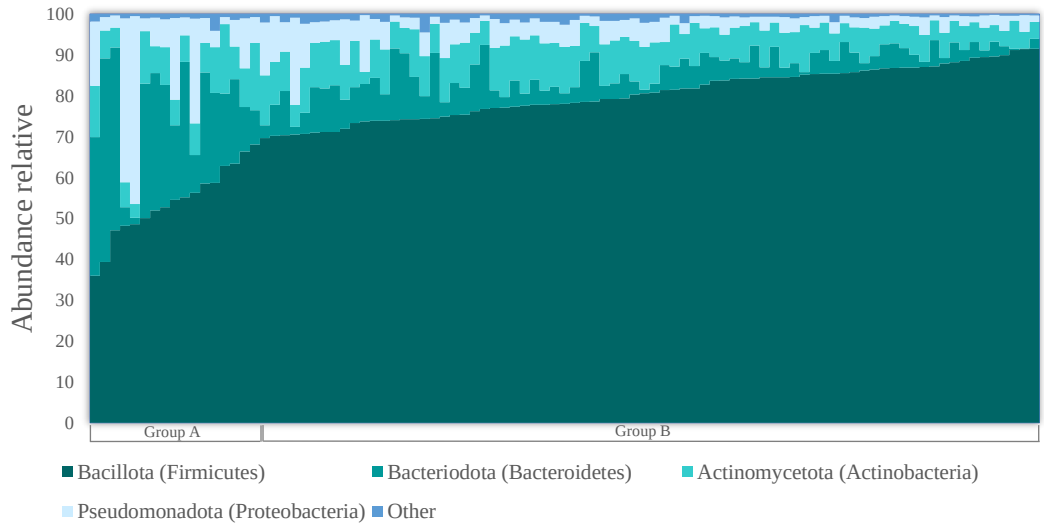


Figure 1 Inter-individual variability and relative abundance of the main bacterial phyla, AAS-Lynch, France, 2024 (n=95). Each vertical bar represents a stool sample (ordinal axis). The 'Other' category corresponds to the sum of the percentages of the minor phyla. The population is divided into two groups (Group A and Group B) according to their relative abundance of Bacillota.

In multiadjusted analysis, a significant difference in cake and biscuit consumption was observed between groups A and B, with lower consumption in group A. Other dietary intakes as well as clinical characteristics (history of CRC or colorectal adenoma), socio-demographic characteristics or time interval between colonoscopy and stool collection did not differ between the two groups.

We also investigated whether there was a difference in microbial structure with the presence of a history of CRC or colorectal adenoma in univariate analysis. All results were not significant.

Associations between dietary intakes and α-diversity

Figure 2 shows the standardized linear regression coefficients of the associations between the z-score nutritional variables and z-score α-diversity indices (all coefficients and P-values, including for the sensitivity analysis are presented in Supplemental Table 1).

The significant results common to the sensitivity analyses and the principal model are as follows. The Shannon index is negatively associated with consumption of red meat, cholesterol and animal proteins (β: -0.083 to β: -0,379) and is positively associated with proteins plant / animal proteins ratio and plant proteins (β: 3.978 and β: 0.935, respectively). The Simpson index is negatively associated with cholesterol and SFA (β: -0.006 and β: -0.066, respectively). Finally, richness is associated with breakfast cereal consumption (β: 36.388).

In main model, we also observed that negative associations between Shannon and Simpson diversity indices and Western pattern, consumption of red meat, fried products and cake and biscuits (β: -0.006 to β:-0.802). Intakes of cholesterol, MUFA, animal proteins, sodium and retinol (β: -0.001 to β: -0.379) were also negatively associated with both indices.

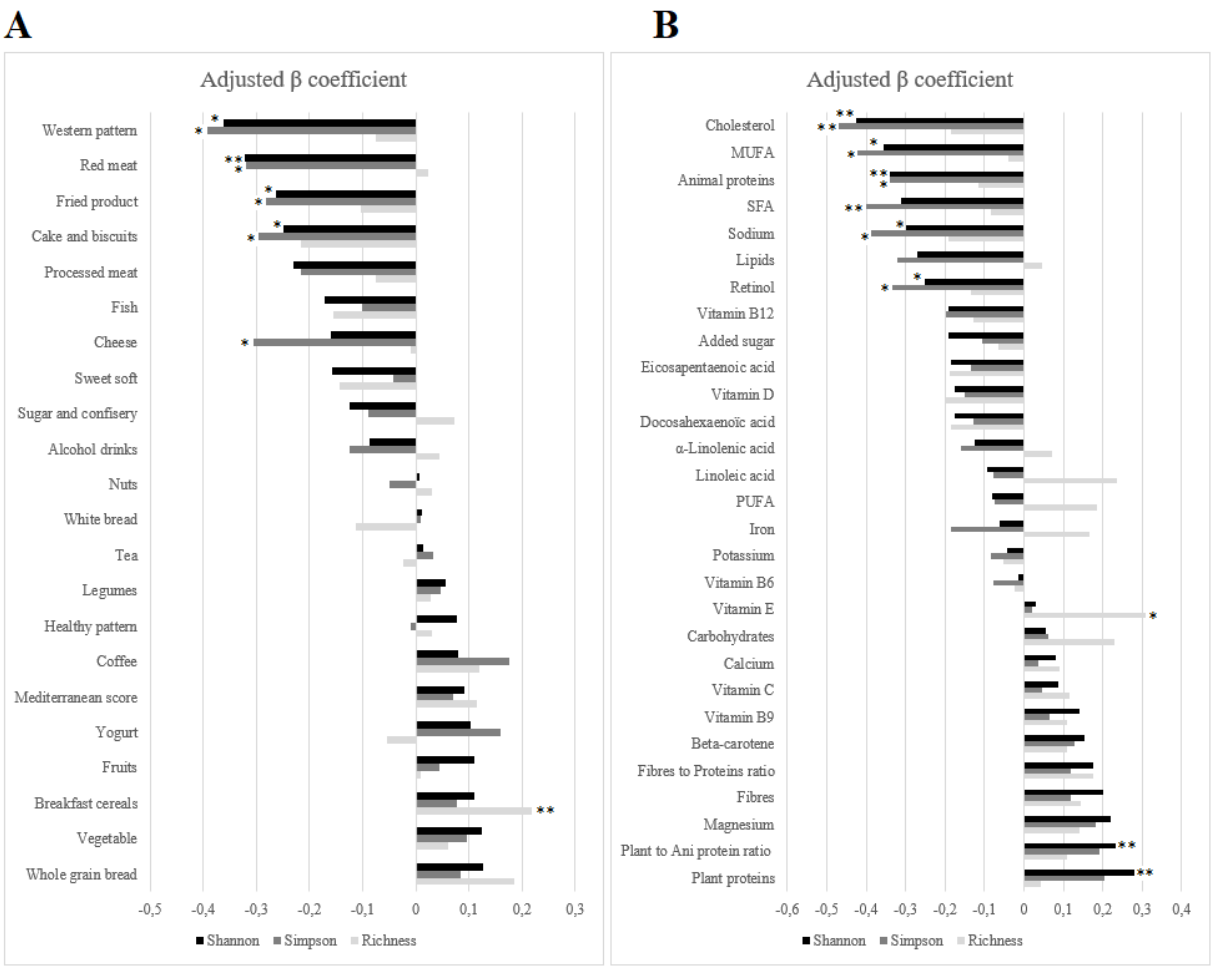


Figure 2 Standardized β coefficient of linear regression between alpha diversity indexes (Richness estimate, Simpson's index and Shannon 's index) and nutritional variables (dietary intakes, physical activity and sedentariness) of main model, AAS-Lynch, France, 2024 (n=95). Association between alpha diversity indexes and dietary group, dietary pattern, ratio, Mediterranean score (A) and macro and micronutrient intakes (B), adjusted for age, sex, BMI, energy intake, Met.h/day, history of cancer, precariousness and recent colonoscopy. All results are reported in Supplemental Data.

** Significant association found in main model with outlier imputation and sensitivity models (model 2 without outlier imputation and model 3 with outlier suppression), P-value < 0.05.
* Significant association only with main model, P-value < 0.05.
Abbreviations: Plant/Ani protein ratio: Plant to Animal proteins ratio; Fibres/Proteins ratio: Fibres to Proteins ratio; SFA: Short Fatty Acid; MUFA: Monounsaturated Fatty Acid; EPA: Eicosapentaenoic acid; DHA: Docosahexaenoïc acid; PUFA: Polyunsaturated Fatty Acid.

Associations between dietary intakes and β-diversity

Figure 3 presents the associations between nutritional variables and β-diversity. The corresponding R^2 and P values, including for the sensitivity analysis, are presented in Supplemental Table 2.

In the main model, β-diversity was significantly associated with dietary groups such as fruits, breakfast cereals, red meat, cakes and biscuits, Western pattern (R^2 between 0.020 and 0.0028) and the macronutrient intakes plant proteins and MUFAs (R^2: 0.021 and R^2: 0.022, respectively).

Only the dietary intake of plant proteins (R^2: 0.021) and the consumption of breakfast cereals (R^2: 0.021) were common between the main model and the 2 sensitivity analyses.

The directions of these associations were determined using dbRDA (Figure 4). All food consumption and nutrient intakes that had a significant association with β-diversity, as well as all the covariates mentioned previously in main model were included in the analysis. These covariate-adjusted dietary intakes explained 11 % of the constrained variance (Supplemental Table 3). The first 2 axes represented 36.4 % of the constrained variance and 3.9 % of the total variance. Qualitative interpretation of the plot showed that axis 2 divided our food variables into two groups. The red meat, Western pattern and the nutritional intakes of MUFA were oriented upwards in opposition to the plant proteins, fruits, cake and biscuit and especially the breakfast cereals. Moreover, focusing on axis 2, we found that fruit consumption differed from the Western diet and the consumption of cakes and biscuits.

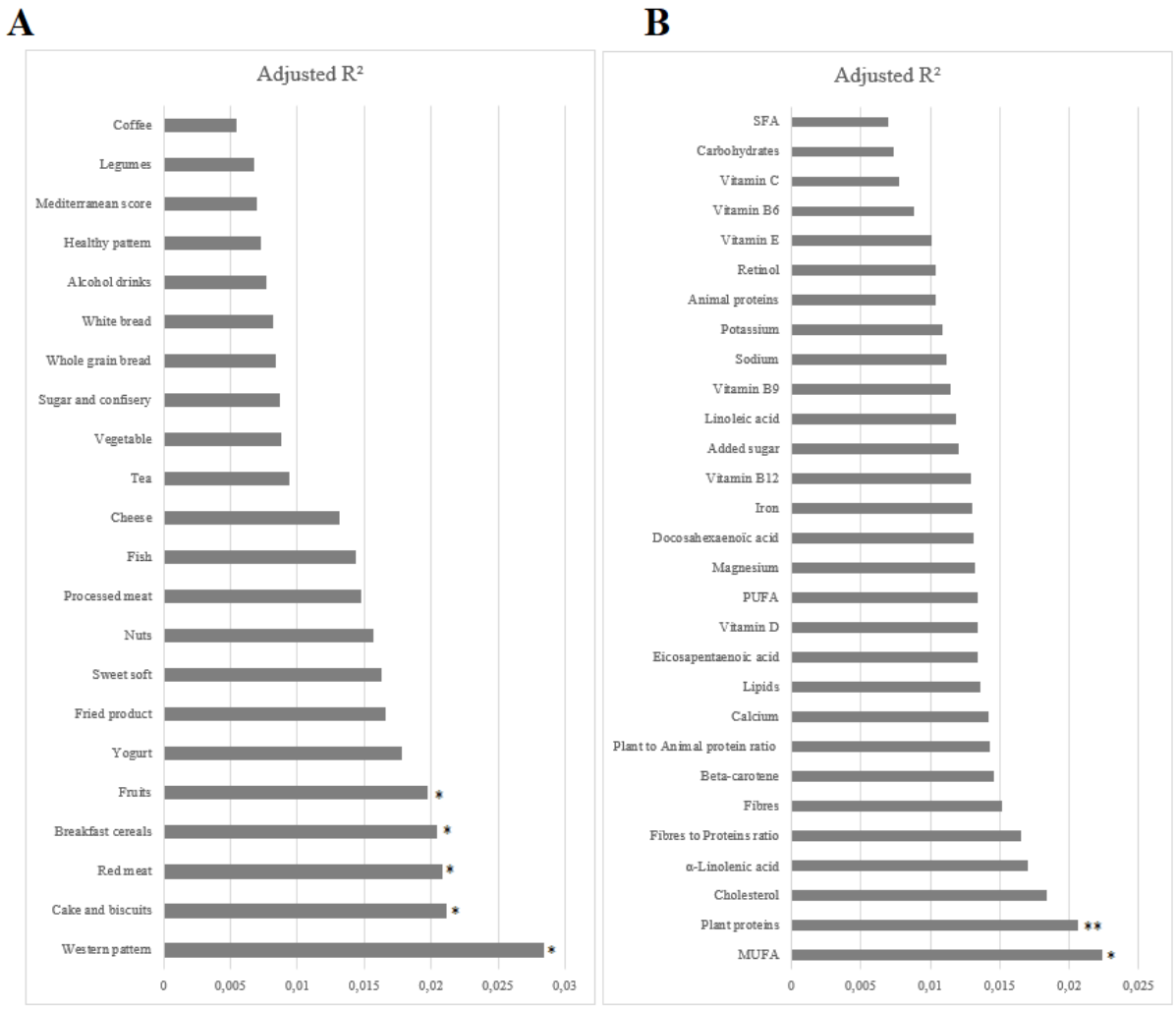


Figure 3 Proportions of variation (R^2) in gut microbiota composition (Bray-Curtis dissimilarity) explained by dietary intakes, AAS-Lynch, France, 2024 (n=95). R^2 of dietary group, dietary pattern, ratio, Mediterranean score (A) and macro and micronutrient intakes (B), adjusted for age, sex, BMI, energy intake, Met.h/day, history of cancer, precariousness and recent colonoscopy.
** Significant association found in main model with outlier imputation and sensitivity models (model 2 without outlier imputation and model 3 with outlier suppression)., P-value < 0.05.
* Significant association only with main model, P-value < 0.05.
Abbreviations: R^2: Proportions of explained variation; Plant/Ani protein ratio: Plant to Animal proteins ratio; Fibres/Proteins ratio: Fibres to Proteins ratio; EPA: Eicosapentaenoic acid; DHA: Docosahexaénoïque acid; PUFA: Polyunsaturated Fatty Acid; SFA: Short Fatty Acid; MUFA: Monounsaturated Fatty Acid.

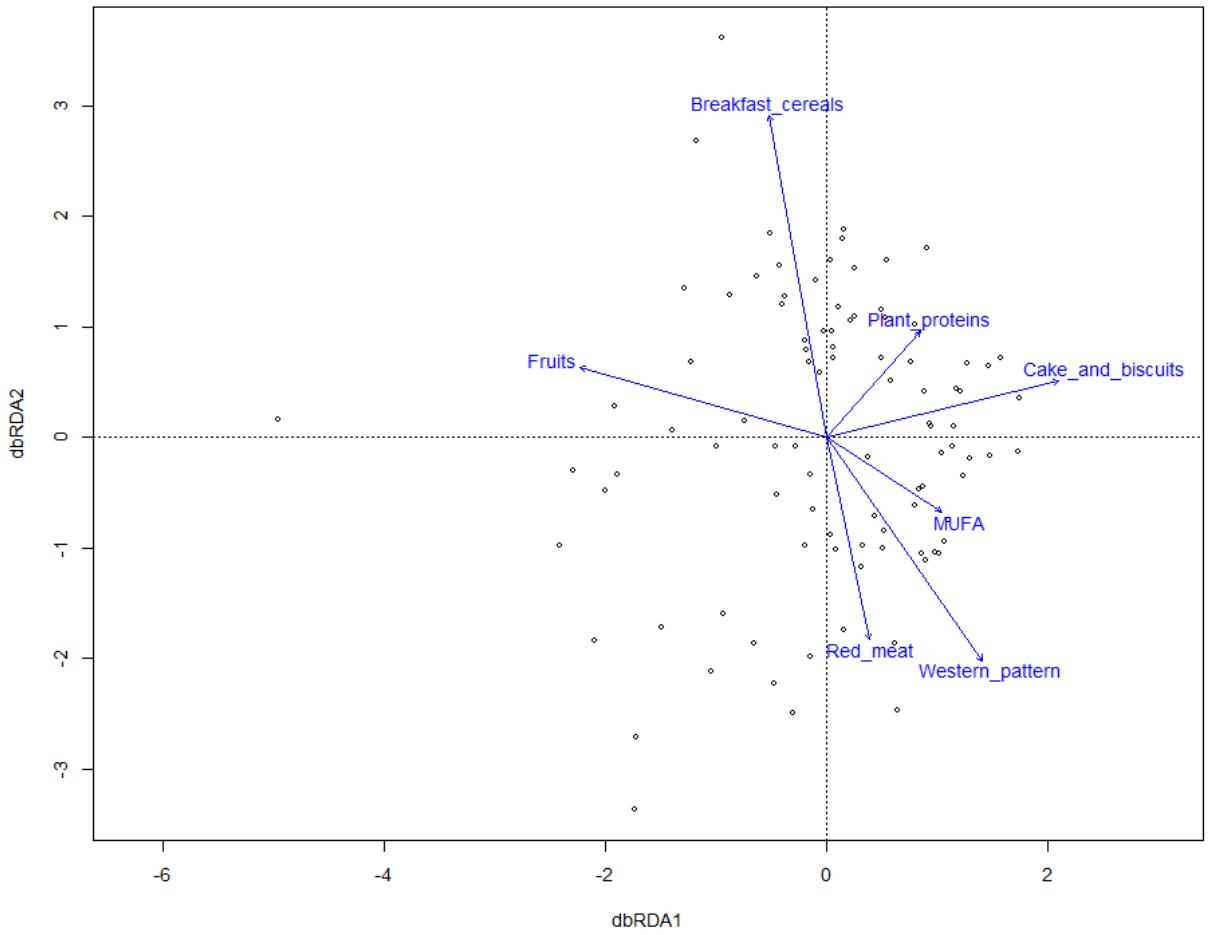


Figure 4 Visualisation of redundancy analysis based on the Bray-Curtis distance for dietary intakes significantly associated with beta diversity, AAS-Lynch, France, 2024 (n=95). Vectors show the direction - in which each dietary variable is adjusted for covariates and dietary variables - that is most associated with the first 2 axes of the ordination. The longer the vector, the greater its contribution to the variance. The closer two vectors are, the more similar their impact on variance. Abbreviation: dbRDA: Distance-based redundancy analysis.

Associations between dietary intakes and Enterotypes

DMM analysis suggested that bacterial data could be separated into three components. (Supplemental Figure 1A) The 3 components had roughly similar weights with a mean weight of each cluster π=0.39,0.33, 0.28 and highly variable between clusters with a mean variability of σ=449.4, 136.2, 762.1. The visualisation of the Bray-Curtis distance of these enterotypes is shown in Supplemental Figure 1B. We observed an imperfect spatial separation of the centroids of the three clusters. Indeed, enterotypes 1 and 3 seem to share some bacterial genera with enterotype 2. The predominant genera in each of the three enterotypes are largely identical, with a high proportion of *Faecalibacterium*, *Blautia*,

Steptococcus, *Roseburia* and uncultured genera (Supplemental Figure 1C). The relative abundance of the bacterial taxa identified in the literature, namely *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella* and *Ruminococcus* in each of the clusters is shown in Supplemental Figure 1D. Enterotype 1 had a higher relative abundance of *Faecalibacterium* and *Ruminococcus* while the genera *Bacteroides* and *Prevotella* were more important in enterotype 2. Enterotype 1 and 3 seemed to share common repartition of different genera. Overall distinct bacterial profiles between enterotypes were unclear.

The main model showed that individuals characterised by enterotype 2 compared with enterotype 1 had lower consumption of nuts and coffee. In addition, individuals characterised by enterotype 3 compared with enterotype 1 were associated with a higher consumption of wholemeal bread, a higher plant protein/animal protein ratio and fibre/protein ratio, as well as a higher intake of plant protein and vitamin B9, and a lower intake of cholesterol. No significant differences in food intake were observed between enterotype 1 and enterotype 3 (supplementary table 4).

The significant results observed in the main model and in the sensitivity models showed that individuals characterised by enterotype 2 consumed less coffee than enterotype 1. Individuals characterised by enterotype 3 had a higher consumption of plant proteins, a higher ratio of plant proteins to animal proteins and a higher intake of vitamin B9 than enterotype 2 (supplementary table 4).

Associations between dietary intakes and relative abundance of genera

The MaAlin2 analysis of a total of 180 OTUs suggested a negative association between *Porphyromonas*, *Prevotellaceae_UCG.003*, *Desulfomicrobium*, *Candidatus Symbiothrix* and EPA, DHA and vitamin D intakes, as well as a negative trend between fish consumption in the main model and the sensitivity models (Table 3).

Table 3: Association between dietary intakes and relative abundances of taxa after multiple-testing correction using MaAsLin 2, multivariate association with linear models, AAS-Lynch Microbiote study, France, 2024 (n=95)

		Main model (a)					Model 2 (b)					Model 3 (c)				
Variables	**Genus**	**N**	**Cove-rage (%)**	**MaAsLin coefficient (d)**	**p-value (e)**	**q value (f)**	**N**	**Cove-rage (%)**	**MaAsLin coefficient (d)**	**p-value (e)**	**q value (f)**	**N**	**Cove-rage (%)**	**MaAsLin coefficient (d)**	**p-value (e)**	**q value (f)**
Processed meat	Catonella	95	98	-0.190	0.594	0.923	95	98	0.058	0.657	0.810	95	100	0.039	0.855	0.945
	Coprococcus_1	95	100	-0.145	0.193	0.923	95	100	-0.075	0.604	0.786	95	100	0.035	0.809	0.945
	Faecalibacterium	95	100	0.054	0.711	0.923	95	99	0.248	0.096	0.319	95	99	-0.045	0.505	0.930
	Fusicatenibacter	95	100	-0.133	0.217	0.923	95	96	-0.848	0.012	0.102	95	92	-0.142	0.230	0.930
	Lachnospiraceae_ge	95	100	-0.156	0.293	0.923	95	100	-0.059	0.516	0.717	95	100	-0.031	0.834	0.945
	Oribacterium	95	100	0.080	0.682	0.923	95	97	-0.351	0.000	**0.013**	95	96	-0.130	0.395	0.930
	Oscillospira	95	99	-0.022	0.882	0.966	95	98	-0.019	0.867	0.907	95	100	-0.010	0.957	0.986
	Stomatobaculum	95	99	-0.038	0.804	0.932	95	69	-0.031	0.775	0.882	95	100	0.038	0.751	0.945
Fish	Desulfomicrobium	95	100	0.256	0.001	0.098	95	94	-0.459	0.000	**0.030**	95	100	0.256	0.002	0.094
	Porphyromonas	95	95	-0.785	0.001	0.098	95	95	-0.729	0.000	**0.030**	95	95	-0.758	0.001	0.094
	Prevotellaceae_UCG.003	95	98	-0.287	0.002	0.098	95	95	-0.975	0.000	**0.002**	95	98	-0.292	0.001	0.094
Fibres to Proteins ratio	Parasutterella	95	69	-0.077	0.673	0.957	95	69	0.082	0.380	0.736	95	69	-0.088	0.375	0.956
EPA	Bacteroides	95	99	-0.391	0.008	0.142	95	99	-0.451	0.011	0.254	95	99	-0.396	0.008	0.148
	Candidatus_Symbiothrix	95	99	-0.576	0.001	**0.044**	95	89	-0.626	0.001	**0.045**	95	98	-0.409	0.001	**0.034**
	Clade_II_ge	95	100	0.218	0.017	0.171	95	98	-0.230	0.057	0.508	95	95	-0.377	0.014	0.154
	Desulfomicrobium	95	98	-0.401	0.001	**0.044**	95	94	-0.432	0.001	**0.045**	95	99	-0.579	0.001	**0.046**
	Halomonas	95	100	0.213	0.008	0.142	95	98	-0.233	0.011	0.254	95	100	0.213	0.009	0.148
	Porphyromonas	95	95	-0.853	0.000	**0.014**	95	95	-0.813	0.000	**0.008**	95	95	-0.832	0.000	**0.013**
	Prevotellaceae_UCG.003	95	98	-0.341	0.000	**0.014**	95	95	-1.044	0.000	**0.000**	95	98	-0.346	0.000	**0.013**
DHA	Bacteroides	95	99	-0.383	0.010	0.176	95	99	-0.447	0.011	0.295	95	99	-0.388	0.009	0.163

	Clade_II_ge	95	99	-0.229	0.021	0.212	95	98	-0.213	0.080	0.542	95	94	-0.306	0.019	0.193
	Halomonas	95	100	0.215	0.008	0.176	95	98	-0.223	0.016	0.312	95	100	0.216	0.008	0.163
	Porphyromonas	95	95	-0.835	0.000	**0.020**	95	95	-0.815	0.000	**0.008**	95	95	-0.811	0.000	**0.019**
	Prevotellaceae_UCG.003	95	98	-0.336	0.000	**0.020**	95	95	-1.028	0.000	**0.001**	95	98	-0.341	0.000	**0.019**
Vitamin D	Halomonas	95	99	-0.351	0.018	0.217	95	98	-0.227	0.014	0.264	95	88	-0.528	0.010	0.202
	Porphyromonas	95	95	-0.797	0.000	**0.040**	95	95	-0.822	0.000	**0.006**	95	95	-0.772	0.000	**0.041**
	Prevotellaceae_UCG.003	95	98	-0.335	0.000	**0.037**	95	95	-0.997	0.000	**0.001**	95	98	-0.340	0.000	**0.033**
Vitamin B12	Porphyromonas	95	86	-0.516	0.019	0.309	95	95	-0.746	0.000	**0.032**	95	98	-0.229	0.013	0.346
	Prevotellaceae_UCG.003	95	89	-0.451	0.018	0.309	95	95	-0.869	0.000	**0.021**	95	61	-0.772	0.013	0.346
Potassium	Veillonella	95	98	0.674	0.000	**0.008**	95	98	0.604	0.000	0.052	95	98	0.680	0.000	**0.010**

(a): Main model with outlier imputation.

(b): Model without outlier imputation.

(c): Model with outlier suppression.

(d): MaAsLin Coefficient, coefficient of linear regression.

(e): p-value adjusted for age, sex, BMI, total energy intake, Met.h/day, history of cancer, precariousness and recent colonoscopy.

Discussion

In this multicentre study we tested the associations between dietary intakes and the diversity, composition and structure of the fecal microbiota of 95 French adults with LS. Our data showed that, after adjustment for multiple confounding factors, the quality of the diet - assessed in the year preceding stool collection - was associated with α and β fecal microbial diversity. In addition, reduced relative abundance of certain OTUs was associated with EPA, DHA and vitamin D intake.

To our knowledge, no study has documented the association between dietary intakes and fecal microbiota in patients with LS. Our results show that participants with a Western diet and dietary groups for which it is advised to reduce their consumption, such as fried products, cakes and biscuits, exhibited lower α-diversity indices. In addition, higher consumption of red meat and its associated nutrients such as animal protein, cholesterol, SFAs were negatively associated with α-diversity indices. Western diet, macronutrients (plan proteins and MUFA), as well as red meat, fruits, breakfast cereals and cake and biscuit consumption were also associated to differences in the composition of fecal microbiota assessed using β-diversity Bray-Curtis index. Moreover, the qualitative interpretation of the β-diversity plot showed a contrast between a more Western, meat-based diet and plant-based foods such as vegetable proteins, fruit and breakfast cereals. The FFQ did not distinguish between refined and wholegrain breakfast cereals and oat flakes, which are a source of fibre, which could explain these results.

A French study [n=862] of healthy participants found negative correlations between α-diversity and consumption of fried foods, sweetened meat drinks and processed meat. (37) Additionally, healthy food choices, assessed using the HFC (Healthy Food Choice) score in healthy individuals in Finland [n=4930], were associated with a richer microbiota, particularly via food groups that were sources of fibre. (38) Associations with diet α-diversity and β-diversity have been found in two large-scale cohorts of healthy European populations [n=1179 (39) n=1135 (15)]. As shown in our results, α-diversity was positively correlated with the consumption of vegetables and dairy products and negatively correlated with the consumption of fried products and meat. (39) These food groups also individually explained a proportion of the variability in intestinal microbiota. (15,39) While plant proteins were associated with higher α-diversity indices, we observed lower diversity with animal proteins, confirmed by a plant to

animal protein ratio positively associated with α-diversity. An increase in diversity was observed with total, animal and plant proteins. (40) The decrease in diversity associated with animal proteins could be due to the significant contribution of red meat and processed meat as sources of animal proteins, to the detriment of poultry in our population. In addition to the influence on microbial diversity, proteins are associated with the presence of certain intestinal bacteria. (40) In fact, Pea protein has also been observed to increase intestinal SCFA levels, allowing maintenance of the mucosal barrier and having an anti-inflammatory action, animal proteins increased the bacteria associated with bile-tolerant anaerobes. This suggests the importance of differentiating protein sources and quantities consumed.

We found that participants with a Western diet - characterised by a low consumption of fruit and nuts and a high consumption of red meat, processed meat, fried products and alcohol - had lower α-diversity indexes. The study of a posteriori dietary patterns in association with microbial diversity is fairly recent. This facilitates the interpretation of the results by providing information about the overall quality of each participant's diet. Similar results have been observed with the Western pattern in healthy adults. (41) Surprisingly, we found no significant association with the Healthy pattern and consumption of associated food groups such as fruit, vegetables, legumes, nut, fish and hot drinks (tea and coffee). A Swedish population-based study did not find any association between Shannon's index and healthy pattern either. The Swedish healthy pattern and this study healthy pattern were correlated with similar food groups. (42)

Interestingly, higher red meat consumption (associated with reduced α-diversity and explaining some of the microbial variance) is a proven nutritional risk factor for CRC. (6) Associations between dietary intakes and risk of CRC in LS individuals has not been established yet. This link between diet and CRC could be partly mediated by an imbalance in the intestinal microbiota also called dysbiosis. It would appear that the Western diet is positively associated with the risk of CRC. (43) It is also associated with a risk of gut microbiota dysbiosis. (44,45) In contrast, diets rich in fibre (for example Mediterranean or vegetarian diet) - associated with a reduced risk of CRC (43) - could prevent dysbiosis (45), while numerous studies have linked dysbiosis to obesity, diabetes, chronic respiratory disease and inflammatory bowel disease, among other diseases. (46) Dysbiosis would also play a role in

carcinogenesis, through its influence on cell cycle regulation and immune system activity. (46) The gut microbiota is particularly studied in the case of CRC and appears to have a direct or indirect influence on the initiation and progression of CRC. For example, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* species produce genotoxic metabolites that directly damage the DNA of colonic epithelial cells. (47,48) In patients with LS, studies have mainly focused on the microbiome characteristics associated with the presence and occurrence of a colonic adenoma (precancerous lesions). However, no single taxon has been identified in adenoma carriers [n=100]. (21) Furthermore, metagenomic taxonomy and metagenomic function were not predictive of the development of adenoma (21) which does not rule out research into the detection of microbial change at a more advanced stage. Indeed, the microbiota of patients with LS with CRC or a history of CRC differed from those of healthy patients with or without LS. (20,49,50)

The abundance of *Porphyromonas* and Prevotellaceae_UCG.003 OTUs was inversely associated in our population with EPA, DHA and vitamin D intakes and tended to be negatively associated with fish consumption. Several meta-analyses have demonstrated an enrichment of species of the *Porphyromonas* genus in patients with sporadic CRC compared with controls (51,52), as well as an enrichment of the Prevotellaceae family (53). In addition, the *Desulfomicrobium* genus was inversely associated with EPA consumption in our population, with a negative trend associated with fish consumption. This bacterial genus produces hydrogen sulphide and this metabolite is often present in the faeces of patients suffering from bloody diarrhoea, microbial infections and chronic inflammatory bowel disease. (54) EPA and DHA have numerous effects, including anticancer activity, and modulation of the intestinal microbiota could contribute to the preventive properties of these fatty acids. (55) EPA and DHA supplementation in healthy individuals had no effect on microbial diversity but did increase the abundance of bacteria producing butyrate (56), a bacterial metabolite with beneficial effects on health, notably via its anti-cancer and anti-inflammatory properties on intestinal cells (57). Regarding vitamin D, data from preclinical and prospective studies suggested an inhibitory effect on colorectal carcinogenesis, although these results have not been confirmed by interventional trials. (58) Its preventive role on carcinogenesis could be mediated by modulation of the intestinal microbiota. (59)

We determined 3 different enterotypes using DMM method, but these were composed of bacterial genera that were fairly similar to each other, with no clear separation in space. The existence of a stable enterotype has been called into question in recent years, notably because of the variation in microbial load between samples, the robustness of enterotype groups and the instability of these groupings over time. (61) Numerous studies have identified associations with diet and enterotypes, among others, and remain informative in cases where diversified samples are studied with sufficiently different lifestyles and diets. (61)

Overall, observations on the influence of diet on microbial diversity, structure and composition in healthy populations, together with preliminary data from our study, indicate that the composition of faecal microbiota is associated with diet in people with LS. The effect sizes of the associations were modest but comparable to those found in other larger cross-sectional studies.(15,37,38) The present work provides information on the associations of food groups and nutrients with alterations in the gut microbiota, which merit further investigation.

One of the strengths of this study lies in the quality of the dietary data obtained from a FFQ representative of dietary habits and validated in the French population. This has enabled us to study the diet as a whole through food groups consumption, nutrient intakes as well as dietary patterns. In addition, our study was carried out in individuals confirmed as MMR mutation carriers whose colonoscopy at the time of inclusion certifies the absence of cancer. Clinical and anthropological data collected or measured by qualified personnel avoids exposure to potential reporting bias. Further, this study is multicentric and the centers cover metropolitan France, which improves the reproducibility and generalisability of the research results. The almost exhaustive record of medical history and clinical variables in the medical records enabled us to verify the effects of covariates on microbiota and diet.

However, this study has certain limitations. The small size of our sample may have led to a lack of power, thus limiting our ability to detect significant associations. In addition, the small number of patients with co-morbidities such as diabetes, cardiovascular disease or metabolic disorders did not allow us to include these factors in our analysis. The study method involved stool sampling of study participants, which had to be preceded by a colonoscopy between 0 and 6 months prior to inclusion.

Colon preparation at the time of colonoscopy and at each colonoscopy, at least once every two years, may have caused instability in the composition of the faecal microbiota. Although we adjusted our analyses on the time elapsed between stool collection and the last colonoscopy, it is possible that colonoscopy preparation affected the stability of the patient's microbiota structure. In addition, the 16S rRNA gene sequencing method limits the amount of information detected at genus level and does not allow the determination of bacterial species compared to shotgun sequencing. (63) Analysis of the microbiota using metagenomic and metatranscriptomic sequencing of stools could be considered in future prospective analyses to further characterize the bacterial species potentially mediating between diet and pathophysiology in subjects with LS.

To date, no other study in the literature has examined the associations between diet and the microbiota of patients with LS. We showed that a Western diet - characterised by a high consumption of red meat, processed meat and alcoholic beverages and a low consumption of fibre-rich foods - was an important factor in reducing bacterial diversity. Furthermore, we observed an association between enriched bacterial OTUs in patients with CRC or inflammatory diseases and a decrease in EPA, DHA and/or vitamin D intakes. This suggests that diet may play a role in promoting gut microbiota balance in LS. These preliminary data provide a starting point for studying the mediating effect of the gut microbiota in associations between diet and the risk of colorectal cancer in patients genetically predisposed to CRC. These results need to be confirmed by larger-scale studies involving the use of metagenomic analysis and a prospective follow-up. In addition, longitudinal studies evaluating the composition of the intestinal microbiota and diet intakes at the different stages of carcinogenesis are needed to determine the causal effects of dysbiosis and dietary intake on the development and progression of CRC.

Acknowledgments

We sincerely thank Pr. Antoine Bridier-Nahmias for his important contribution to this work, in particular the sequencing and bioinformatics processing of microbial data, as well as the Avicenne biological resources platform in particular Nathalie Barget and Lucie Del Pozo for processing stool samples. We also thank Dr. Sirine Hammami and Dr. Jeremy Vanhelst for processing physical activity data and for their work on this project.

This study has been conducted using the AAS-Lynch study resource, the authors would like to thank all AAS-Lynch patients their cooperation to the study. We acknowledge the gastroenterologist and health staff for their collaboration and technical contribution in the study.

The following persons are AAS-Lynch Study Group 2024:

Robert Benamouzig, Mourad Benallaoua, Amal Aït Omar, Zahia Ben abdesselam, Sabine Helfen, Tawba Korichi, Lyes Fenniche, Marouane Boubaya, Idir Mazouzi, Florence Mary, Azziz Zaanan, Géraldine Perkins, Pierre Laurent-Puig, Anne Netter-Coti,Jean-Christophe Saurin, Laurence Faivre-Olivier, Sophie Lejeune, Afane Brahimi, David Tougeron, Simon Pernot, François Cornelis, Julien Scanzi, David Malka, Simonea Cosconea, Paul Gesta, Stephanie Chieze-Velro, Véronique Mari, Louise Crivelli, Samuel Lesourd, Estelle Cauchin, Caroline Abadi, Iradj Sobhani, Côme Lepage, Bardou Marc, Sophie Nambot, Alain Lortholary, Claude El Kouri, Helene Castanie, François Dewaele, Dorothée Chocteau-Bouju, Benjamin Linot, Jean-Paul Lagasse, Belinda Tchoundjue, Barbara Dauvois, Jean Louis Legoux, Sofia Herrman, Jacques Mauillon, Françoise Desseigne, Mathieu Sarabi, Clémence Morin, Pauline Rochefort, Olivier Ingster, Françine Fein, Thomas Aparicio, Nelson Lourenco, Mathilde Brasseur, Olivier Bouché, Anthony Lopez, Marie Muller, Amani Asnacois, Anne Laure Viling

Contributor's statement

ND : Formal analysis, Methodology, Writing - original draft, Writing - review & editing

EC : Methodology, Writing - review & editing

CJ : Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing

NA : Formal analysis

MB : Conceptualization, Funding acquisition, Methodology

AAO : Conceptualization, Funding acquisition, Methodology

ALG : Data curation, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Validation

RB : Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Supervision, Project administration, Writing - review & editing

MDT : Supervision, Project administration, Writing - review & editing

Funding:

AAS-Lynch study was financially supported by Clinical Research Hospital Program (PHRC: the project number PHRC-K13-117). Another grant was obtained from ARC (National Cancer research association) under the number POPHARC201501226; another independent international committee approved this funding. The founding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analysis, or interpretation of data; and in the writing of the manuscript.

Data sharing:

Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available upon request pending approval.

Ethics approval and consent to participate

Ethical committee approval under the number 09-2016 was obtained on March 14, 2016.

Governmental Drug agency (ANSM) authorization under the number 160223A-42 was obtained on June 10, 2016. Written informed consent to participate will be obtained from all study participants.

Declaration of competing interests:

The authors declare no conflict of interest. The founding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analysis, or interpretation of data; and in the writing of the manuscript.

References

1. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. Gastroenterology. 1 avr 2023;164(5):783-99.

2. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. mars 2017;26(3):404-12.

3. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/

4. IARC. Cancer Incidence and Mortality Worldwide.

5. Talseth-Palmer BA, Wijnen JT, Grice DM, Scott RJ. Genetic modifiers of cancer risk in Lynch syndrome: a review. Fam Cancer. 2013;12(2):207-16.

6. World Cancer Research Fund (WCRF), American Institute for Cancer Research (AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2007;

7. Demaré N, Julia C, Bellicha A, Benallaoua M, Aït Omar A, Arnault N, et al. Dietary behaviours of individuals with lynch syndrome at high risk of colorectal cancer: Results from the AAS-lynch study. Clinical Nutrition ESPEN. 1 oct 2023;57:197-206.

8. Diergaarde B, Braam H, Vasen HF, Nagengast FM, van Muijen GNP, Kok FJ, et al. Environmental factors and colorectal tumor risk in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. juin 2007;5(6):736-42.

9. Botma A, Vasen HFA, Duijnhoven FJB van, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Kampman E. Dietary patterns and colorectal adenomas in Lynch syndrome. Cancer. 2013;119(3):512-21.

10. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med. 15 déc 2016;375(24):2369-79.

11. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. janv 2019;7(1):14.

12. Mitchell CM, Davy BM, Hulver MW, Neilson AP, Bennett BJ, Davy KP. Does Exercise Alter Gut Microbial Composition? A Systematic Review. Med Sci Sports Exerc. janv 2019;51(1):160-7.

13. Prakash A, Peters BA, Cobbs E, Beggs D, Choi H, Li H, et al. Tobacco Smoking and the Fecal Microbiome in a Large, Multi-ethnic Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. juill 2021;30(7):1328-35.

14. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. janv 2019;16(1):35-56.

15. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J. Population-level analysis of gut microbiome variation. Science. 2016;352(6285):560-4.

16. Little RB, Murillo AL, Van Der Pol WJ, Lefkowitz EJ, Morrow CD, Yi N, et al. Diet Quality and the Gut Microbiota in Women Living in Alabama. Am J Prev Med. juill 2022;63(1 Suppl 1):S37-46.

17. Liu Y, Ajami NJ, El-Serag HB, Hair C, Graham DY, White DL, et al. Dietary quality and the colonic mucosa-associated gut microbiome in humans. Am J Clin Nutr. 1 sept 2019;110(3):701-12.

18. Filippis FD, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, Storia AL, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut. 1 nov 2016;65(11):1812-21.

19. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. nov 2019;16(11):690-704.

20. Rifkin SB. Gut microbiome composition in Lynch syndrome with and without history of colorectal neoplasia and non-Lynch controls.

21. Yan Y, Drew DA, Markowitz A, Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Nguyen LH, et al. Structure of the mucosal and stool microbiome in Lynch syndrome. Cell Host Microbe. 8 avr 2020;27(4):585-600.e4.

22. Soualy A, Deutsch D, Benallaoua M, Ait-Omar A, Mary F, Helfen S, et al. Effect of chemoprevention by low-dose aspirin of new or recurrent colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome (AAS-Lynch): study protocol for a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial. Trials. 4 sept 2020;21(1):764.

23. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology. 1 juin 1999;116(6):1453-6.

24. Kesse-Guyot E, Castetbon K, Touvier M, Hercberg S, Galan P. Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for French adults. Ann Nutr Metab. 2010;57(3-4):153-62.

25. Hercberg S. Étude SU.VI.MAX : table de composition des aliments (Nutritional composition table used in the SU.VI.MAX survey). Les éditions INSERM/Economica. Paris; 2005.

26. Sass C, Moulin J, Guéguen R, Abric L. Le score Epices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes (The Epices score: an individual precariousness score. Construction of the score and measurement of the relationship with in a population of 197,389 people). BEH. 2006;14:93-6.

27. Golubic R, May AM, Benjaminsen Borch K, Overvad K, Charles MA, Diaz MJT, et al. Validity of electronically administered Recent Physical Activity Questionnaire (RPAQ) in ten European countries. PLoS One. 2014;9(3):e92829.

28. Herrmann SD, Willis EA, Ainsworth BE, Barreira TV, Hastert M, Kracht CL, et al. 2024 Adult Compendium of Physical Activities: A third update of the energy costs of human activities. J Sport Health Sci. janv 2024;13(1):6-12.

29. Oxford Nanopore Technologies [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Guppy protocol - Guppy software overview. Disponible sur: https://community.nanoporetech.com/protocols/Guppy-protocol/v/gpb_2003_v1_revax_14dec2018

30. Wick R. rrwick/Filtlong [Internet]. 2024 [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: https://github.com/rrwick/Filtlong

31. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. Nucleic Acids Res. janv 2013;41(Database issue):D590-6.

32. Yilmaz P, Parfrey LW, Yarza P, Gerken J, Pruesse E, Quast C, et al. The SILVA and « All-species Living Tree Project (LTP) » taxonomic frameworks. Nucleic Acids Res. janv 2014;42(Database issue):D643-648.

33. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. avr 1997;65(4 Suppl):1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.

34. Legendre P, Anderson MJ. DISTANCE-BASED REDUNDANCY ANALYSIS: TESTING MULTISPECIES RESPONSES IN MULTIFACTORIAL ECOLOGICAL EXPERIMENTS. Ecological Monographs. 1999;69(1).

35. Mallick H, Rahnavard A, McIver LJ, Ma S, Zhang Y, Nguyen LH, et al. Multivariable association discovery in population-scale meta-omics studies. PLOS Computational Biology. 16 nov 2021;17(11):e1009442.

36. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet Multinomial Mixtures: Generative Models for Microbial Metagenomics. PLOS ONE. 3 févr 2012;7(2):e30126.

37. Partula V, Mondot S, Torres MJ, Kesse-Guyot E, Deschasaux M, Assmann K, et al. Associations between usual diet and gut microbiota composition: results from the Milieu Intérieur cross-sectional study. Am J Clin Nutr. 01 2019;109(5):1472-83.

38. Koponen KK, Salosensaari A, Ruuskanen MO, Havulinna AS, Männistö S, Jousilahti P, et al. Associations of healthy food choices with gut microbiota profiles. The American Journal of Clinical Nutrition. 1 août 2021;114(2):605-16.

39. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science. 29 avr 2016;352(6285):565-9.

40. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med. 8 avr 2017;15:73.

41. Cotillard A, Cartier-Meheust A, Litwin NS, Chaumont S, Saccareau M, Lejzerowicz F, et al. A posteriori dietary patterns better explain variations of the gut microbiome than individual markers in the American Gut Project. Am J Clin Nutr. 9 févr 2022;115(2):432-43.

42. Ericson U, Brunkwall L, Hellstrand S, Nilsson PM, Orho-Melander M. A Health-Conscious Food Pattern Is Associated with Prediabetes and Gut Microbiota in the Malmö Offspring Study. J Nutr. avr 2020;150(4):861-72.

43. Feng YL, Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Si CJ, Yu XL, et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev. mai 2017;26(3):201-11.

44. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, et al. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. Cells. 14 nov 2021;10(11):3164.

45. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. déc 2016;160(4):461-6.

46. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. Sig Transduct Target Ther. 23 avr 2022;7(1):1-28.

47. Wilson MR, Jiang Y, Villalta PW, Stornetta A, Boudreau PD, Carrá A, et al. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. Science. 15 févr 2019;363(6428):eaar7785.

48. Huycke MM, Abrams V, Moore DR. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. Carcinogenesis. mars 2002;23(3):529-36.

49. Ferrarese R, Zuppardo RA, Puzzono M, Mannucci A, Amato V, Ditonno I, et al. Oral and Fecal Microbiota in Lynch Syndrome. J Clin Med. 24 août 2020;9(9):2735.

50. Naddaf R, Carasso S, Reznick-Levi G, Hasnis E, Qarawani A, Maza I, et al. Gut microbial signatures are associated with Lynch syndrome (LS) and cancer history in Druze communities in Israel. Sci Rep. 24 nov 2023;13(1):20677.

51. Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. Nature Medicine. avr 2019;25(4):679-89.

52. Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, Pasolli E, Armanini F, Zolfo M, et al. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. Nat Med. avr 2019;25(4):667-78.

53. Wu Y jun, Xiong J fang, Zhan C nan, Xu H. Gut microbiota alterations in colorectal adenoma-carcinoma sequence based on 16S rRNA gene sequencing: A systematic review and meta-analysis. Microbial Pathogenesis. 1 oct 2024;195:106889.

54. Kushkevych I, Dordević D, Vítězová M. Possible synergy effect of hydrogen sulfide and acetate produced by sulfate-reducing bacteria on inflammatory bowel disease development. J Adv Res. 24 mars 2020;27:71-8.

55. Fu Y, Wang Y, Gao H, Li D, Jiang R, Ge L, et al. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. Mediators Inflamm. 2 janv 2021;2021:8879227.

56. Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. Gut. 1 nov 2018;67(11):1974-83.

57. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiology Reviews. 1 sept 2014;38(5):996-1047.

58. Peixoto RD, Oliveira LJ de C, Passarini T de M, Andrade AC, Diniz PH, Prolla G, et al. Vitamin D and colorectal cancer – A practical review of the literature. Cancer Treatment and Research Communications. 1 janv 2022;32:100616.

59. Serrano D, Pozzi C, Guglietta S, Fosso B, Suppa M, Gnagnarella P, et al. Microbiome as Mediator of Diet on Colorectal Cancer Risk: The Role of Vitamin D, Markers of Inflammation and Adipokines. Nutrients. 25 janv 2021;13(2):363.

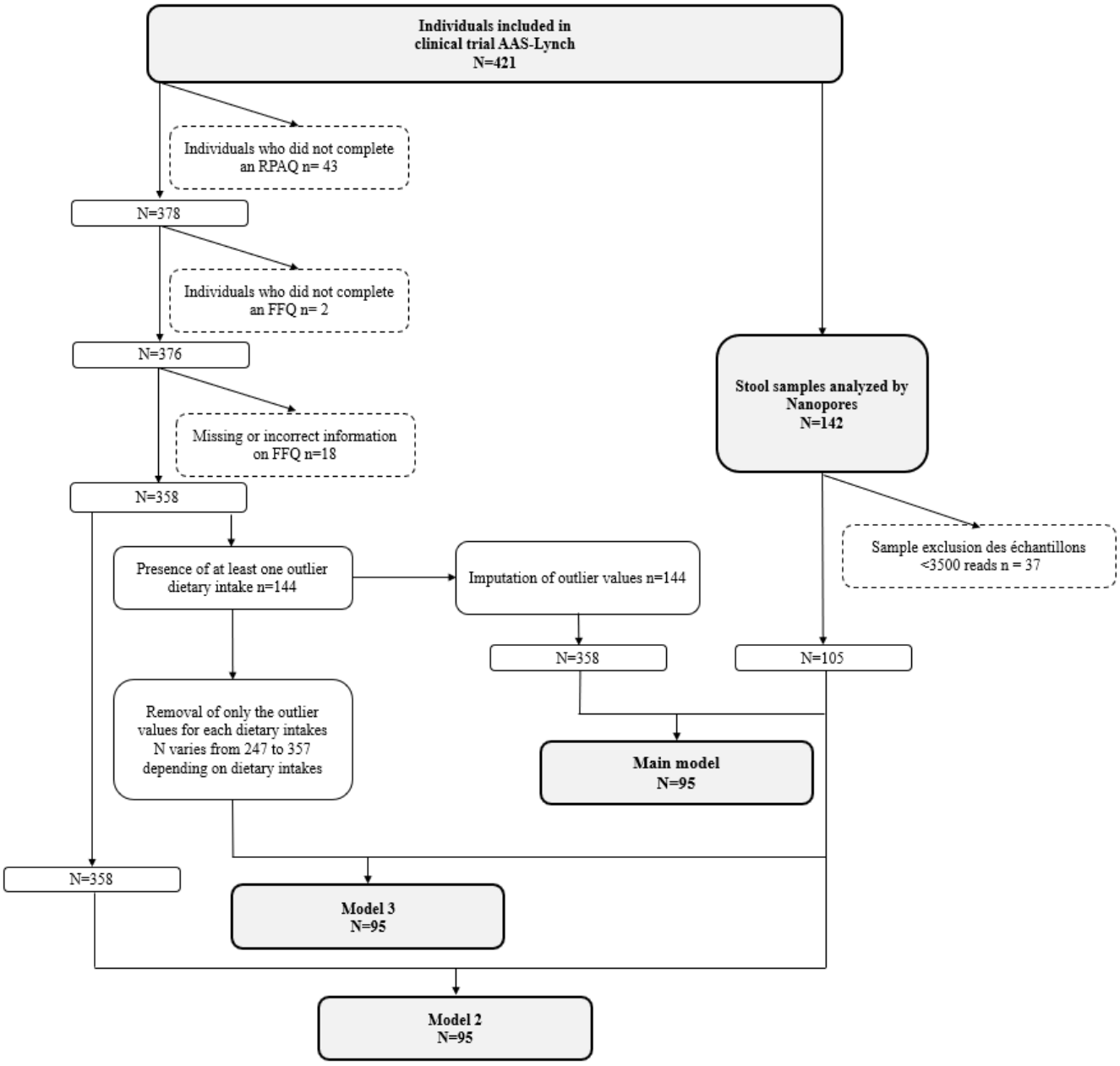
60. Bulygin I, Shatov V, Rykachevskiy A, Raiko A, Bernstein A, Burnaev E, et al. Absence of enterotypes in the human gut microbiomes reanalyzed with non-linear dimensionality reduction methods. PeerJ. 8 sept 2023;11:e15838.

61. Durazzi F, Sala C, Castellani G, Manfreda G, Remondini D, De Cesare A. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. Sci Rep. 4 févr 2021;11:3030.

7. Données supplémentaires

Supplementary Methods

A) Flow chart of the AAS-Lynch study population selection and matching with population of NutriNet-Santé study



B) Rotated Component Loadings for the 2 Major Principal Components from an ACP on 20 Food Groups

Main Model		
	"Healthy diet"	**"Western diet"**
Vegetable	**0,70**	-0,11
Legumes	**0,35**	0,04
Fruits	**0,53**	**-0,28**
Poultry	**-0,03**	**0,49**
Red meat	-0,04	**0,70**
Processed meat	**-0,22**	**0,58**
Fish	**0,58**	0,08
Egg	**0,49**	0,06
Starchy food	-0,02	0,004
Cheese	**0,22**	0,14
Yogurt milk	-0,06	**-0,46**
Breakfast cereals	0,01	**-0,36**
Cake and biscuit	-0,14	0,05
Sugar and confectionary	**-0,23**	-0,05
Nuts	**0,21**	-0,15
Fats and sauces	**0,28**	**0,42**
Fried products	**-0,33**	**0,42**
Sweet soft	**-0,39**	0,14
Alcohol drinks	-0,09	**0,36**
Water and hot drink	**0,42**	-0,09

Model 2		
	"Healthy diet"	**"Western diet"**
Vegetable	**0,64**	**-0,33**
Legumes	**0,43**	**-0,22**
Fruits	**0,60**	-0,05
Poultry	**-0,36**	0,04
Red meat	**-0,49**	-0,06
Processed meat	**-0,32**	-0,11
Fish	**0,45**	**-0,44**
Egg	-0,01	**-0,29**
Starchy food	-0,18	0,11
Cheese	-0,12	**-0,48**
Yogurt milk	**0,41**	**0,23**
Breakfast cereals	**0,39**	0,05
Cake and biscuit	0,03	**0,33**
Sugar and confectionary	-0,09	**0,70**
Nuts	**0,25**	-0,23
Fats and sauces	-0,07	-0,14
Fried products	**-0,43**	-0,09
Sweet soft	-0,17	**0,52**
Alcohol drinks	**-0,30**	**-0,37**
Water and hot drink	0,15	**-0,33**

Model 3		
	"Healthy diet"	**"Western diet"**
Vegetable	**0,62**	-0,12
Legumes	0,15	-0,10
Fruits	**0,64**	**-0,20**
Poultry	-0,11	**0,44**
Red meat	-0,16	**0,67**
Processed meat	**-0,27**	**0,63**
Fish	**0,57**	0,18
Egg	**0,37**	0,01
Starchy food	-0,15	**-0,31**
Cheese	**0,29**	0,14
Yogurt milk	-0,05	**-0,37**
Breakfast cereals	-0,03	**-0,37**
Cake and biscuit	**-0,29**	**-0,25**
Sugar and confectionary	**-0,34**	-0,19
Nuts	0,14	**-0,23**
Fats and sauces	0,10	**0,34**
Fried products	**-0,52**	0,13
Sweet soft	**-0,35**	0,16
Alcohol drinks	-0,17	**0,33**
Water and hot drink	**0,35**	-0,13

Supplementary Data

Supplementary Table 1: Association between alpha diversity index (Richness estimate, Simpson's index and Shannon's index) and dietary intakes, AAS-Lynch, France, 2024 (n=95).

	Richness						**Simpson**						**Shannon**					
	Main model (a)		**Model 2 (b)**		**Model 3 (c)**		**Main model (a)**		**Model 2 (b)**		**Model 3 (c)**		**Main model (a)**		**Model 2 (b)**		**Model 3 (c)**	
	β (d)	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**	**β (d)**	**P (e)**
Dietary groups (g/day)																		
Vegetable	0.515	0.597	1.045	0.212	0.598	0.587	0.001	0.388	0.003	**0.006**	0.002	0.162	0.024	0.255	0.050	**0.005**	0.035	0.116
Legumes	3.869	0.811	-3.134	0.570	4.725	0.777	0.010	0.670	0.012	0.140	0.001	0.948	0.185	0.596	0.218	0.065	0.091	0.789
Fruits	0.084	0.936	0.833	0.308	0.216	0.838	0.001	0.702	0.002	0.107	0.001	0.498	0.021	0.345	0.034	**0.049**	0.026	0.233
Red meat	0.674	0.851	1.246	0.680	1.692	0.679	-0.014	**0.006**	-0.006	0.146	-0.011	**0.034**	-0.215	**0.005**	-0.137	**0.034**	-0.191	**0.021**
Processed meat	-4.268	0.535	-5.883	0.236	-3.584	0.632	-0.018	0.067	-0.009	0.220	-0.012	0.245	-0.296	**0.044**	-0.139	0.195	-0.219	0.158
Fish	-6.472	0.196	-5.757	0.167	-5.516	0.318	-0.006	0.383	0.003	0.661	0.001	0.857	-0.163	0.131	0.002	0.980	-0.074	0.513
White bread	-3.191	0.358	-3.996	0.170	-1.727	0.626	0.0004	0.933	0.005	0.260	-0.0003	0.951	0.008	0.916	0.059	0.351	0.001	0.986
Whole grain bread	10.082	0.085	2.980	0.348	8.549	0.197	0.007	0.428	0.002	0.729	0.002	0.817	0.156	0.218	0.046	0.498	0.090	0.508
Cheese	-0.273	0.940	0.873	0.757	-0.918	0.845	-0.014	**0.008**	-0.006	0.133	-0.011	0.088	-0.111	0.158	-0.049	0.419	-0.060	0.535
Yogurt	-0.796	0.638	0.728	0.617	-0.460	0.799	0.003	0.160	0.006	**0.006**	0.007	**0.006**	0.034	0.350	0.069	**0.026**	0.067	0.071
Breakfast cereals	36.388	**0.043**	35.061	**0.049**	35.956	**0.049**	0.019	0.463	0.020	0.447	0.011	0.652	0.421	0.282	0.439	0.258	0.329	0.388
Cake and biscuits	-7.262	0.076	-7.200	0.112	-6.013	0.245	-0.015	**0.012**	-0.010	0.130	-0.012	0.073	-0.190	**0.030**	-0.142	0.148	-0.172	0.106
Sugar confectionery	2.380	0.529	3.160	0.410	3.227	0.454	-0.004	0.425	-0.001	0.923	-0.001	0.924	-0.091	0.262	-0.049	0.556	-0.076	0.393
Nuts	5.359	0.787	8.528	0.551	23.502	0.321	-0.013	0.654	0.012	0.577	0.039	0.221	0.025	0.952	0.194	0.530	0.628	0.195
Fried product	-13.894	0.372	-16.343	0.246	-10.013	0.571	-0.057	**0.011**	-0.051	**0.011**	-0.025	0.287	-0.802	**0.015**	-0.721	**0.016**	-0.454	0.211
Sweet soft	-1.122	0.219	-0.501	0.444	-1.324	0.171	-0.001	0.707	0.0001	0.920	-0.0003	0.827	-0.028	0.155	-0.012	0.397	-0.028	0.162
Alcohol drinks	0.728	0.701	0.963	0.566	1.431	0.470	-0.003	0.250	-0.001	0.605	-0.003	0.271	-0.034	0.412	0.003	0.939	-0.029	0.463
Coffee	1.119	0.272	1.000	0.328	1.090	0.306	0.002	0.098	0.002	0.140	0.002	0.213	0.017	0.440	0.015	0.500	0.009	0.684

Tea	-0.164	0.825	0.213	0.532	-0.173	0.823	0.0003	0.758	-0.0003	0.520	0.0000	0.961	0.002	0.898	0.003	0.660	-0.001	0.954
Ratio																		
Plant to Animal protein ratio (10 %)	81.751	0.337	74.888	0.376	75.764	0.383	0.217	0.079	0.236	0.051	0.187	0.107	3.978	**0.028**	4.326	**0.016**	3.757	**0.034**
Fibres to Proteins ratio (10 %)	306.312	0.134	299.185	0.115	311.056	0.138	0.306	0.307	0.555	**0.041**	0.267	0.346	6.904	0.117	10.794	**0.008**	6.775	0.115
Score																		
Mediterranean score	0.665	0.313	0.632	0.334	0.677	0.318	0.001	0.528	0.001	0.486	-0.0001	0.927	0.012	0.404	0.013	0.358	0.000	0.992
Dietary pattern																		
Healthy pattern	0.386	0.804	1.283	0.416	2.028	0.256	-0.0002	0.942	0.007	**0.003**	0.002	0.512	0.023	0.500	0.106	**0.001**	0.055	0.136
Western pattern	-1.035	0.499	-0.016	0.993	-1.955	0.323	-0.008	**0.0002**	0.001	0.705	-0.006	**0.038**	-0.114	**0.0004**	-0.021	0.607	-0.085	**0.037**
Dietary intakes																		
Animal proteins (g)	-5.621	0.464	-2.934	0.733	-4.075	0.670	-0.025	**0.023**	-0.030	**0.015**	-0.023	0.068	-0.379	**0.020**	-0.503	**0.006**	-0.433	**0.026**
Plant proteins (g)	6.147	0.781	14.887	0.512	14.777	0.565	0.045	0.162	0.104	**0.001**	0.089	**0.009**	0.935	**0.047**	1.653	**<0.001**	1.557	**0.003**
Carbohydrates (g)	4.472	0.197	-0.211	0.954	4.146	0.338	0.002	0.725	0.015	**0.005**	0.011	0.060	0.025	0.743	0.190	**0.015**	0.132	0.152
Added sugar (g)	-3.806	0.596	-2.151	0.741	-3.477	0.647	-0.009	0.376	-0.003	0.733	-0.001	0.926	-0.256	0.096	-0.140	0.318	-0.176	0.258
Fibres (g)	26.751	0.298	32.046	0.136	39.107	0.183	0.033	0.377	0.097	**0.001**	0.066	0.094	0.841	0.128	1.640	**<0.001**	1.283	**0.032**
Lipids (g)	2.303	0.813	-1.488	0.879	-0.300	0.979	-0.024	0.093	-0.035	**0.011**	-0.032	**0.034**	-0.302	0.148	-0.477	**0.022**	-0.426	0.065
SFA (g)	-9.241	0.639	-7.882	0.637	-22.161	0.339	-0.066	**0.019**	-0.066	**0.005**	-0.090	**0.003**	-0.787	0.062	-0.862	**0.015**	-1.157	**0.014**
MUFA (g)	-4.296	0.806	-3.890	0.854	3.028	0.893	-0.070	**0.005**	-0.054	0.074	-0.037	0.223	-0.890	**0.016**	-0.757	0.094	-0.513	0.270
PUFA (g)	50.238	0.205	30.782	0.418	58.625	0.169	-0.030	0.607	0.008	0.887	0.001	0.991	-0.497	0.563	0.013	0.987	-0.108	0.903
Linoleic acid (g)	76.616	0.101	43.603	0.309	85.317	0.083	-0.038	0.577	-0.006	0.925	-0.013	0.844	-0.680	0.504	-0.191	0.836	-0.343	0.739
α-Linolenic acid (g)	174.339	0.591	219.740	0.511	441.482	0.315	-0.599	0.205	0.500	0.298	-0.278	0.638	-7.021	0.315	7.683	0.286	-5.200	0.563
Eicosapentaenoic acid (mg)	-2253.132	0.127	-1663.709	0.134	-2248.283	0.180	-2.406	0.266	1.057	0.511	-0.087	0.969	-50.632	0.112	10.120	0.675	-24.418	0.477
Docosahexaenoïc acid (mg)	-1306.189	0.129	-943.242	0.139	-1273.642	0.194	-1.355	0.283	0.660	0.474	0.084	0.949	-28.100	0.130	7.131	0.606	-11.777	0.558
Cholesterol (g/day)	-1.577	0.239	-2.828	0.115	-2.556	0.173	-0.006	**0.001**	-0.006	**0.016**	-0.005	**0.029**	-0.083	**0.003**	-0.095	**0.013**	-0.083	**0.030**
Retinol (mg)	-0.374	0.308	-0.299	0.460	-0.316	0.456	-0.001	**0.008**	-0.001	0.133	-0.001	0.092	-0.016	**0.043**	-0.010	0.243	-0.011	0.213
Beta carotene (mg)	0.066	0.365	0.116	**0.031**	0.105	0.207	0.0001	0.266	0.0002	**0.004**	0.0002	0.067	0.002	0.176	0.004	**0.001**	0.003	0.058
Vitamin B6 (mg)	-43.347	0.889	119.031	0.726	38.131	0.919	-0.213	0.639	0.833	0.086	0.513	0.306	-0.604	0.928	11.933	0.101	8.210	0.286
Vitamin B9 (mg)	1.173	0.406	2.108	0.097	2.120	0.198	0.001	0.622	0.005	**0.002**	0.003	0.151	0.034	0.259	0.089	**0.001**	0.065	0.054

Vitamin B12 (mg)	-52.421	0.367	-51.121	0.393	-53.755	0.405	-0.123	0.147	-0.124	0.147	-0.116	0.181	-1.776	0.155	-1.963	0.127	-1.790	0.178
Vitamin C (mg)	2.600	0.294	1.246	0.553	2.117	0.416	0.002	0.675	0.006	0.059	0.001	0.831	0.044	0.406	0.095	**0.034**	0.033	0.558
Vitamin D (mg)	-106.900	0.111	-75.845	0.135	-106.831	0.171	-0.120	0.221	0.058	0.430	0.004	0.973	-2.136	0.141	0.734	0.505	-0.752	0.638
Vitamin E (mg)	88.443	**0.035**	60.694	0.119	92.367	**0.033**	0.009	0.888	0.040	0.476	0.026	0.662	0.202	0.825	0.635	0.452	0.437	0.630
Calcium (mg)	0.293	0.521	0.310	0.452	0.309	0.547	0.0002	0.793	-0.0003	0.596	0.0004	0.548	0.006	0.539	0.000	0.990	0.009	0.372
Iron (mg)	56.785	0.351	130.885	0.069	162.495	0.058	-0.094	0.291	0.176	0.090	0.098	0.400	-0.463	0.725	2.921	0.060	2.352	0.186
Potassium (mg)	-0.070	0.729	0.335	0.118	0.156	0.554	-0.0002	0.572	0.001	**0.006**	0.001	**0.035**	-0.001	0.759	0.012	**0.011**	0.010	0.065
Magnesium (mg)	1.961	0.383	4.245	0.066	4.584	0.089	0.004	0.242	0.008	**0.020**	0.009	**0.012**	0.070	0.151	0.121	**0.015**	0.137	**0.013**
Sodium (mg)	-0.212	0.207	0.046	0.828	-0.172	0.517	-0.001	**0.007**	0.0001	0.657	-0.0002	0.555	-0.008	**0.034**	0.002	0.677	-0.003	0.616

(a): Main model with outlier imputation.

(b): Model without outlier imputation.

(c): Model with outlier suppression.

(d): Beta coefficient of linear regression. Dietary groups and intakes coefficient was been multiplied by 100.

(e): p-value adjusted for age, sex, BMI, total energy intake, Met.h/day, history of cancer, precariousness and recent colonoscopy.

Supplementary Table 2 : Proportions of variation (R^2) in gut microbiota composition (Bray-Curtis dissimilarity) explained by dietary intakes, AAS-Lynch, France, 2024 (n=95).

	Main model (a)		Model 2 (b)		Model 3 (c)	
	r2 (d)	p-value (e)	r2 (d)	p-value (e)	r2 (d)	p-value (e)
Dietary groups						
Vegetable	0.009	0.546	0.013	0.220	0.009	0.565
Legumes	0.007	0.772	0.007	0.589	0.008	0.662
Fruits	0.020	**0.034**	0.015	0.171	0.021	**0.037**
Red meat	0.021	**0.020**	0.018	0.065	0.019	0.069
Processed meat	0.015	0.138	0.021	**0.031**	0.010	0.546
Fish	0.014	0.155	0.008	0.617	0.012	0.308
White bread	0.008	0.597	0.012	0.297	0.010	0.501
Whole grain bread	0.008	0.580	0.010	0.452	0.010	0.544
Cheese	0.013	0.203	0.010	0.472	0.010	0.448
Yogurt	0.018	0.058	0.019	**0.035**	0.022	**0.042**
Breakfast cereals	0.020	**0.025**	0.021	**0.024**	0.022	**0.033**
Cake and biscuits	0.021	**0.028**	0.020	**0.034**	0.016	0.120
Sugar and confisery	0.009	0.562	0.010	0.445	0.010	0.511
Nuts	0.016	0.114	0.011	0.331	0.016	0.153
Fried product	0.017	0.080	0.016	0.113	0.012	0.276
Sweet soft	0.016	0.084	0.014	0.178	0.017	0.134
Alcohol drinks	0.008	0.670	0.006	0.799	0.007	0.829
Coffee	0.005	0.875	0.006	0.811	0.008	0.654
Tea	0.009	0.469	0.010	0.375	0.010	0.507
Ratio						
Plant to Animal protein ratio	0.014	0.179	0.016	0.115	0.016	0.121
Fibres to Proteins ratio	0.017	0.091	0.018	0.078	0.017	0.103
Score						
Mediterranean score	0.007	0.748	0.007	0.758	0.007	0.793
Dietary pattern						
Healthy pattern	0.007	0.710	0.017	0.079	0.016	0.258
Western pattern	0.028	**0.004**	0.008	0.602	0.027	**0.031**
Dietary intakes						
Animal proteins	0.010	0.379	0.022	**0.022**	0.018	0.066
Plant proteins	0.021	**0.029**	0.025	**0.004**	0.022	**0.032**
Carbohydrates	0.007	0.694	0.018	0.055	0.009	0.592
Added sugar	0.012	0.270	0.009	0.524	0.010	0.468
Fibres	0.015	0.116	0.020	**0.045**	0.017	0.114
Lipids	0.014	0.173	0.019	**0.037**	0.017	0.133
SFA	0.007	0.727	0.016	0.122	0.011	0.366
MUFA	0.022	**0.022**	0.017	0.073	0.015	0.190
PUFA	0.013	0.193	0.012	0.270	0.012	0.345
Linoleic acid	0.012	0.250	0.012	0.241	0.012	0.325
α-Linolenic acid	0.017	0.077	0.013	0.221	0.018	0.082
Eicosapentaenoic acid	0.013	0.200	0.007	0.721	0.009	0.548
Docosahexaenoïc acid	0.013	0.215	0.007	0.716	0.009	0.623
Cholesterol	0.018	0.052	0.013	0.240	0.012	0.349

Retinol	0.010	0.395	0.008	0.675	0.007	0.760
Beta-carotene	0.015	0.140	0.016	0.100	0.018	0.081
Vitamin B6	0.009	0.566	0.011	0.381	0.010	0.495
Vitamin B9	0.011	0.308	0.016	0.113	0.013	0.274
Vitamin B12	0.013	0.219	0.013	0.225	0.014	0.204
Vitamin C	0.008	0.675	0.012	0.300	0.007	0.769
Vitamin D	0.013	0.227	0.007	0.693	0.008	0.710
Vitamin E	0.010	0.434	0.011	0.337	0.010	0.490
Calcium	0.014	0.144	0.007	0.674	0.017	0.097
Iron	0.013	0.225	0.010	0.378	0.011	0.427
Potassium	0.011	0.357	0.014	0.173	0.012	0.333
Magnesium	0.013	0.217	0.016	0.101	0.016	0.136
Sodium	0.011	0.328	0.009	0.554	0.004	0.970

(a): Main model with outlier imputation.

(b): Model without outlier imputation.

(c): Model with outlier suppression.

(d): Proportions of explained variation (R^2) in gut microbiota composition (Bray-Curtis dissimilarity) explained by dietary intakes.

(e): p-value adjusted for age, sex, BMI, total energy intake, Met.h/day, history of cancer, precariousness and recent colonoscopy.

Supplementary Table 3 : dbRDA, AAS-Lynch, France, 2024 (n=95).

dbRDA model results for Bray-Curtis dissimilarity scores

	SumOfSqs	Pseudo-F	P-value	Significance	Permutations
Model	0.885	1.508	0.012	*	999
Residual	7.049				

Partitioning of squared Bray distance

	Inertia	Proportion
Total	7.904	1.000
Constrained	0.855	0.108
Unconstrained	7.049	0.892

Variance explained by axis

	Fruits	Breakfast cereals	Cake and biscuits	Red meat	Western pattern	Plant proteins	MUFA
Eigenvalue	0.312	0.234	0.105	0.0728	0.0590	0.0467	0.0263
Proportion Explained	0.364	0.274	0.123	0.0851	0.0690	0.0546	0.0308
Cumulative Proportion	0.364	0.638	0.761	0.8457	0.9147	0.9692	1.0000

Partitioning of squared Bray distance

	Inertia	Proportion
Total	7.904	1.000
Constrained	0.855	0.108
Unconstrained	7.049	0.892

Axis significance

Axis	SumOfSqs	Pseudo-F	P-value	Significance	Permutations
RDA1	0.312	3.845	0.068		999
RDA2	0.234	2.888	0.227		

Supplementary Table 4 : Comparison of food group consumption, dietary pattern, macronutrient intakes between the three enterotypes, AAS-Lynch Microbiote study, France, 2024 (n=95).

	Main model (a)		**Model 2 (b)**		**Model 3 (c)**		**Main model (a)**		**Model 2 (b)**		**Model 3 (c)**		**Main model (a)**		**Model 2 (b)**		**Model 3 (c)**	
	Ent 2 vs. 1 β (e)	Ent 2 vs. 1 P (e)	Ent 2 vs. 1 β (e)	Ent 2 vs. 1 P (e)	Ent 2 vs. 1 β (e)	Ent 2 vs. 1 P (e)	Ent 3 vs. 1 β (e)	Ent 3 vs. 1 P (e)	Ent 3 vs. 1 β (e)	Ent 3 vs. 1 P (e)	Ent 3 vs. 1 β (e)	Ent 3 vs. 1 P (e)	Ent 3 vs. 2 β (d)	Ent 3 vs. 2 P (e)	Ent 3 vs. 2 β (d)	Ent 3 vs. 2 P (e)	Ent 3 vs. 2 β (d)	Ent 3 vs. 2 P (e)
Dietary groups																		
Vegetable	-8.268	0.841	-5.698	0.904	-42.760	0.281	54.892	0.183	64.255	0.177	47.809	0.221	63.161	0.147	69.952	0.162	90.569	**0.035**
Legumes	-0.969	0.700	-5.468	0.448	-1.207	0.651	-0.075	0.976	6.824	0.343	0.009	0.997	0.894	0.735	12.292	0.106	1.216	0.669
Fruits	8.602	0.825	23.113	0.639	7.600	0.855	21.509	0.580	14.812	0.763	21.127	0.605	12.907	0.753	-8.301	0.872	13.527	0.760
Red meat	6.039	0.585	14.394	0.267	-1.461	0.895	-16.412	0.139	-17.782	0.171	-15.706	0.145	-22.450	0.056	-32.176	**0.020**	-14.245	0.225
Processed meat	1.644	0.778	6.458	0.419	-1.274	0.830	-6.090	0.297	-7.517	0.346	-5.167	0.372	-7.734	0.210	-13.975	0.097	-3.893	0.535
Fish	-4.240	0.597	-8.800	0.360	-7.016	0.380	-8.832	0.271	-2.929	0.760	-7.634	0.333	-4.591	0.586	5.872	0.560	-0.618	0.942
White bread	10.349	0.373	17.097	0.212	4.969	0.679	11.217	0.333	14.369	0.293	12.987	0.270	0.869	0.943	-2.728	0.849	8.018	0.525
Whole grain bread	-11.279	0.092	-11.535	0.357	-10.675	0.120	5.279	0.427	10.108	0.419	0.555	0.934	16.558	**0.020**	21.643	0.102	11.229	0.116
Cheese	6.154	0.578	15.828	0.266	4.533	0.628	10.225	0.355	6.225	0.661	3.806	0.679	4.071	0.726	-9.603	0.519	-0.727	0.941
Yogurt	4.960	0.836	13.023	0.638	4.780	0.847	-1.630	0.946	14.451	0.601	-2.021	0.935	-6.590	0.794	1.428	0.961	-6.802	0.797
Breakfast cereals	1.916	0.390	1.796	0.422	2.376	0.317	1.094	0.622	1.174	0.599	1.201	0.605	-0.821	0.726	-0.622	0.791	-1.175	0.638
Cake and biscuits	-14.706	0.128	-16.844	0.052	-13.331	0.112	-18.828	0.052	-17.557	**0.043**	-11.671	0.156	-4.122	0.683	-0.713	0.937	1.660	0.850
Sugar confectionary	-1.556	0.885	-3.270	0.756	3.971	0.695	-1.633	0.879	-0.594	0.955	-5.171	0.604	-0.078	0.995	2.676	0.808	-9.142	0.394
Nuts	-4.167	**0.039**	-4.020	0.151	-3.828	**0.044**	-0.443	0.824	-1.263	0.650	0.387	0.830	3.724	0.078	2.757	0.346	4.215	**0.033**
Fried product	0.138	0.957	-1.994	0.479	-0.409	0.869	-2.766	0.284	-4.728	0.095	-2.532	0.299	-2.904	0.286	-2.734	0.355	-2.123	0.416
Sweet soft	13.877	0.753	36.702	0.545	12.406	0.796	-29.520	0.502	-72.895	0.230	-38.144	0.406	-43.397	0.350	-109.598	0.087	-50.550	0.316
Alcohol drinks	-5.180	0.809	1.179	0.961	3.764	0.867	-4.145	0.846	16.672	0.487	5.351	0.812	1.035	0.963	15.494	0.539	1.587	0.947

Coffee	-107.851	**0.005**	-108.159	**0.005**	-109.333	**0.006**	-71.035	0.062	-70.715	0.061	-71.330	0.067	36.815	0.356	37.444	0.342	38.003	0.359
Tea	94.141	0.081	282.504	**0.015**	120.062	**0.045**	47.317	0.376	132.216	0.249	50.629	0.392	-46.824	0.406	-150.288	0.213	-69.433	0.272
Dietary pattern																		
Healthy pattern	-0.111	0.667	-0.190	0.449	-0.205	0.501	0.235	0.362	0.316	0.207	0.301	0.290	0.346	0.204	0.506	0.056	0.507	0.113
Western pattern	0.018	0.945	0.000	1.000	0.111	0.689	-0.329	0.209	-0.168	0.436	-0.290	0.261	-0.347	0.209	-0.168	0.458	-0.401	0.165
Ratio																		
Plant to Animal protein ratio	-0.023	0.625	-0.032	0.484	-0.032	0.513	0.083	0.073	0.082	0.076	0.087	0.074	0.106	**0.032**	0.115	**0.020**	0.119	**0.023**
Fibres to Proteins ratio	-0.010	0.588	-0.012	0.565	-0.010	0.618	0.031	0.108	0.036	0.083	0.031	0.135	0.042	**0.043**	0.048	**0.029**	0.041	0.068
Score																		
Mediterranean score	-0.797	0.191	-0.827	0.176	-0.836	0.194	0.055	0.928	0.075	0.902	-0.169	0.788	0.852	0.184	0.902	0.160	0.667	0.324
Macro micronutrient intakes																		
Animal proteins	1.905	0.713	5.659	0.214	2.801	0.530	-7.624	0.142	-6.155	0.176	-7.203	0.103	-9.529	0.083	-11.814	**0.015**	-10.004	**0.036**
Plant proteins	-1.371	0.444	-2.107	0.215	-2.119	0.196	2.592	0.149	3.042	0.075	2.772	0.086	3.963	**0.038**	5.148	**0.005**	4.891	**0.006**
Carbohydrates	16.413	0.155	7.254	0.505	9.178	0.350	15.549	0.177	15.143	0.166	9.509	0.323	-0.864	0.943	7.889	0.490	0.330	0.974
Added sugar	7.027	0.206	1.516	0.806	6.417	0.261	-3.922	0.478	-3.479	0.573	-4.491	0.422	-10.949	0.062	-4.995	0.442	-10.908	0.072
Fibres	-0.564	0.714	-1.020	0.572	-1.087	0.464	2.523	0.102	3.338	0.067	2.002	0.172	3.086	0.059	4.358	**0.024**	3.089	0.054
Lipids	-4.951	0.234	-4.950	0.223	-7.018	0.067	-3.157	0.446	-6.795	0.095	-5.504	0.143	1.794	0.681	-1.845	0.664	1.514	0.705
SFA	-1.409	0.493	0.235	0.922	-1.795	0.335	-1.586	0.439	-2.924	0.223	-3.110	0.091	-0.176	0.935	-3.159	0.210	-1.315	0.503
MUFA	-1.315	0.571	-2.496	0.188	-3.112	0.107	-1.512	0.514	-2.599	0.170	-1.709	0.365	-0.197	0.936	-0.103	0.959	1.402	0.488
PUFA	-0.722	0.478	-2.088	**0.046**	-1.459	0.152	-0.185	0.855	-0.883	0.394	-0.316	0.750	0.537	0.616	1.205	0.269	1.143	0.286
Linoleic acid	-0.475	0.581	-1.672	0.073	-0.989	0.261	-0.106	0.902	-0.773	0.402	-0.175	0.839	0.370	0.683	0.899	0.354	0.814	0.380
α-Linolenic acid	-0.193	0.120	-0.269	**0.023**	-0.253	**0.010**	-0.126	0.305	-0.039	0.739	-0.143	0.136	0.067	0.606	0.230	0.062	0.110	0.287
EPA	-0.008	0.757	-0.029	0.415	-0.024	0.363	-0.038	0.166	-0.010	0.779	-0.037	0.152	-0.029	0.306	0.019	0.609	-0.013	0.634

DHA	-0.017	0.713	-0.054	0.390	-0.042	0.344	-0.063	0.177	-0.014	0.822	-0.061	0.170	-0.046	0.350	0.040	0.544	-0.019	0.697
Cholesterol	24.523	0.406	-7.673	0.722	-14.504	0.524	-39.048	0.186	-49.808	**0.023**	-44.939	**0.047**	-63.571	**0.043**	-42.135	0.065	-30.435	0.207
Retinol	-40.303	0.714	-69.376	0.485	-95.029	0.358	-90.034	0.412	-72.572	0.464	-68.047	0.502	-49.731	0.667	-3.196	0.975	26.982	0.804
Beta-carotene	-689.221	0.211	-734.277	0.308	-1024.844	0.052	336.251	0.539	1053.663	0.144	325.875	0.530	1025.472	0.078	1787.940	**0.020**	1350.719	**0.020**
Vitamin B6	0.113	0.383	0.049	0.677	0.040	0.734	0.029	0.823	0.068	0.566	0.019	0.867	-0.084	0.537	0.019	0.880	-0.021	0.868
Vitamin B9	-22.091	0.430	-7.176	0.815	-29.790	0.256	41.101	0.143	58.128	0.060	36.632	0.157	63.192	**0.034**	65.304	**0.045**	66.422	**0.020**
Vitamin B12	-0.108	0.876	-0.166	0.805	-0.446	0.510	-0.685	0.323	-0.593	0.376	-0.654	0.326	-0.577	0.430	-0.427	0.544	-0.208	0.770
Vitamin C	-5.296	0.743	5.118	0.788	-10.346	0.530	18.886	0.242	20.809	0.276	10.359	0.519	24.182	0.157	15.692	0.433	20.705	0.236
Vitamin D	-0.262	0.659	-0.753	0.340	-0.633	0.258	-0.868	0.145	-0.239	0.761	-0.857	0.122	-0.606	0.333	0.514	0.534	-0.224	0.707
Vitamin E	-1.058	0.265	-2.256	**0.026**	-1.543	0.117	0.343	0.716	-0.230	0.817	0.239	0.804	1.401	0.161	2.026	0.055	1.782	0.087
Calcium	27.235	0.759	-37.090	0.704	-33.881	0.692	26.438	0.765	59.618	0.540	16.787	0.842	-0.797	0.993	96.708	0.346	50.667	0.574
Iron	0.252	0.705	-0.136	0.804	-0.290	0.563	0.354	0.593	0.591	0.284	0.430	0.385	0.102	0.884	0.727	0.210	0.720	0.176
Potassium	-7.181	0.971	-32.928	0.859	-106.482	0.524	0.765	0.997	175.550	0.344	40.333	0.805	7.945	0.970	208.478	0.286	146.816	0.408
Magnesium	-25.116	0.159	-29.239	0.079	-27.304	0.083	0.936	0.958	21.299	0.198	10.954	0.476	26.052	0.165	50.539	**0.004**	38.257	**0.022**
Sodium	-29.488	0.902	-42.771	0.821	-156.115	0.349	-105.637	0.659	-88.980	0.638	-76.586	0.638	-76.149	0.763	-46.210	0.816	79.530	0.652

(a): Main model with outlier imputation.

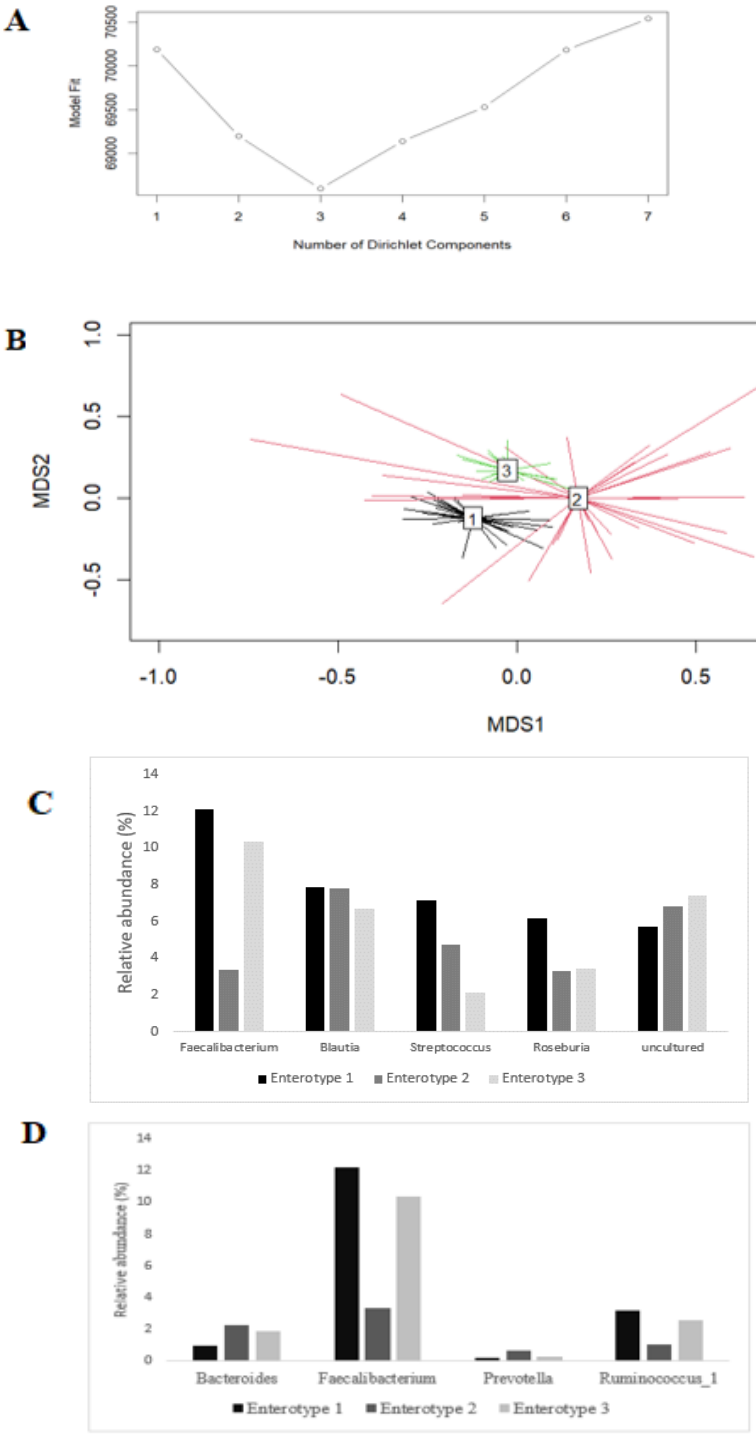
(b): Model without outlier imputation.

(c): Model with outlier suppression.

(d): Coefficient from ANCOVA.

(e): p-value adjusted for age, sex, BMI, total energy intake, Met.h/day, history of cancer, precariousness and recent colonoscopy.

Supplementary Figure 1: Clustering of gut microbiota genus into three enterotypes and their associations with nutritional variables (dietary intakes, physical activity and sedentariness), AAS-Lynch Microbiote study, France, 2024 (n=95).



(A) The figure shows that the mixture comprises three components Bray-Curtis distance. The number of components in the Dirichlet mixture is determined using the Laplace approximation.
(B) NMDS plot based on Bray-Curtis dissimilarity, coloured according to Enterotype.
(C) Relative abundance of main bacterial taxa of each three enterotype.
(D) Relative abundance of bacterial taxa Bacteroides, Faecalibacterium, Prevotella and Ruminococcus_1 within of each three enterotype.

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. Synthèse des résultats

À ce jour, la littérature scientifique s'est majoritairement concentrée sur les facteurs de risque nutritionnels et le rôle du microbiote intestinal dans le cadre du cancer colorectal sporadique, tandis que les études concernant les patients atteints du syndrome de Lynch demeurent limitées. Alors qu'un rôle médiateur du microbiote intestinal entre l'alimentation et le cancer colorectal sporadique est suspecté, aucune étude ne s'est intéressée aux associations entre l'alimentation et le microbiote chez les personnes prédisposées au cancer colorectal. Dans ce contexte, ce travail avait pour objectif d'explorer les facteurs nutritionnels des individus atteints du syndrome de Lynch et la relation entre leur régime alimentaire et leur microbiote intestinal.

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que les personnes atteintes du syndrome de Lynch ont un profil nutritionnel moins favorable à la santé et plus à risque de cancer colorectal que les témoins appariés non atteints par le syndrome issu de l'étude NutriNet-Santé. En effet, leur régime alimentaire s'écartait plus fortement du régime méditerranéen avec une consommation réduite de fruits, légumes, légumineuses, poissons gras et noix, accompagnée d'une consommation accrue de viandes rouges et transformées, de boissons sucrées, gâteaux, sucres et sucreries. Ces résultats peuvent être mis en lien avec la littérature existante sur une population néerlandaise, où une faible adhésion aux recommandations du WCRF/AICR pour la prévention du cancer avait également été observée dans cette population (63,265).

Concernant leur niveau d'activité physique et leur comportement sédentaire, les personnes atteintes du syndrome de Lynch avaient une adhésion aux recommandations de l'OMS faible en comparaison aux données de la population générale (252,266). De plus, un peu moins de la moitié des individus passaient en moyenne 4,2 h devant les écrans et étaient en majorité des adultes à la fois inactifs et sédentaires, une proportion bien plus élevée que celle observée en population générale (266).

Par ailleurs, nous avons observé que certains groupes de personnes atteintes du syndrome de Lynch avaient des comportements alimentaires plus défavorables à la santé. Ces groupes, similaires à ceux observés en population générale, comprenaient les hommes, les personnes plus jeunes, et les personnes en situation de précarité (267–270). Concernant l'activité physique, ce sont les femmes et les sujets plus âgés qui avaient une plus faible dépense énergétique liée à un effort physique et pratiquaient moins fréquemment des activités physiques intenses. Ces associations sont également retrouvées en population générale au niveau français (252) et mondial (271). Les femmes étaient également plus susceptibles d'adopter un comportement sédentaire, tout comme les personnes en situation d'obésité ou les personnes ayant subi une colectomie subtotale. Fait surprenant, les patients avec un antécédent de cancer colorectal avaient des apports alimentaires plus important pour certains nutriments dont une consommation

limitée est recommandée (AGS, cholestérol). En revanche les personnes avec un antécédent d'adénome avaient des consommation plus saines (plus forte consommation de légume, moins de confiseries et de produits fris). Comparés aux caractéristiques socio-démographiques, les antécédents de néoplasie avaient toutefois assez peu d'influence sur les apports alimentaires. Une des explications pourrait être le délai moyen important dans notre population entre le diagnostic du dernier cancer et l'évaluation des habitudes alimentaires. De plus, l'impact du diagnostic du syndrome ou d'un cancer chez un parent au premier degré sur les consommations alimentaires pourrait conduire à un changement de comportement alimentaire en amont et ainsi estomper les différences de comportement liées aux antécédents personnels de cancer (272). Contrairement à l'alimentation, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le niveau d'activité physique et la sédentarité avec la présence d'antécédents de néoplasie colorectale (données non montrées).

Nos résultats mettent en évidence des groupes spécifiques au sein des personnes atteintes par le syndrome de Lynch ayant des comportements alimentaires potentiellement à risque de cancer colorectal. Bien que ces personnes soient informées de leur surrisque de cancer, entre autres du cancer colorectal qui est l'un des cancers les plus influencé par le mode de vie, leurs comportements nutritionnels restent défavorables à la santé. Le diagnostic de syndrome de Lynch s'est avéré être un obstacle à l'adoption de comportements plus sains lorsqu'il n'était pas accompagné d'information sur les recommandations nutritionnelles (241). En effet, pour certains, le diagnostic a été une prise de conscience sur l'importance de profiter de la vie sans se préoccuper des facteurs de risque environnementaux du cancer. A l'inverse les personnes qui ont été confrontées à des messages nutritionnels au moment du diagnostic ont été plus réceptives à l'idée de changement pour devenir actrices de leur santé (241).

Concernant la relation entre les comportements alimentaires chez cette population particulière et leur microbiote intestinal, nos résultats sont plutôt cohérents avec ceux observés en population générale. Les personnes atteints du syndrome de Lynch ayant un régime alimentaire occidental présentaient une diversité microbienne plus faible (273). La diversité était particulièrement influencée par les apports en protéines. Comme observé en population générale, les protéines animales et la viande rouge avaient un impact négatif sur la diversité à l'inverse des protéines végétales (124). De plus, certains apports alimentaires permettaient de distinguer le microbiote intestinal des personnes atteintes du syndrome de Lynch et expliquait 11 % de la localisation spatiale des OTUs. Enfin, des genres et familles bactériens associés au cancer colorectal sporadique (176,274,275) ou à la présence de maladies inflammatoires de l'intestin (276) ont été associés aux apport nutritionnels d'EPA, de DHA et de vitamine D dans notre population. Cette

première étude suggère donc que l'alimentation pourrait jouer un rôle dans le maintien de l'équilibre du microbiote intestinal chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch.

2. Aspects méthodologiques

2.1. Validité des données et des méthodes de mesures

2.1.1.1. Données alimentaires

Largement utilisé dans les études épidémiologiques depuis les années 1990, le fréquentiel alimentaire est un moyen relativement simple, rentable et efficace d'évaluer les apports alimentaires (277). Il doit cependant être adapté à la population d'étude, comme cela a été le cas dans ce travail où les aliments présents dans le questionnaire ont été définis sur la base des principales enquêtes alimentaires nationales et où les groupes d'aliments ont été sélectionnés par des diététiciens selon des critères nutritionnels et les habitudes locales (206). Une seule administration suffit à l'obtention de données détaillées sur les comportements alimentaires des participants sur une année, évitant l'impact des saisons sur les déclarations des apports alimentaires. De plus, il estime avec précision l'apport énergétique et nutritionnel ainsi que les consommations alimentaires des individus. Cette évaluation fine et détaillée de l'alimentation constitue un des atouts majeurs de l'étude, fournissant des données essentielles pour la description des comportements alimentaires des individus atteints du syndrome de Lynch.

Cependant, ce type de questionnaire présente des limites, notamment sa durée de remplissage due à sa longueur. Or la qualité de remplissage est inversement corrélée à la longueur du questionnaire (278). On observe également une tendance à la surestimation des apports lorsque la liste d'aliments est longue, alors que les listes plus courtes entraînent une sous-estimation (279). De plus, les quantités consommées peuvent donner lieu à des mesures erronées, moins précises que les rappels de 24h ou les enregistrements alimentaires, ou incomplètes car résultant d'une liste non exhaustive d' aliments (279). En effet, le questionnaire SU.VI.MAX 2 ne permet pas de distinguer les aliments complets, fermentés ou ultra-transformés, dont l'étude aurait été pertinente dans le cadre de l'analyse du microbiote intestinal. Enfin, ce questionnaire est sujet au biais de mémorisation ainsi qu'au biais de désirabilité sociale pouvant conduire, de la part du déclarant, à une sous-estimation d'aliments perçus comme mauvais pour la santé et à l'inverse surestimer ceux considérés comme bénéfiques (280).

2.1.2. Données de composition microbienne

L'étude du microbiote intestinal des individus atteints de syndrome de Lynch a été réalisée à partir du séquençage du gène codant l'ARNr 16S bactérien avec la technologie Nanopore MinION. Cette méthode présente plusieurs avantages : préparation et analyse rapides, coûts réduits, et

technique adaptée aux échantillons à faible biomasse. Elle montre également une bonne corrélation avec le contenu génomique des échantillons. Toutefois, elle se limite à fournir des données purement compositionnelles avec une résolution taxonomique généralement restreinte au niveau du genre (93). De plus, la technologie de 3ème génération de séquençage Oxford Nanopore fournit de plus longues *reads* et est sujette à un taux d'erreur de séquençage plus élevé que les séquenceurs de 2ème génération tel qu'Illumina. Le *basecalling* des *reads* produites par les séquenceurs nanopores à partir d'ADN microbien présentait un taux d'erreur entre 2 et 5 %, ce qui était insuffisant pour distinguer les espèces étroitement liées (281). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les compositions bactériennes issues du séquençage de l'ARNr 16S à l'aide du séquenceur MinION et le séquenceur MiSeq d'Illumina (282). De plus, MinION a rapporté une meilleure résolution taxonomique au niveau du genre (282).

Chaque étape, depuis la collecte des échantillons de selles jusqu'à l'analyse, incluant l'extraction de l'ADN, la préparation de la librairie, la méthode de séquençage et le choix de la base de données pour l'assignation taxonomique, peut influencer les résultats et introduire des biais. Par exemple, il a notamment été observé une augmentation de la représentation des bactéries à Gram positives avec l'utilisation du kit d'extraction Qiagen (283). La préparation de la librairie peut également avoir un impact sur les abondances relatives des taxons (284). Le choix de la base de données de référence pour l'assignation taxonomique peut introduire des biais car les bases telles que SILVA, RDP ou Greengenes ne sont pas exhaustives (285). Ces bases possèdent une bonne spécificité dans l'attribution taxonomique, mais leur sensibilité est faible étant donné le grand nombre de taxons inconnus (93). Néanmoins les erreurs d'attribution taxonomique, notamment avec Silva ou Greengenes apparaissent surtout au niveau de l'espèce (286), or le niveau taxonomique le plus bas considéré dans ce travail était le genre.

2.1.3. Données d'activité physique

La pratique d'une activité physique et les comportements sédentaires ont été mesurés à l'aide d'un questionnaire auto-administré RPAQ qui est également sujet aux biais de désirabilité sociale, de mémorisation et une incompréhension éventuelle des items ou de la méthode de remplissage (287). Les données issues de ce type de questionnaire sont moins précises et sensibles que les mesures réalisées directement à partir d'un accéléromètre par exemple. Cependant, cette méthode offre l'avantage d'être peu couteuse, rapide et plus facile à mettre en place dans le cadre d'un essai clinique.

2.1.4. Données cliniques et anthropométriques

Les données de poids et de taille, utilisées pour évaluer le statut pondéral, ont été mesurées par un personnel médical formé conformément au protocole de l'essai clinique lors de consultations

médicales. Les informations médicales ont également été collectées lors de ces consultations, à la fois directement auprès des participants et en vérifiant les données disponibles dans leurs dossiers médicaux. Cette méthode garantit une collecte rigoureuse et standardisée, éliminant ainsi les biais de déclaration et de mémorisation. De plus, une coloscopie réalisée au début de l'étude a permis de confirmer l'absence de cancer chez les participants, assurant l'inclusion de sujets exempts de cette pathologie. Les dossiers médicaux, incluant les antécédents médicaux des participants, nous ont permis d'évaluer l'impact potentiel de certaines covariables sur les comportements alimentaires, le niveau d'activité physique, la sédentarité et le microbiote intestinal chez les patients atteints du syndrome de Lynch. Ces informations complètes ont enrichi nos analyses et réduit les risques de biais de confusion.

2.2. Représentativité et généralisation des résultats

L'une des principales forces de cette étude réside dans sa conception multicentrique, qui permet de couvrir l'ensemble du territoire de la France métropolitaine et d'y inclure notamment les spécificités géographiques en matière d'alimentation. La très grande majorité des patients participant à l'étude sont porteurs d'au moins une mutation du gène de réparation du système MMR, et quelques individus, identifiés comme étant « Lynch-like » qui bénéficient d'un suivi médical similaire à celui des porteurs de mutations. L'ensemble des personnes incluses ont été invitées à participer à l'essai clinique par leur oncologue ou onco-généticien lors de leur suivi médical régulier ou au moment de leur diagnostic de syndrome de Lynch. Ce processus d'inclusion, intégré dans leur prise en charge clinique habituelle, a été rigoureusement standardisé, ce qui a permis de réduire les risques d'introduire des biais liés à la sélection des participants.

La population finale de l'essai clinique AAS-Lynch présentait une diversité de profils avec relativement autant de femmes que d'hommes et différents groupes d'âge :24 % de 20-39 ans, 44 % de 40-55 ans et 32 % de 56-73 ans. Environ 53 % des individus étaient non-fumeurs, 32 % des anciens fumeurs et 15 % étaient des fumeurs actifs. Par ailleurs, des profils hétérogènes de statuts pondéraux ont été inclus dans l'essai clinique, avec 3% de personnes en insuffisance pondérale (IMC <18,5 $kg.m^{-2}$), 48 % avec un poids normal (18,5 ≤IMC ≤24,9 $kg.m^{-2}$), 34 % des individus en surpoids (25 ≤IMC ≤ 29,9 $kg.m^{-2}$), et 15 % en situation d'obésité (IMC >30,0 $kg.m^{-2}$). Il y avait également une répartition diversifiée des cinq mutations ou délétions génétiques caractéristiques du syndrome de Lynch ainsi que de personnes ayant des antécédents de cancer (environ 40 %) ou d'adénomes colorectaux (environ 54 %).

2.3. Analyses statistiques

Le nombre total de participants atteints du syndrome de Lynch inclus dans l'essai clinique AAS-Lynch (n=421) est comparable à celui d'études portant sur les comportements alimentaires de cette population particulière (43,44). Cependant, notre effectif pour analyser les associations entre l'alimentation et le microbiote intestinal était plus limité que dans les études récentes réalisées en population générale sur ces mêmes thématiques (151,159,288). Cela a probablement réduit la puissance statistique de nos analyses et ainsi limité notre capacité à détecter certaines associations.

Nous avons ajusté nos modèles statistiques en prenant en compte un certain nombre de facteurs de confusion, à savoir des variables associées à l'exposition et à la variable d'intérêt dans notre étude, ainsi que sur des facteurs identifiés dans la littérature comme pouvant influencer ces associations. Malgré cela, la confusion résiduelle ne peut être totalement exclue. En raison de données limitées, nous n'avons pas pu ajuster nos modèles sur des variables socio-économiques telles que le niveau de diplôme ou le revenu, bien que ces facteurs soient liés au mode de vie, aux comportements alimentaires et à l'accès aux soins (289–291).

Concernant le microbiote intestinal, nous n'avons pas pu évaluer certains paramètres clés comme le temps de transit intestinal, la consistance des selles ou la prise d'antibiotiques avant la collecte des échantillons, malgré leur identification comme facteurs de confusion potentiels dans la littérature (151,292). De plus, le faible effectif de notre analyse sur le microbiote intestinal a limité le nombre de covariables que nous pouvions inclure dans nos modèles.

Nous avons détecté des données alimentaires aberrantes dans les questionnaires et avons mis en œuvre plusieurs méthodes pour gérer ces données. Nous avons effectué des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de ces données aberrantes sur nos résultats. La robustesse de nos résultats entre les différentes analyses plaide en faveur de la fiabilité des associations observées.

Dans nos analyses, nous avons appliqué la correction de Benjamini-Hochberg pour les tests multiples (227) dans le cadre des analyses portant sur les associations entre les apports alimentaires et les taxons bactériens spécifiques. Cette correction a été choisie en raison du grand nombre de tests réalisés, entraînant un volume important de signaux, dont une proportion considérable pouvait correspondre à du bruit statistique. En revanche, nous n'avons pas systématiquement appliqué de correction des tests multiples à l'ensemble des analyses conduites dans cette thèse pour limiter le risque de faux négatifs (erreur de type II), c'est-à-dire de ne pas détecter des associations qui pourtant existent, mais augmentant ainsi le risque de faux positifs (erreur de type I). Toutefois, la cohérence et la plausibilité des résultats obtenus ont été

appréciées d'un point de vue épidémiologique et biologique avant d'être considérées. Les analyses conduites dans le cadre de cette thèse étaient principalement exploratoires et il conviendra donc de les approfondir et de les confirmer dans des échantillons indépendants, notamment avec des effectifs plus larges. Cette validation est essentielle pour confirmer la robustesse des conclusions.

Enfin, l'appariement des sujets atteints du syndrome de Lynch avec un échantillon de la population générale, dépourvu d'antécédents personnels ou familiaux de cancers, a permis de minimiser l'impact de facteurs de confusion et d'améliorer la comparabilité des deux populations. Il convient toutefois de noter que les participants à l'étude NutriNet-Santé ont généralement un niveau d'éducation plus élevé et des comportements alimentaires plus sains que la population générale (293,294), ce qui pourrait engendrer une augmentation des différences entre les consommations alimentaires de ces deux groupes. Bien que les questionnaires alimentaires utilisés dans les deux populations soient très proches, certains items étaient plus détaillés dans le questionnaire NutriNet-Santé et les bases de composition des aliments associées n'étaient pas les mêmes, ce qui peut introduire des différences dans l'évaluation des apports alimentaires entre les deux groupes. Néanmoins, la base de composition nutritionnelle NutriNet-Santé est en grande partie basée sur la base de composition SU.VI.MAX utilisée pour la population atteinte du syndrome de Lynch. Malgré certaines limites, la taille des effets observés entre ces deux populations plaide en faveur de la fiabilité et la robustesse de nos résultats.

3. Perspectives de recherche

3.1. Analyses au sein du projet AAS-Lynch

Les résultats obtenus, notamment ceux étudiant la relation entre l'alimentation et le microbiote intestinal des personnes atteintes du syndrome de Lynch, doivent être reproduites pour être confirmées et validés. Pour vérifier la fiabilité de nos résultats, des analyses métagénomiques quantitatives et fonctionnelles sont prévues pour analyser l'ensemble des échantillons de selles des personnes incluses dans l'essai. Les analyses des relations entre l'alimentation et le microbiote dans cette population seront ainsi répétées sur un plus grand échantillon avec des méthodes fournissant des données plus précises sur la richesse, la composition microbienne, les entérotypes et le potentiel fonctionnel.

Un questionnaire supplémentaire, portant sur la situation socio-économique des participants ainsi que sur leur consommation de probiotiques, d'aliments complets, fermentés et issus de l'agriculture biologique, a été administré pendant l'essai pour compléter les questionnaires initiaux. Cependant, le nombre de réponses reçues était insuffisant pour les inclure dans nos analyses. Il serait pertinent de relancer le personnel en charge de l'étude afin de faire passer ce questionnaire à l'ensemble des participants, ce qui permettrait d'étudier l'association entre ces

consommations et le microbiote intestinal et d'examiner l'influence de la situation socio-économique sur ces associations.

Une extension de notre travail pourrait impliquer l'évaluation de l'impact des apports nutritionnels mesurés à l'inclusion de l'essai clinique sur l'apparition de néoplasies colorectales à 2 et 4 ans, en tenant compte de divers facteurs tels que les mutations ou délétions génétiques spécifiques au syndrome de Lynch, les antécédents médicaux et familiaux de cancer, l'appartenance au groupe de traitement expérimental ou au placebo, ainsi que la diversité microbienne. Les sujets ayant des visites tous les 6 mois pendant 4 ans et au moins une coloscopie tous les deux ans, ces analyses constituent une prochaine étape réalisable mais qui n'a malheureusement pas pu être entreprise dans le cadre de cette thèse notamment du fait de l'inclusion retardée des participants dans l'essai.

De plus, il sera possible d'examiner l'influence du microbiote intestinal, à partir des échantillons de selles collectés lors de l'inclusion, sur le risque de développement de néoplasies durant le suivi de l'essai. Les associations entre alimentation et microbiote intestinal observées dans cette thèse soulignent l'importance de considérer les facteurs alimentaires dans le cadre de ces futures analyses.

Enfin, une analyse de médiation pourrait être réalisée dans le groupe placebo afin d'estimer si la diversité microbienne ou les profils microbiens sont sur le chemin causal entre l'alimentation et/ou l'activité physique et la sédentarité et le risque de cancer colorectal.

3.2. Elargissement des travaux de recherche

L'ensemble des travaux de cette thèse sont transversaux, aucune relation de cause à effet ne peut donc être mise en évidence et nous ne pouvons confirmer les stabilités de nos associations dans le temps. Pour évaluer cette stabilité, il serait nécessaire de recueillir à nouveau des échantillons de selles et des estimations des apports alimentaires. Étant donné que certains participants ont reçu le traitement expérimental, il serait pertinent de mener cette étude de suivi auprès des participants du groupe placebo afin d'éviter tout biais lié à la prise quotidienne d'aspirine.

Pour compléter les estimations alimentaires obtenues par les questionnaires alimentaires et mieux comprendre les relations entre la nutrition, le métabolisme et la santé, il serait pertinent d'introduire des mesures de biomarqueurs d'exposition nutritionnelle. La métabolomique globale pourrait permettre d'identifier des marqueurs endogènes et exogènes, en plus des biomarqueurs microbiens (295). Pour ce faire, des échantillons plasmatiques auraient pu être prélevés au début de l'essai clinique. Ces échantillons pourraient également servir à identifier des métabolites liés au risque de cancer colorectal chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch. Il serait alors possible de mettre en évidence une signature métabolique associée à l'alimentation et au risque

de cancer colorectal. Au vu de l'accélération de la séquence adénome-adénocarcinome dans le cadre du syndrome de Lynch, les prélèvements sanguins pourraient être répétés dans le temps à un intervalle plus rapproché que n'aurait nécessité l'étude du cancer colorectal en population générale. Ainsi des perturbations métaboliques, notamment en lien avec l'activité du microbiote intestinal (métabolites spécifiques) aux différents stades de la carcinogenèse pourraient être détectées.

Le microbiote intestinal est largement étudié pour son rôle dans divers aspects de la santé, principalement sous l'angle des bactéries. Les recherches sur les champignons, virus et les bactériophages qui y résident restent relativement limitées. Des études commencent à s'intéresser à l'implication des virus dans la pathogenèse du cancer colorectal. Les bactériophages, qui constituent une part importante du virome intestinal, ciblent spécifiquement les bactéries et favoriseraient la croissance de bactéries bénéfiques (296). Elles pourraient influencer la composition de la communauté bactérienne chez les patients atteints de cancer colorectal (297). Les bactériophages pourraient s'organiser en nœud autour desquels les bactéries intestinales oncogènes s'agrègeraient, conduisant ainsi à la carcinogenèse (298). L'interaction entre les bactériophages, les virus et le microbiote dans le contexte de l'alimentation reste peu explorée, bien qu'elle puisse être cruciale pour comprendre les mécanismes sous-jacents à des pathologies telles que le cancer colorectal.

3.3. Etudes complémentaires

L'Assistance publique des hôpitaux de Paris, dont le service de gastro-entérologie de l'hôpital Avicenne, est partenaire du projet national, « Le French Gut » (https://lefrenchgut.fr/). Ce dernier a pour ambition de définir l'hétérogénéité du microbiote intestinal chez 100 000 Français et s'inscrit dans le cadre du projet international, le « Million Microbiome of Humans Project » (https://db.cngb.org/mmhp/). Ce dernier permettra de lancer plusieurs études transversales à grande échelle dans lesquelles les volontaires devront fournir un échantillon de selles à l'inclusion et remplir des questionnaires détaillant leurs apports alimentaires ainsi que leur état de santé.

Les personnes incluses dans l'étude AAS-Lynch pourraient contribuer à cette recherche en s'inscrivant à l'étude nationale, « Le French Gut ». Cela permettra la comparaison de leur données microbiennes et relatives à leur mode de vie et à leur santé à celles de volontaires en bonne santé ou atteints de cancer colorectal sporadique. Les méthodes de collecte seront standardisées et suivront les procédures opérationnelles standards coordonnées par le projet « International Human Microbiome Standards » (IHMS), permettant ainsi d'optimiser la qualité et la comparabilité des données microbiennes. Des études longitudinales peuvent également être mises en place dans le projet « Le French Gut » grâce à l'accès des données du SNDS. Tous les

échantillons seront analysés selon le séquençage du génome entier et permettront de fournir des données fiables du microbiome intestinal.

De plus, le projet « Million Microbiome of Humans Project » en mettant en place une standardisation mondiale, participe au partage des données microbiennes, de données cliniques et du mode de vie afin de reproduire, confirmer et développer les résultats individuels existants sur le cancer colorectal et en particulier chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch. En outre, cela rendra possible la prise en compte de nombreux facteurs de confusion.

La cohorte NutriNet-Santé est partenaire d'un projet avec le « CARPEM », pour Recherche sur le cancer pour une médecine personnalisée (Cancer Research for Personalized Medicine), un site de recherche intégré sur le cancer. Ce projet vise à implémenter un programme associant les patients atteints de cancer et leurs proches pour favoriser leur implication dans des programmes de recherche translationnelle en cancérologie, à savoir l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Une étude pilote a été menée auprès de personnes atteintes du syndrome de Lynch suivis à l'hôpital Georges Pompidou à Paris. Le programme CARPEM-Lynch visait à évaluer l'acceptabilité et la faisabilité d'un consentement dynamique des participants, via une plateforme numérique. Ce dispositif permettait de relier leurs données cliniques à leurs déclarations alimentaires recueillies sur le site NutriNet-Santé. Grâce à un ensemble de questionnaires détaillés mesurant les expositions alimentaires des participants, l'étude NutriNet-Santé constitue une base de données extrêmement riche sur les habitudes alimentaires. Elle permet notamment de recueillir des informations sur la consommation d'additifs alimentaires, l'exposition aux pesticides, ainsi que la proportion d'aliments ultra-transformés dans l'alimentation des participants. Les résultats de cette étude pourraient être comparés à nos résultats décrivant l'alimentation des personnes atteintes du syndrome de Lynch.

Par ailleurs, le projet NutriNet-Santé – NutriGut-Santé, qui analyse le microbiote intestinal par séquençage de l'ARNr 16S d'échantillons de selles de 10 000 participants, offrira des perspectives uniques pour comprendre les interactions entre alimentation, microbiote intestinal et santé. Une collaboration avec l'étude CARPEM-Lynch pourrait fournir des informations détaillées sur le microbiote et l'alimentation des personnes atteintes de Lynch et valider nos résultats.

4. Perspectives de santé publique

4.1 Recherche sur le cancer colorectal

Les patients atteints du syndrome de Lynch présentent une accélération de leur séquence adénome-carcinome, ce qui permet d'étudier plus rapidement les relations entre l'alimentation, l'activité physique, le microbiote intestinal et le risque de cancer colorectal. Cette spécificité offre un avantage méthodologique significatif, car elle réduit les délais nécessaires à l'observation des

résultats, comparé à la population générale où la progression du cancer colorectal est plus lente. Par conséquent, les études sur cette population à haut risque permettraient de diminuer les coûts et les ressources nécessaires en comparaison à l'étude du risque de cancer colorectal en population générale.

Cependant, il est indispensable en amont de vérifier que les associations observées dans cette population sont comparables à celles identifiées dans la population générale avant toute généralisation des résultats. Si tel est le cas, cette population offre une opportunité d'explorer plus rapidement d'autres axes de recherche, telles que l'analyse des métabolites produits par le microbiote et leur influence sur la progression tumorale, l'identification de biomarqueurs plasmatiques (inflammation chronique, signatures métaboliques), ainsi que l'étude des interactions entre le microbiote et le système immunitaire pour comprendre les mécanismes immunologiques favorisant la tumorigenèse.

Les résultats obtenus dans cette population pourraient ainsi servir de base pour des études de prévention ou d'intervention plus larges, notamment en matière de dépistage précoce. À terme, l'identification de prédicteurs ou de biomarqueurs spécifiques au cancer colorectal permettrait de construire des modèles prédictifs robustes. Ces modèles viseraient à estimer la probabilité qu'une personne en bonne santé présentant des facteurs de risque, tels que des habitudes de vie, des antécédents médicaux ou l'utilisation de certains médicaments, développe un cancer colorectal dans le futur. Ces outils prédictifs offriraient une estimation de la charge future de morbidité liée au cancer colorectal, fournissant ainsi des informations essentielles pour guider les politiques de santé publique. Ils pourraient également influencer les décisions individuelles en matière de prévention et de surveillance, en ciblant les populations à risques avec des interventions plus personnalisées, améliorant ainsi l'efficacité des stratégies de dépistage et de prévention.

De plus, avec l'identification de marqueurs microbiens spécifiques et les progrès en séquençage de nouvelle génération, l'analyse systématique du microbiote intestinal pourrait être intégrée au dépistage organisé du cancer colorectal. Cette approche permettrait d'ajouter une dimension biologique supplémentaire aux méthodes actuelles de dépistage en affinant la stratification des risques et en développant des outils plus personnalisés. L'inclusion du microbiote en tant que facteur de risque mesurable pourrait ainsi améliorer la précision des diagnostics et d'affiner les stratégies de dépistage en ciblant les individus à risque avec une plus grande précision, et de mieux adapter les interventions en fonction des caractéristiques individuelles du microbiote, renforçant ainsi l'efficacité globale des programmes de prévention du cancer colorectal.

4.2 Prise en charge des sujets atteints du syndrome de Lynch

Une troisième édition de lignes directrices pour la prise en charge clinique des individus atteints du syndrome de Lynch a été formulée en 2019 à la suite de réunion de groupe d'experts. Ces derniers, après examen de la littérature existante, ont conclu que le tabagisme et l'obésité augmentent le risque de cancer colorectal chez cette population. De plus, ils recommandent que cette population soit informée que la consommation d'alcool augmente le risque de cancer colorectal et que l'activité physique le réduit (299). Au vu du nombre restreint d'études et des résultats divergents, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'influence du régime alimentaire sur le risque de cancer colorectal.

Nos données révèlent que, bien que les personnes atteintes du syndrome de Lynch soient conscientes de leur risque élevé de développer un cancer au cours de leur vie, leur alimentation, leur activité physique et leur comportement sédentaire demeurent sous-optimaux et pourraient être améliorés. En plus du risque accru de cancer lié à leur syndrome, ces individus sont également exposés au risque de développer des maladies chroniques, tout comme la population générale. Or, ils bénéficient d'un suivi médical régulier et sont fréquemment en contact avec leur gastro-entérologue, onco-généticien ou conseiller en génétique. Au-delà de surveiller de près le risque oncologique, ces consultations pourraient ainsi permettre d'aborder d'autres aspects de leur santé. L'implication de plusieurs experts offre une approche coordonnée et intégrée, renforçant les opportunités d'interventions préventives et d'éducation, notamment en matière d'alimentation et d'activité physique.

Une intervention nutritionnelle a été proposée par le service d'oncogénétique de l'hôpital Avicenne en collaboration avec le CHU de Clermont-Ferrand. Elle repose sur un protocole de 3 minutes à réaliser en consultation, au cours de laquelle est remis un document informatif sur l'activité physique comprenant également une évaluation de l'activité physique à l'aide du questionnaire IPAQ *(International Physical Activity Questionnaire-short form)*(300). Une durée d'activité physique est calculée pour chacune des intensités et mise en relation avec les recommandations de l'OMS (213). Ce protocole est proposé de nouveau aux patients 3 à 12 mois après la première intervention afin de faire une nouvelle évaluation et d'émettre de nouveau des recommandations personnalisées (301). Ce dispositif a été testé auprès de patients en consultation d'oncogénétique dans les deux hôpitaux, et les résultats préliminaires montrent une amélioration du niveau d'activité physique entre la première et la deuxième consultation (302). L'efficacité de cette initiative est actuellement en cours d'évaluation et fait l'objet d'une thèse en santé publique. J'ai collaboré avec cette équipe pour adapter ce protocole à la prévention sur l'alimentation. Les questions comprenaient une évaluation hebdomadaire des consommations d'aliments riches en fibres, ainsi que sur la consommation de viandes rouges et de charcuteries.

Les consommations étaient ensuite mises en relation avec les repères du PNNS-4. Cette intervention, actuellement menée auprès de patients consultant en oncogénétique, pourrait, en fonction des résultats, inciter les professionnels de santé à intégrer davantage la prévention alimentaire dans leurs pratiques.

Ce travail de thèse a également révélé que certains groupes d'individus présentaient plus de facteurs de risque de cancer colorectal. La stratification des patients en fonction de leurs caractéristiques sociodémographiques pourrait permettre d'améliorer la prévention nutritionnelle du cancer colorectal en ciblant les individus les plus à risque, optimisant ainsi les ressources médicales et réduisant l'incidence du cancer dans cette population.

Pour améliorer la prise en charge et la prévention nutritionnelle, une analyse des lacunes, de l'anglais « *gap analysis* », pourrait être menée auprès de patients atteints du syndrome de Lynch. L'objectif de ce type d'analyse est d'identifier les écarts entre le soin, les ressources et les résultats actuels, avec les objectifs souhaités dans le domaine. Cette analyse permet de mettre en lumière les lacunes dans la prise en charge, la prévention, le diagnostic, le traitement et la recherche. Cela a notamment été réalisé pour identifier les lacunes au niveau de la prévention du cancer du sein (303). Ces analyses dans le cadre du syndrome de Lynch pourraient avoir un impact substantiel sur la prise en charge et la prévention du cancer colorectal dans cette population.

Enfin, il existe des outils pédagogiques et informatifs pour la prévention ou la détection de certains cancers à destination des individus atteints du syndrome de Lynch. Sous la forme de sites Web, ces outils fournissent pour certains une plateforme pour diffuser les informations utiles sur le syndrome de Lynch, créer une communauté en interagissant avec d'autres patients et sont actifs sur les réseaux sociaux pour publier et répondre aux questions (304). Des messages d'éducation et de prévention nutritionnelles pourraient y être ajoutés. Ces outils auraient un potentiel considérable pour la transmission de messages de santé et de nutrition auprès des patients à risque élevé de cancer et de leur proche. Grâce à leur accessibilité et à leur interactivité, ces plateformes permettent de diffuser des informations scientifiquement validées. Les informations pourraient être personnalisées et adaptées aux facteurs de risque génétiques et environnementaux des porteurs. En outre, l'utilisation de ces outils favoriserait une éducation continue, permettant aux patients de mieux comprendre les recommandations de prévention et de gestion du cancer, tout en les encourageant dans l'adoption de comportements bénéfiques pour leur santé.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans le cadre du syndrome de Lynch, la prise en charge représente un défi considérable sur le plan médical, psychologique et social. En raison de la surveillance intensive, notamment les coloscopies régulières tous les deux ans, les patients sont soumis à des contraintes physiques importantes et doivent faire face à l'anxiété liée au risque constant de développement d'un cancer entre les examens. Dans ce contexte, il devient crucial d'explorer des stratégies complémentaires pour renforcer la prévention, en ciblant notamment les facteurs de risque modifiables tels que l'alimentation. De plus, promouvoir la recherche sur de nouveaux marqueurs moins invasifs, tels que le microbiote intestinal, ouvrira la voie à des alternatives moins invasives pour évaluer la santé colorectale de ces patients.

Mon travail de recherche a permis de dresser un état des lieux des facteurs de risque nutritionnels spécifiques à la population Lynch, avec pour finalité de proposer des pistes d'amélioration des stratégies de prévention nutritionnelle. Mes résultats permettent d'identifier certaines caractéristiques nutritionnelles et de mieux comprendre chez quelles sous-populations les actions de prévention devraient être prioritairement mises en place. De plus, mes travaux exploratoires sur le microbiote intestinal dans cette population ont révélé des associations significatives entre la diversité, la structure et la composition microbienne et les comportements alimentaires. Cela souligne l'importance d'intégrer les données nutritionnelles dans de futures recherches sur le microbiote de personnes atteintes du syndrome de Lynch. À terme, l'identification d'une signature microbienne spécifique pourrait non seulement enrichir les connaissances scientifiques, mais aussi contribuer à affiner la prise en charge clinique, en permettant de développer des stratégies de prévention plus ciblées et potentiellement moins invasives.

Il convient de souligner que ces résultats sont issus d'analyses transversales et exploratoires et doivent être reproduits afin de confirmer les associations observées. Par ailleurs, ces résultats pourraient servir de fondement à des recherches approfondies sur les interactions entre l'alimentation, le microbiote intestinal et le risque de cancer colorectal chez les individus atteints du syndrome de Lynch, afin d'améliorer la découverte de signatures microbiennes spécifiques. De plus, la progression rapide de la séquence adénome-carcinome spécifique au syndrome de Lynch pourrait enrichir notre compréhension des mécanismes sous-jacents et répondre à l'hypothèse de la causalité du microbiote intestinal dans le développement du cancer colorectal.

RÉFÉRENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [cité 8 juill 2024]. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Disponible sur: https://gco.iarc.who.int/today

2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(3):229-63.

3. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut. 1 févr 2023;72(2):338-44.

4. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. World J Gastroenterol. 28 mai 2014;20(20):6055-72.

5. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html

6. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France; 2019 [cité 15 juill 2024] p. 372. (Tumeurs solides). Report No.: Volume 1. Disponible sur: http://www.santepubliquefrance.fr/; https://geodes.santepubliquefrance.fr ; http://lesdonnees.e-cancer.fr/ ; https://www.e-cancer.fr/

7. Launoy G, Cariou M, Bouvier AM, Amato V, Lecoffre C, Lafay L, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Côlon et rectum [Internet]. Santé publique France; 2020 [cité 8 juill 2024] p. 12. Disponible sur: www.santepubliquefrance.fr

8. Organisateur mondiale de la santé (OMS), Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, Ministère de la santé et de la famille, Institut National du Cancer (INCA). Mécanismes du développement tumoral. In: Le cancer dans le monde. Lyon: IARCPress; 2005.

9. Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The Multifaceted Role of the Intestinal Microbiota in Colon Cancer. Molecular Cell. 24 avr 2014;54(2):309-20.

10. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. Gut. nov 2007;56(11):1585-9.

11. Haute Autorité de Santé. Modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé [Internet]. HAS; 2017. Disponible sur: www.has-sante.fr

12. Boland CR, Lynch HT. The History of Lynch Syndrome. Fam Cancer. juin 2013;12(2):145-57.

13. Lynch syndrome: MedlinePlus Genetics [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: https://medlineplus.gov/genetics/condition/lynch-syndrome/

14. Tutlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome - literature review. Hered Cancer Clin Pract. 12 août 2013;11(1):9.

15. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. Gastroenterology. 1 avr 2023;164(5):783-99.

16. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. JAMA. 17 oct 2012;308(15):1555-65.

17. Jiang W, Cai MY, Li SY, Bei JX, Wang F, Hampel H, et al. Universal screening for Lynch syndrome in a large consecutive cohort of Chinese colorectal cancer patients: High prevalence and unique molecular features. International Journal of Cancer. 2019;144(9):2161-8.

18. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. mars 2017;26(3):404-12.

19. Institut National du Cancer (INCa), Direction générale de l'offre de soins, ministère des Solidarités et de la Santé (DGOS). Oncogénétique en 2020 /consultations & laboratoires, suivi en 2019 et 2020, collection [Internet]. France; 2022 juin [cité 17 juill 2024] p. 7. (Appui à la décision, Institut national du cancer). Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/

20. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. Gastroenterology. juin 2010;138(6):2044-58.

21. Fan WX, Su F, Zhang Y, Zhang XL, Du YY, Gao YJ, et al. Oncological characteristics, treatments and prognostic outcomes in MMR-deficient colorectal cancer. Biomarker Research. 26 août 2024;12(1):89.

22. Toh JWT, Hui N, Collins G, Phan K. Survival outcomes associated with Lynch syndrome colorectal cancer and metachronous rate after subtotal/total versus segmental colectomy: Meta-analysis. Surgery. 1 nov 2022;172(5):1315-22.

23. Coureau G, Mounier M, Trétarre B, Dantony E, Uhry Z, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2021 p. 20.

24. Rodríguez–Soler M, Pérez–Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barberá VM, et al. Risk of Cancer in Cases of Suspected Lynch Syndrome Without Germline Mutation. Gastroenterology. 1 mai 2013;144(5):926-932.e1.

25. Lindgren G, Liljegren A, Jaramillo E, Rubio C, Lindblom A. Adenoma prevalence and cancer risk in familial non-polyposis colorectal cancer. Gut. févr 2002;50(2):228-34.

26. Mecklin JP, Aarnio M, Läärä E, Kairaluoma MV, Pylvänäinen K, Peltomäki P, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. Gastroenterology. oct 2007;133(4):1093-8.

27. Castillo-Iturra J, Sánchez A, Balaguer F. Colonoscopic surveillance in Lynch syndrome: guidelines in perspective. Familial Cancer [Internet]. 27 juill 2024 [cité 25 sept 2024]; Disponible sur: https://doi.org/10.1007/s10689-024-00414-y

28. Møller P, Haupt S, Ahadova A, Kloor M, Sampson JR, Sunde L, et al. Incidences of colorectal adenomas and cancers under colonoscopy surveillance suggest an accelerated "Big Bang" pathway to CRC in three of the four Lynch syndromes. Hereditary Cancer in Clinical Practice. 13 mai 2024;22(1):6.

29. Alric H, Coffin E, Lekhal C, Benusiglio PR, Dhooge M, Colas C, et al. Features of colorectal adenomas among young patients with Lynch syndrome according to path_MMR: Results from the PRED-IdF registry. Digestive and Liver Disease. 1 avr 2024;56(4):672-8.

30. Ahadova A, Seppälä TT, Engel C, Gallon R, Burn J, Holinski-Feder E, et al. The "unnatural" history of colorectal cancer in Lynch syndrome: Lessons from colonoscopy surveillance. International Journal of Cancer. 2021;148(4):800-11.

31. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. Nat Rev Cancer. mars 2015;15(3):181-94.

32. INCA. Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. 2021 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/

33. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. Syndrome de Lynch : quoi de neuf ? Bulletin du Cancer. 1 juill 2019;106(7):647-55.

34. European Hereditary Tumor Group (EHTG). The Prospective Lynch Syndromes Database (PLSD) [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: www.plsd.eu

35. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Chapman M, Evans K, Azevedo L, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. Hum Genet. 1 oct 2020;139(10):1197-207.

36. Win AK, Dowty JG, Reece JC, Lee G, Templeton AS, Plazzer JP, et al. Variation in the Risk of Colorectal Cancer for Lynch Syndrome: A retrospective family cohort study. Lancet Oncol. juill 2021;22(7):1014-22.

37. Jackson L, Weedon MN, Green HD, Mallabar-Rimmer B, Harrison JW, Wood AR, et al. Influence of family history on penetrance of hereditary cancers in a population setting. eClinicalMedicine. 14 sept 2023;64:102159.

38. Beth Shook PD. Molecular Biology and Genetics. 1 juill 2023 [cité 16 juill 2024]; Disponible sur: https://pressbooks.calstate.edu/explorationsbioanth2/chapter/3/

39. IARC. Cancer Incidence and Mortality Worldwide.

40. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. 2018; Disponible sur: dietandcancerreport.org

41. WCRF. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. 2018.

42. Talseth-Palmer BA, Wijnen JT, Grice DM, Scott RJ. Genetic modifiers of cancer risk in Lynch syndrome: a review. Fam Cancer. 2013;12(2):207-16.

43. Botma A, Vasen HFA, Duijnhoven FJB van, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Kampman E. Dietary patterns and colorectal adenomas in Lynch syndrome. Cancer. 2013;119(3):512-21.

44. Brouwer JG, Makama M, van Woudenbergh GJ, Vasen HF, Nagengast FM, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory potential of the diet and colorectal tumor risk in persons with Lynch syndrome. Am J Clin Nutr. nov 2017;106(5):1287-94.

45. Eijkelboom AH, Brouwer JGM, Vasen HFA, Bisseling TM, Koornstra JJ, Kampman E, et al. Diet quality and colorectal tumor risk in persons with Lynch syndrome. Cancer Epidemiology. 1 déc 2020;69:101809.

46. Diergaarde B, Braam H, Vasen HF, Nagengast FM, van Muijen GNP, Kok FJ, et al. Environmental factors and colorectal tumor risk in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. juin 2007;5(6):736-42.

47. Kamiza AB, Hsieh LL, Tang R, Chien HT, Lai CH, Chiu LL, et al. Risk Factors Associated with Colorectal Cancer in a Subset of Patients with Mutations in MLH1 and MSH2 in Taiwan Fulfilling the Amsterdam II Criteria for Lynch Syndrome. PLoS One. 2015;10(6):e0130018.

48. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, Möslein G, Olschwang S, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. N Engl J Med. 11 déc 2008;359(24):2567-78.

49. Mathers JC, Elliott F, Macrae F, Mecklin JP, Möslein G, McRonald FE, et al. Cancer Prevention with Resistant Starch in Lynch Syndrome Patients in the CAPP2-Randomized Placebo Controlled Trial: Planned 10-Year Follow-up. Cancer Prev Res (Phila). 1 sept 2022;15(9):623-34.

50. Voskuil DW, Kampman E, Grubben MJ a. L, Kok FJ, Nagengast FM, Vasen HFA, et al. Meat consumption and meat preparation in relation to colorectal adenomas among sporadic and HNPCC family patients in The Netherlands. Eur J Cancer. nov 2002;38(17):2300-8.

51. Joshi AD, Kim A, Lewinger JP, Ulrich CM, Potter JD, Cotterchio M, et al. Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry. Cancer Med. juin 2015;4(6):936-52.

52. Heine-Bröring RC, Winkels RM, Botma A, Duijnhoven FJB van, Jung AY, Kleibeuker JH, et al. Dietary Supplement Use and Colorectal Adenoma Risk in Individuals with Lynch Syndrome: The GEOLynch Cohort Study. PLOS ONE. 18 juin 2013;8(6):e66819.

53. Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. Int J Epidemiol. juin 2016;45(3):940-53.

54. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ouakrim DA, Clendenning M, Rosty C, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. mars 2017;26(3):366-75.

55. Miguchi M, Hinoi T, Tanakaya K, Yamaguchi T, Furukawa Y, Yoshida T, et al. Alcohol consumption and early-onset risk of colorectal cancer in Japanese patients with Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Surg Today. août 2018;48(8):810-4.

56. Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, Parfrey P, Gallinger S, McLaughlin JR. Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. sept 2007;16(9):1735-44.

57. Botma A, Nagengast FM, Braem MGM, Hendriks JCM, Kleibeuker JH, Vasen HFA, et al. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. J Clin Oncol. 1 oct 2010;28(28):4346-53.

58. Win AK, Dowty JG, English DR, Campbell PT, Young JP, Winship I, et al. Body mass index in early adulthood and colorectal cancer risk for carriers and non-carriers of germline mutations in DNA mismatch repair genes. Br J Cancer. 28 juin 2011;105(1):162-9.

59. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. J Clin Oncol. 1 nov 2015;33(31):3591-7.

60. Sievänen T, Törmäkangas T, Laakkonen EK, Mecklin JP, Pylvänäinen K, Seppälä TT, et al. Body Weight, Physical Activity, and Risk of Cancer in Lynch Syndrome. Cancers (Basel). 13 avr 2021;13(8):1849.

61. Dashti SG, Win AK, Hardikar SS, Glombicki SE, Mallenahalli S, Thirumurthi S, et al. Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. Int J Cancer. 1 nov 2018;143(9):2250-60.

62. Sievänen T, Törmäkangas T, Laakkonen EK, Mecklin JP, Pylvänäinen K, Seppälä TT, et al. Body Weight, Physical Activity, and Risk of Cancer in Lynch Syndrome. Cancers (Basel). 13 avr 2021;13(8):1849.

63. Hoedjes M, Vrieling A, de Brauwer L, Visser A, Gómez García E, Hoogerbrugge N, et al. Determinants of adherence to recommendations on physical activity, red and processed meat intake, and body weight among lynch syndrome patients. Fam Cancer. avr 2023;22(2):155-66.

64. Stoll-Kleemann S, Schmidt U. Reducing meat consumption in developed and transition countries to counter climate change and biodiversity loss: A review of influence factors. Regional Environmental Change. 1 juin 2017;17.

65. Winkels RM, van Lee L, Beijer S, Bours MJ, van Duijnhoven FJB, Geelen A, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations in colorectal cancer survivors: results of the PROFILES registry. Cancer Med. 14 juill 2016;5(9):2587-95.

66. Whelan HK, Xu JY, Vaseghi S, Lo Siou G, McGregor SE, Robson PJ. Alberta's Tomorrow Project: adherence to cancer prevention recommendations pertaining to diet, physical activity and body size. Public Health Nutr. mai 2017;20(7):1143-53.

67. Colas C. Consultation d'oncogénétique digestive : quand y penser ? Quelle utilité en pratique ? 2022;

68. PRED-Idf. Syndrome de Lynch [Internet]. 2023 [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: www.pred-idf.com

69. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. Am J Gastroenterol. févr 2015;110(2):223-63.

70. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLOS Biology. 19 août 2016;14(8):e1002533.

71. Almeida A, Nayfach S, Boland M, Strozzi F, Beracochea M, Shi ZJ, et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. Nat Biotechnol. janv 2021;39(1):105-14.

72. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol. août 2014;32(8):834-41.

73. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med. 15 déc 2016;375(24):2369-79.

74. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. Nat Rev Microbiol. janv 2021;19(1):55-71.

75. Perru O. Qu'est-ce que la symbiose? Revue des Questions Scientifiques. 1 janv 1997;168:113-36.

76. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome. 30 juin 2020;8(1):103.

77. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. Sig Transduct Target Ther. 23 avr 2022;7(1):1-28.

78. Walter J, Ley R. The Human Gut Microbiome: Ecology and Recent Evolutionary Changes. Annual Review of Microbiology. 13 oct 2011;65(Volume 65, 2011):411-29.

79. Martinez-Guryn K, Leone V, Chang EB. Regional Diversity of the Gastrointestinal Microbiome. Cell Host Microbe. 11 sept 2019;26(3):314-24.

80. IHMS [Internet]. [cité 21 juill 2024]. Disponible sur: https://human-microbiome.org/

81. Weissenbach J, Sghir A. Microbiotes et métagénomique. Med Sci (Paris). 1 nov 2016;32(11):937-43.

82. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiology Reviews. 1 sept 2014;38(5):996-1047.

83. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct Analysis of Genes Encoding 16S rRNA from Complex Communities Reveals Many Novel Molecular Species within the Human Gut. Appl Environ Microbiol. nov 1999;65(11):4799-807.

84. Doré J, Tap J, Ehrlich SD. Technique d'identification et d'exploration du microbiote. In: Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. 2017.

85. Lagier JC, Hugon P, Khelaifia S, Fournier PE, La Scola B, Raoult D. The Rebirth of Culture in Microbiology through the Example of Culturomics To Study Human Gut Microbiota. Clinical Microbiology Reviews. janv 2015;28(1):237-64.

86. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. Nature. 4 mars 2010;464(7285):59-65.

87. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. Nature. 13 juin 2012;486(7402):207-14.

88. Projet Millions de microbiomes humains - MMHP - 百万微生态 [Internet]. [cité 28 juill 2024]. Disponible sur: https://db.cngb.org/mmhp/

89. Liu YX, Qin Y, Chen T, Lu M, Qian X, Guo X, et al. A practical guide to amplicon and metagenomic analysis of microbiome data. Protein & Cell. 1 mai 2021;12(5):315-30.

90. Sidebottom AM. A Brief History of Microbial Study and Techniques for Exploring the Gastrointestinal Microbiome. Clin Colon Rectal Surg. 25 janv 2023;36(2):98-104.

91. O'Malley MA. Metagenomics. In: Dubitzky W, Wolkenhauer O, Cho KH, Yokota H, éditeurs. Encyclopedia of Systems Biology [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [cité 20 juill 2024]. p. 1287-9. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_74

92. Guyomar C, Lemaitre C. Métagénomique et métatranscriptomique.

93. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, et al. Best practices for analysing microbiomes. Nat Rev Microbiol. juill 2018;16(7):410-22.

94. Illumina, Inc. Illumina Sequencing Technology [Internet]. 2010 [cité 21 juill 2024]. Disponible sur: https://www.illumina.com

95. Eid J, Fehr A, Gray J, Luong K, Lyle J, Otto G, et al. Real-Time DNA Sequencing from Single Polymerase Molecules. Science. 2 janv 2009;323(5910):133-8.

96. Séquençage d'ADN par nanopore [Internet]. [cité 21 juill 2024]. Disponible sur: https://www.genome.gov/genetics-glossary/Nanopore-DNA-Sequencing

97. How microbiome multi-omics can bolster human health [Internet]. [cité 21 juill 2024]. Disponible sur: https://www.nature.com/articles/d42473-020-00214-9

98. La Reau AJ, Strom NB, Filvaroff E, Mavrommatis K, Ward TL, Knights D. Shallow shotgun sequencing reduces technical variation in microbiome analysis. Sci Rep. 11 mai 2023;13(1):7668.

99. Thomas V, Clark J, Doré J. Fecal microbiota analysis: an overview of sample collection methods and sequencing strategies. Future Microbiol. 2015;10(9):1485-504.

100. Durazzi F, Sala C, Castellani G, Manfreda G, Remondini D, De Cesare A. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. Sci Rep. 4 févr 2021;11:3030.

101. Usyk M, Peters BA, Karthikeyan S, McDonald D, Sollecito CC, Vazquez-Baeza Y, et al. Comprehensive evaluation of shotgun metagenomics, amplicon sequencing, and harmonization of these platforms for epidemiological studies. Cell Reports Methods [Internet]. 23 janv 2023 [cité 22 sept 2024];3(1). Disponible sur: https://www.cell.com/cell-reports-methods/abstract/S2667-2375(22)00296-X

102. Costa M, Weese JS. Methods and basic concepts for microbiota assessment. Vet J. juill 2019;249:10-5.

103. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 1 févr 2012;17(1):2-11.

104. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med. 21 mai 2014;6(237):237ra65.

105. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. nov 2012;97(6):F456-462.

106. Gschwind R, Fournier T, Kennedy S, Tsatsaris V, Cordier AG, Barbut F, et al. Evidence for contamination as the origin for bacteria found in human placenta rather than a microbiota. PLoS One. 10 août 2020;15(8):e0237232.

107. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, Clarke EL, Kessler LR, Taylor LJ, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. Microbiome. 30 oct 2018;6(1):196.

108. Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Bäckhed F, Bork P, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. Nature. janv 2023;613(7945):639-49.

109. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut. avr 2014;63(4):559-66.

110. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 9 mai 2012;486(7402):222-7.

111. Jaswal K, Todd OA, Behnsen J. Neglected gut microbiome: interactions of the non-bacterial gut microbiota with enteric pathogens. Gut Microbes. 15(1):2226916.

112. Ou Y, Belzer C, Smidt H, de Weerth C. Development of the gut microbiota in healthy children in the first ten years of life: associations with internalizing and externalizing behavior. Gut Microbes. 14(1):2038853.

113. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Medicine. 27 avr 2016;8(1):51.

114. Piquer-Esteban S, Ruiz-Ruiz S, Arnau V, Diaz W, Moya A. Exploring the universal healthy human gut microbiota around the World. Computational and Structural Biotechnology Journal. 1 janv 2022;20:421-33.

115. Almeida A, Mitchell AL, Boland M, Forster SC, Gloor GB, Tarkowska A, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. Nature. avr 2019;568(7753):499-504.

116. Neu AT, Allen EE, Roy K. Defining and quantifying the core microbiome: Challenges and prospects. Proceedings of the National Academy of Sciences. 21 déc 2021;118(51):e2104429118.

117. Gomez-Arango LF, Barrett HL, Wilkinson SA, Callaway LK, McIntyre HD, Morrison M, et al. Low dietary fiber intake increases Collinsella abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. Gut Microbes. 13 mars 2018;9(3):189-201.

118. Jan G, Belzacq AS, Haouzi D, Rouault A, Métivier D, Kroemer G, et al. Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. Cell Death Differ. févr 2002;9(2):179-88.

119. Leylabadlo HE, Ghotaslou R, Feizabadi MM, Farajnia S, Moaddab SY, Ganbarov K, et al. The critical role of Faecalibacterium prausnitzii in human health: An overview. Microb Pathog. déc 2020;149:104344.

120. World Health Organization. Probiotiques et Prébiotiques. 2011. (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines).

121. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence That Hydrogen Sulfide Is a Genotoxic Agent. Molecular Cancer Research. 1 janv 2006;4(1):9-14.

122. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. mai 2011;473(7346):174-80.

123. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. Science. 7 oct 2011;334(6052):105-8.

124. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet Multinomial Mixtures: Generative Models for Microbial Metagenomics. PLOS ONE. 3 févr 2012;7(2):e30126.

125. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. Nat Microbiol. janv 2018;3(1):8-16.

126. Tap J, Lejzerowicz F, Cotillard A, Pichaud M, McDonald D, Song SJ, et al. Global branches and local states of the human gut microbiome define associations with environmental and intrinsic factors. Nat Commun. 20 juin 2023;14(1):3310.

127. Malard F, Dore J, Gaugler B, Mohty M. Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. Mucosal Immunol. mai 2021;14(3):547-54.

128. Buret AG, Motta JP, Allain T, Ferraz J, Wallace JL. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron? J Biomed Sci. 3 janv 2019;26:1.

129. Marteau P, Doré J. Evoluation du microbiote intestinal jusqu'à la sénescence. In: Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. France; 2017.

130. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. J Transl Med. 21 déc 2012;10:253.

131. d'Afflitto M, Upadhyaya A, Green A, Peiris M. Association Between Sex Hormone Levels and Gut Microbiota Composition and Diversity-A Systematic Review. J Clin Gastroenterol. 1 juin 2022;56(5):384-92.

132. O'Toole PW. Ageing, microbes and health. Microbial Biotechnology. 2024;17(5):e14477.

133. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. sept 2022;19(9):565-84.

134. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. Nature. 8 mars 2018;555(7695):210-5.

135. Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, Sinha T, Klaassen M a. Y, Bolte LA, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. Nature. avr 2022;604(7907):732-9.

136. Hadadi N, Berweiler V, Wang H, Trajkovski M. Intestinal microbiota as a route for micronutrient bioavailability. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 1 oct 2021;20:100285.

137. Cronin P, Joyce SA, O'Toole PW, O'Connor EM. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. Nutrients. 13 mai 2021;13(5):1655.

138. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. janv 2019;16(1):35-56.

139. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. Front Microbiol. 28 juin 2016;7:979.

140. Wu S, Bhat ZF, Gounder RS, Mohamed Ahmed IA, Al-Juhaimi FY, Ding Y, et al. Effect of Dietary Protein and Processing on Gut Microbiota—A Systematic Review. Nutrients. 20 janv 2022;14(3):453.

141. Cai J, Chen Z, Wu W, Lin Q, Liang Y. High animal protein diet and gut microbiota in human health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 23 juill 2022;62(22):6225-37.

142. Bernalier-Donadille A, Pochart P. Microbiote intestinal et capacités métaboliques. In: Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. France; 2017.

143. Bartlett A, Kleiner M. Dietary protein and the intestinal microbiota: An understudied relationship. iScience. 18 nov 2022;25(11):105313.

144. Wu YT, Shen SJ, Liao KF, Huang CY. Dietary Plant and Animal Protein Sources Oppositely Modulate Fecal Bilophila and Lachnoclostridium in Vegetarians and Omnivores. Microbiology Spectrum. 14 mars 2022;10(2):e02047-21.

145. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 7 févr 2023;14:1085041.

146. Wan Y, Yuan J, Li J, Li H, Zhang J, Tang J, et al. Unconjugated and secondary bile acid profiles in response to higher-fat, lower-carbohydrate diet and associated with related gut microbiota: A 6-month randomized controlled-feeding trial. Clin Nutr. févr 2020;39(2):395-404.

147. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Nature Reviews Microbiology. oct 2014;12(10):661-72.

148. Catalkaya G, Venema K, Lucini L, Rocchetti G, Delmas D, Daglia M, et al. Interaction of dietary polyphenols and gut microbiota: Microbial metabolism of polyphenols, influence on the gut microbiota, and implications on host health. Food Frontiers. 2020;1(2):109-33.

149. Etxeberria U (Usune), Fernandez-Quintela A (Alfredo), Milagro-Yoldi FI (Fermín I, Aguirre L (Leixuri), Martinez JA (José A, Portillo MP (María P). Impact of polyphenols and polyphenol-rich dietary sources on gut microbiota composition. 2013 [cité 28 juill 2024]; Disponible sur: https://dadun.unav.edu/handle/10171/36424

150. Wang X, Qi Y, Zheng H. Dietary Polyphenol, Gut Microbiota, and Health Benefits. Antioxidants (Basel). 20 juin 2022;11(6):1212.

151. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J. Population-level analysis of gut microbiome variation. Science. 2016;352(6285):560-4.

152. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 23 janv 2014;505(7484):559-63.

153. Tap J, Furet JP, Bensaada M, Philippe C, Roth H, Rabot S, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. Environ Microbiol. déc 2015;17(12):4954-64.

154. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Le Roy CI. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. Nutrients. déc 2019;11(12):2862.

155. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. Gut. janv 2016;65(1):63-72.

156. Losasso C, Eckert EM, Mastrorilli E, Villiger J, Mancin M, Patuzzi I, et al. Assessing the Influence of Vegan, Vegetarian and Omnivore Oriented Westernized Dietary Styles on Human Gut Microbiota: A Cross Sectional Study. Front Microbiol. 5 mars 2018;9:317.

157. Parker HW, Vadiveloo MK. Diet quality of vegetarian diets compared with nonvegetarian diets: a systematic review. Nutr Rev. 1 mars 2019;77(3):144-60.

158. Lim MY, Rho M, Song YM, Lee K, Sung J, Ko G. Stability of Gut Enterotypes in Korean Monozygotic Twins and Their Association with Biomarkers and Diet. Sci Rep. 8 déc 2014;4(1):7348.

159. Partula V, Mondot S, Torres MJ, Kesse-Guyot E, Deschasaux M, Assmann K, et al. Associations between usual diet and gut microbiota composition: results from the Milieu Intérieur cross-sectional study. Am J Clin Nutr. 01 2019;109(5):1472-83.

160. Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Gacesa R, Peters V, et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. Gut. juill 2021;70(7):1287-98.

161. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. Public Health Nutr. avr 2019;22(5):936-41.

162. Malinowska AM, Kok DE, Steegenga WT, Hooiveld GJEJ, Chmurzynska A. Human gut microbiota composition and its predicted functional properties in people with western and healthy dietary patterns. Eur J Nutr. 2022;61(8):3887-903.

163. Ross FC, Patangia D, Grimaud G, Lavelle A, Dempsey EM, Ross RP, et al. The interplay between diet and the gut microbiome: implications for health and disease. Nat Rev Microbiol. 15 juill 2024;1-16.

164. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. BMJ. 2 déc 1995;311(7018):1457-60.

165. Filippis FD, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, Storia AL, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut. 1 nov 2016;65(11):1812-21.

166. Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health.

167. Round J, Mazmanian S. Round, J.L. & Mazmanian, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat. Rev. Immunol. 9, 313-323. Nature reviews Immunology. 1 mai 2009;9:313-23.

168. Marteau P, Doré J. Dysbiose. In: Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. France; 2017.

169. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 13 sept 2012;489(7415):220-30.

170. Fassarella M, Blaak EE, Penders J, Nauta A, Smidt H, Zoetendal EG. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. Gut. mars 2021;70(3):595-605.

171. Yang Y, Du L, Shi D, Kong C, Liu J, Liu G, et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. Nat Commun. 19 nov 2021;12(1):6757.

172. White MT, Sears CL. The microbial landscape of colorectal cancer. Nat Rev Microbiol. avr 2024;22(4):240-54.

173. Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. Nat Rev Clin Oncol. juill 2023;20(7):429-52.

174. Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. Nat Med. 1 avr 2019;25(4):679-89.

175. Silva M, Brunner V, Tschurtschenthaler M. Microbiota and Colorectal Cancer: From Gut to Bedside. Front Pharmacol. 30 sept 2021;12:760280.

176. Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, Pasolli E, Armanini F, Zolfo M, et al. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. Nat Med. avr 2019;25(4):667-78.

177. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. Fusobacterium nucleatum Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/β-Catenin Signaling via its FadA Adhesin. Cell Host & Microbe. 14 août 2013;14(2):195-206.

178. Lasry A, Zinger A, Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer. Nat Immunol. mars 2016;17(3):230-40.

179. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. ISME J. févr 2012;6(2):320-9.

180. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenols and signalling pathways. Molecular Nutrition & Food Research. 2008;52(5):507-26.

181. Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou PN, Khaw KT. N-Nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study. Am J Clin Nutr. mai 2011;93(5):1053-61.

182. Magee EA, Richardson CJ, Hughes R, Cummings JH. Contribution of dietary protein to sulfide production in the large intestine: an in vitro and a controlled feeding study in humans. Am J Clin Nutr. déc 2000;72(6):1488-94.

183. Han A, Bennett N, Ahmed B, Whelan J, Donohoe DR. Butyrate decreases its own oxidation in colorectal cancer cells through inhibition of histone deacetylases. Oncotarget. 5 juin 2018;9(43):27280-92.

184. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. Nature Medicine. juin 2019;25(6):968-76.

185. Lang M, Baumgartner M, Rożalska A, Frick A, Riva A, Jarek M, et al. Crypt residing bacteria and proximal colonic carcinogenesis in a mouse model of Lynch syndrome. Int J Cancer. 15 oct 2020;147(8):2316-26.

186. Tosti E, Almeida AS, Tran TTT, Barbachan e Silva M, Broin PÓ, Dubin R, et al. Loss of MMR and TGFBR2 Increases the Susceptibility to Microbiota-Dependent Inflammation-Associated Colon Cancer. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 7 juin 2022;14(3):693-717.

187. Pieters W, Hugenholtz F, Kos K, Cammeraat M, Moliej TC, Kaldenbach D, et al. Pro-mutagenic effects of the gut microbiota in a Lynch syndrome mouse model. Gut Microbes. 14(1):2035660.

188. Ferrarese R, Zuppardo RA, Puzzono M, Mannucci A, Amato V, Ditonno I, et al. Oral and Fecal Microbiota in Lynch Syndrome. J Clin Med. 24 août 2020;9(9).

189. Salim F, Mizutani S, Shiba S, Takamaru H, Yamada M, Nakajima T, et al. Fusobacterium species are distinctly associated with patients with Lynch syndrome colorectal cancer. iScience. 4 juin 2024;27(7):110181.

190. Naddaf R, Carasso S, Reznick-Levi G, Hasnis E, Qarawani A, Maza I, et al. Gut microbial signatures are associated with Lynch syndrome (LS) and cancer history in Druze communities in Israel. Sci Rep. 24 nov 2023;13(1):20677.

191. Janati AI, Karp I, Laprise C, Sabri H, Emami E. Detection of Fusobacterium nucleatum in feces and colorectal mucosa as a risk factor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Systematic Reviews. 3 déc 2020;9(1):276.

192. Li SKH, Martin A. Mismatch Repair and Colon Cancer: Mechanisms and Therapies Explored. Trends in Molecular Medicine. 1 avr 2016;22(4):274-89.

193. Yan Y, Drew DA, Markowitz A, Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Nguyen LH, et al. Structure of the mucosal and stool microbiome in Lynch syndrome. Cell Host Microbe. 8 avr 2020;27(4):585-600.e4.

194. Sadeghi M, Mestivier D, Carbonnelle E, Benamouzig R, Sobhani I. Loss of symbiotic and increase of virulent bacteria through microbial networks in Lynch syndrome colon carcinogenesis. Front Oncol. 13(1313735):2023.

195. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet Oncol. déc 2012;13(12):1242-9.

196. Mori G, Orena BS, Cultrera I, Barbieri G, Albertini AM, Ranzani GN, et al. Gut Microbiota Analysis in Postoperative Lynch Syndrome Patients. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2019 [cité 3 mars 2023];10. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01746

197. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. ISME J. avr 2017;11(4):841-52.

198. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. The Lancet. 12 mai 2007;369(9573):1603-13.

199. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet. 20 nov 2010;376(9754):1741-50.

200. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst. 18 févr 2009;101(4):256-66.

201. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-Day, Low-Dose Aspirin and Cancer Risk: Long-Term Observational Follow-up of a Randomized Trial. Ann Intern Med. 16 juill 2013;159(2):77-85.

202. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 13 juin 2020;395(10240):1855-63.

203. McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care. janv 1994;32(1):40-66.

204. Sass C, Moulin J, Guéguen R, Abric L. Le score Epices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes (The Epices score: an individual precariousness score. Construction of the score and measurement of the relationship with in a population of 197,389 people). BEH. 2006;14:93-6.

205. Golubic R, May AM, Benjaminsen Borch K, Overvad K, Charles MA, Diaz MJT, et al. Validity of electronically administered Recent Physical Activity Questionnaire (RPAQ) in ten European countries. PLoS One. 2014;9(3):e92829.

206. Kesse-Guyot E, Castetbon K, Touvier M, Hercberg S, Galan P. Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for French adults. Ann Nutr Metab. 2010;57(3-4):153-62.

207. Hercberg S, Deheeger M. Portions alimentaires : Manuel photos pour l'estimation des quantités. Illustrated. Economica; 2002.

208. Hercberg S. Étude SU.VI.MAX : table de composition des aliments (Nutritional composition table used in the SU.VI.MAX survey). Les éditions INSERM/Economica. Paris; 2005.

209. Authority (EFSA) EFS. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Supporting Publications. 2017;14(12):e15121E.

210. Ministère des solidarités et de la santé. National Nutrition and Health Programme 2019-2023 (Programme National Nutrition Santé 2019-2023) [Internet]. 2019. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf

211. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. Eur J Epidemiol. 1 avr 2013;28(4):317-28.

212. Herrmann SD, Willis EA, Ainsworth BE, Barreira TV, Hastert M, Kracht CL, et al. 2024 Adult Compendium of Physical Activities: A third update of the energy costs of human activities. J Sport Health Sci. janv 2024;13(1):6-12.

213. World Health Organization. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva:World Health Organization; 2020.

214. DNA Genotek - OMNIgene SALIVA DNA and RNA device [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: https://dnagenotek.com

215. Wang Y, Zhao Y, Bollas A, Wang Y, Au KF. Nanopore sequencing technology, bioinformatics and applications. Nat Biotechnol. nov 2021;39(11):1348-65.

216. Deamer D, Akeson M, Branton D. Three decades of nanopore sequencing. Nat Biotechnol. 6 mai 2016;34(5):518-24.

217. Beiko RG. Microbial Malaise: How Can We Classify the Microbiome? Trends in Microbiology. 1 nov 2015;23(11):671-9.

218. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. Nucleic Acids Res. janv 2013;41(Database issue):D590-6.

219. Yilmaz P, Parfrey LW, Yarza P, Gerken J, Pruesse E, Quast C, et al. The SILVA and « All-species Living Tree Project (LTP) » taxonomic frameworks. Nucleic Acids Res. janv 2014;42(Database issue):D643-648.

220. Lin H, Peddada SD. Analysis of microbial compositions: a review of normalization and differential abundance analysis. npj Biofilms Microbiomes. 2 déc 2020;6(1):1-13.

221. Nikodemova M, Holzhausen EA, Deblois CL, Barnet JH, Peppard PE, Suen G, et al. The effect of low-abundance OTU filtering methods on the reliability and variability of microbial composition assessed by 16S rRNA amplicon sequencing. Front Cell Infect Microbiol. 12 juin 2023;13:1165295.

222. Kers JG, Saccenti E. The Power of Microbiome Studies: Some Considerations on Which Alpha and Beta Metrics to Use and How to Report Results. Front Microbiol. 3 mars 2022;12:796025.

223. Colwell RK. III.1 Biodiversity: Concepts, Patterns, and Measurement. In: III1 Biodiversity: Concepts, Patterns, and Measurement [Internet]. Princeton University Press; 2009 [cité 12 août 2024]. p. 257-63. Disponible sur: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9781400833023.257/html

224. Bakker JD. NMDS. 3 janv 2024 [cité 23 août 2024]; Disponible sur: https://uw.pressbooks.pub/appliedmultivariatestatistics/chapter/nmds/

225. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. BMC Public Health. 11 mai 2010;10(1):242.

226. Lassale C, Péneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Santé study. J Med Internet Res. 8 août 2013;15(8):e152.

227. Haynes W. Benjamini–Hochberg Method. In: Dubitzky W, Wolkenhauer O, Cho KH, Yokota H, éditeurs. Encyclopedia of Systems Biology [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [cité 26 sept 2024]. p. 78-78. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_1215

228. Falissard B. Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. 3ème edition. Paris: Masson; 2005.

229. Worster A, Fan J, Ismaila A. Understanding linear and logistic regression analyses. Canadian Journal of Emergency Medicine. mars 2007;9(2):111-3.

230. Rutherford A. ANOVA and ANCOVA : a GLM approach. Second Edition. John Wiley & Sons Inc.; 2011.

231. Mallick H, Rahnavard A, McIver LJ, Ma S, Zhang Y, Nguyen LH, et al. Multivariable association discovery in population-scale meta-omics studies. PLOS Computational Biology. 16 nov 2021;17(11):e1009442.

232. Anderson MJ. Permutational Multivariate Analysis of Variance (PERMANOVA). In: Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cité 16 août 2024]. p. 1-15. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat07841

233. Legendre P, Anderson MJ. Distance-Based Redundancy Analysis: Testing Multispecies Responses in Multifactorial Ecological Experiments. Ecological Monographs. 1999;69(1):1-24.

234. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985;100(2):126-31.

235. DHULI K, NAUREEN Z, MEDORI MC, FIORETTI F, CARUSO P, PERRONE MA, et al. Physical activity for health. J Prev Med Hyg. 17 oct 2022;63(2 Suppl 3):E150-9.

236. Rezende LFM de, Sá TH de, Markozannes G, Rey-López JP, Lee IM, Tsilidis KK, et al. Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. Br J Sports Med. juill 2018;52(13):826-33.

237. Stamatakis E, Ahmadi MN, Friedenreich CM, Blodgett JM, Koster A, Holtermann A, et al. Vigorous Intermittent Lifestyle Physical Activity and Cancer Incidence Among Nonexercising Adults: The UK Biobank Accelerometry Study. JAMA Oncol. 1 sept 2023;9(9):1255-9.

238. Wang J, Huang L, Gao Y, Wang Y, Chen S, Huang J, et al. Physically active individuals have a 23% lower risk of any colorectal neoplasia and a 27% lower risk of advanced colorectal neoplasia than their non-active counterparts: systematic review and meta-analysis of observational studies. Br J Sports Med. mai 2020;54(10):582-91.

239. Power RF, Doherty DE, Parker I, Gallagher DJ, Lowery MA, Cadoo KA. Modifiable Risk Factors and Risk of Colorectal and Endometrial Cancers in Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. JCO Precis Oncol. janv 2024;8:e2300196.

240. Coletta AM, Marquez G, Thomas P, Thoman W, Bevers T, Brewster AM, et al. Clinical factors associated with adherence to aerobic and resistance physical activity guidelines among cancer prevention patients and survivors. PLoS One. 2019;14(8):e0220814.

241. Visser A, Vrieling A, Murugesu L, Hoogerbrugge N, Kampman E, Hoedjes M. Determinants of adherence to recommendations for cancer prevention among Lynch Syndrome mutation carriers: A qualitative exploration. PLoS One. 1 juin 2017;12(6):e0178205.

242. Deng N, Reyes-Uribe L, Fahrmann JF, Thoman WS, Munsell MF, Dennison JB, et al. Exercise Training Reduces the Inflammatory Response and Promotes Intestinal Mucosa-Associated Immunity in Lynch Syndrome. Clin Cancer Res. 1 nov 2023;29(21):4361-72.

243. Pierre J, Collinet C, Schut PO, Verdot C. Physical activity and sedentarism among seniors in France, and their impact on health. PLoS One. 2022;17(8):e0272785.

244. Moschny A, Platen P, Klaassen-Mielke R, Trampisch U, Hinrichs T. Barriers to physical activity in older adults in Germany: a cross-sectional study. Int J Behav Nutr Phys Act. 2 nov 2011;8:121.

245. Azevedo MR, Araújo CLP, Reichert FF, Siqueira FV, da Silva MC, Hallal PC. Gender differences in leisure-time physical activity. Int J Public Health. 2007;52(1):8-15.

246. Ben Mansour G, Kacem A, Ishak M, Grélot L, Ftaiti F. The effect of body composition on strength and power in male and female students. BMC Sports Sci Med Rehabil. 28 nov 2021;13(1):150.

247. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. J Clin Oncol. 20 août 2005;23(24):5814-30.

248. Ng AH, Ngo-Huang A, Vidal M, Reyes-Garcia A, Liu DD, Williams JL, et al. Exercise Barriers and Adherence to Recommendations in Patients With Cancer. JCO Oncol Pract. juill 2021;17(7):e972-81.

249. Avancini A, Tregnago D, Rigatti L, Sartori G, Yang L, Trestini I, et al. Factors Influencing Physical Activity in Cancer Patients During Oncological Treatments: A Qualitative Study. Integr Cancer Ther. 2020;19:1534735420971365.

250. Rodrigues B, Encantado J, Franco S, Silva MN, Carraça EV. Psychosocial correlates of physical activity in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv. 6 mars 2024;

251. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. Lancet Child Adolesc Health. janv 2020;4(1):23-35.

252. Verdot C, Salanave B, Aubert S, Ramirez Varela A, Deschamps V. Prevalence of Physical Activity and Sedentary Behaviors in the French Population: Results and Evolution between Two Cross-Sectional Population-Based Studies, 2006 and 2016. Int J Environ Res Public Health. 15 févr 2022;19(4):2164.

253. Loyen A, van der Ploeg HP, Bauman A, Brug J, Lakerveld J. European Sitting Championship: Prevalence and Correlates of Self-Reported Sitting Time in the 28 European Union Member States. PLoS One. 2016;11(3):e0149320.

254. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Mol Oncol. mars 2021;15(3):790-800.

255. Hermelink R, Leitzmann MF, Markozannes G, Tsilidis K, Pukrop T, Berger F, et al. Sedentary behavior and cancer-an umbrella review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. mai 2022;37(5):447-60.

256. de Rezende LFM, Rodrigues Lopes M, Rey-López JP, Matsudo VKR, Luiz O do C. Sedentary behavior and health outcomes: an overview of systematic reviews. PLoS One. 2014;9(8):e105620.

257. Rhodes RE, Mark RS, Temmel CP. Adult sedentary behavior: a systematic review. Am J Prev Med. mars 2012;42(3):e3-28.

258. Cassidy S, Chau JY, Catt M, Bauman A, Trenell MI. Low physical activity, high television viewing and poor sleep duration cluster in overweight and obese adults; a cross-sectional study of 398,984 participants from the UK Biobank. Int J Behav Nutr Phys Act. 28 avr 2017;14(1):57.

259. Linder S, Abu-Omar K, Geidl W, Messing S, Sarshar M, Reimers AK, et al. Physical inactivity in healthy, obese, and diabetic adults in Germany: An analysis of related socio-demographic variables. PLoS One. 2021;16(2):e0246634.

260. Baillot A, Chenail S, Barros Polita N, Simoneau M, Libourel M, Nazon E, et al. Physical activity motives, barriers, and preferences in people with obesity: A systematic review. PLoS One. 23 juin 2021;16(6):e0253114.

261. Huang F, Xu P, Yue Z, Song Y, Hu K, Zhao X, et al. Body Weight Correlates with Molecular Variances in Patients with Cancer. Cancer Res. 4 mars 2024;84(5):757-70.

262. Harris BHL, Macaulay VM, Harris DA, Klenerman P, Karpe F, Lord SR, et al. Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. Cancer Metastasis Rev. 2022;41(3):491-515.

263. Chen SLF, Nøst TH, Botteri E, Ferrari P, Braaten T, Sandanger TM, et al. Overall lifestyle changes in adulthood are associated with cancer incidence in the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC) – a prospective cohort study. BMC Public Health. 3 avr 2023;23(1):633.

264. Demaré N, Julia C, Bellicha A, Benallaoua M, Aït Omar A, Arnault N, et al. Dietary behaviours of individuals with lynch syndrome at high risk of colorectal cancer: Results from the AAS-lynch study. Clinical Nutrition ESPEN. 1 oct 2023;57:197-206.

265. Vrieling A, Visser A, Hoedjes M, Hurks M, Gómez García E, Hoogerbrugge N, et al. Increasing awareness and knowledge of lifestyle recommendations for cancer prevention in Lynch syndrome carriers: Randomized controlled trial. Clin Genet. janv 2018;93(1):67-77.

266. Verdot C, Salanave B, Escalon H, Deschamps V. Prévalences nationales et régionales de l'activité physique et de la sédentarité des adultes en France : résultats du Baromètre de Santé publique France 2021. Bull Épidémiol Hebd. 2024;12:240-9.

267. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 29 juill 2022]. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de

268. Torres M, Salanave B, Verdot C, Deschamps V. Adequacy of the new dietary recommendations of adults aged 18-54 living in France [Internet]. Volet Nutrition - Surveillance épidémiologique; 2019. Disponible sur: www.santepubliquefrance.fr

269. Si Hassen W, Castetbon K, Cardon P, Enaux C, Nicolaou M, Lien N, et al. Socioeconomic Indicators Are Independently Associated with Nutrient Intake in French Adults: A DEDIPAC Study. Nutrients. 10 mars 2016;8:158.

270. Giskes K, Avendaňo M, Brug J, Kunst AE. A systematic review of studies on socioeconomic inequalities in dietary intakes associated with weight gain and overweight/obesity conducted among European adults. Obesity Reviews. 2010;11(6):413-29.

271. Strain T, Flaxman S, Guthold R, Semenova E, Cowan M, Riley LM, et al. National, regional, and global trends in insufficient physical activity among adults from 2000 to 2022: a pooled analysis of 507 population-based surveys with 5·7 million participants. The Lancet Global Health. 1 août 2024;12(8):e1232-43.

272. Lemon SC, Zapka JG, Clemow L. Health behavior change among women with recent familial diagnosis of breast cancer. Preventive Medicine: An International Journal Devoted to Practice and Theory. 2004;39(2):253-62.

273. Cotillard A, Cartier-Meheust A, Litwin NS, Chaumont S, Saccareau M, Lejzerowicz F, et al. A posteriori dietary patterns better explain variations of the gut microbiome than individual markers in the American Gut Project. Am J Clin Nutr. 9 févr 2022;115(2):432-43.

274. Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. Nature Medicine. avr 2019;25(4):679-89.

275. Wu Y jun, Xiong J fang, Zhan C nan, Xu H. Gut microbiota alterations in colorectal adenoma-carcinoma sequence based on 16S rRNA gene sequencing: A systematic review and meta-analysis. Microbial Pathogenesis. 1 oct 2024;195:106889.

276. Kushkevych I, Dordević D, Vítězová M. Possible synergy effect of hydrogen sulfide and acetate produced by sulfate-reducing bacteria on inflammatory bowel disease development. J Adv Res. 24 mars 2020;27:71-8.

277. Shim JS, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. Epidemiol Health. 22 juill 2014;36:e2014009.

278. Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires – a review. Public Health Nutr. août 2002;5(4):567-87.

279. Thompson F, Byers T. Dietary Assessment Resource Manual. The Journal of nutrition. 1 déc 1994;124:2245S-2317S.

280. Hebert JR, Hurley TG, Peterson KE, Resnicow K, Thompson FE, Yaroch AL, et al. Influence des traits de désirabilité sociale sur les mesures alimentaires autodéclarées parmi divers participants à un essai multicentrique à facteurs de risque multiples12. The Journal of Nutrition. 1 janv 2008;138(1):226S-234S.

281. Tedersoo L, Drenkhan R, Anslan S, Morales-Rodriguez C, Cleary M. High-throughput identification and diagnostics of pathogens and pests: Overview and practical recommendations. Mol Ecol Resour. janv 2019;19(1):47-76.

282. Nygaard AB, Tunsjø HS, Meisal R, Charnock C. A preliminary study on the potential of Nanopore MinION and Illumina MiSeq 16S rRNA gene sequencing to characterize building-dust microbiomes. Sci Rep. 21 févr 2020;10(1):3209.

283. Nanopore-based DNA sequencing in clinical microbiology: preliminary assessment of basic requirements [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: http://ouci.dntb.gov.ua/en/works/7q1bKwJ7/

284. Moss EL, Maghini DG, Bhatt AS. Complete, closed bacterial genomes from microbiomes using nanopore sequencing. Nat Biotechnol. 2020;38(6):701-7.

285. Balvočiūtė M, Huson DH. SILVA, RDP, Greengenes, NCBI and OTT — how do these taxonomies compare? BMC Genomics. 14 mars 2017;18(Suppl 2):114.

286. Park SC, Won S. Evaluation of 16S rRNA Databases for Taxonomic Assignments Using a Mock Community. Genomics Inform. déc 2018;16(4):e24.

287. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. Br J Sports Med. juin 2003;37(3):197-206; discussion 206.

288. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science. 29 avr 2016;352(6285):565-9.

289. Lueckmann SL, Hoebel J, Roick J, Markert J, Spallek J, von dem Knesebeck O, et al. Socioeconomic inequalities in primary-care and specialist physician visits: a systematic review. Int J Equity Health. 10 févr 2021;20(1):58.

290. Darmon N, Drewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: a systematic review and analysis. Nutr Rev. oct 2015;73(10):643-60.

291. Mudd AL, Bal M, Verra SE, Poelman MP, de Wit J, Kamphuis CBM. The current state of complex systems research on socioeconomic inequalities in health and health behavior-a systematic scoping review. Int J Behav Nutr Phys Act. 5 févr 2024;21(1):13.

292. Vujkovic-Cvijin I, Sklar J, Jiang L, Natarajan L, Knight R, Belkaid Y. Host variables confound gut microbiota studies of human disease. Nature. nov 2020;587(7834):448-54.

293. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. J Epidemiol Community Health. 1 sept 2015;69(9):893-8.

294. Comparison of Dietary Intakes Between a Large Online Cohort Study (Etude NutriNet-Santé) and a Nationally Representative Cross-Sectional Study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: Addressing the Issue of Generalizability in E-Epidemiology | American Journal of Epidemiology | Oxford Academic [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://academic.oup.com/aje/article/184/9/660/2332827

295. Lecuyer L. Signatures métabolomiques associées au risque à long terme de cancers du sein et de la prostate et à l'alimentation dans la cohorte SU.VI.MAX : Nouveaux horizons ouverts par la métabolomique appliquée à l'épidémiologie nutritionnelle [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Nord - Paris XIII; 2019 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: https://theses.hal.science/tel-03510190

296. Kiani AK, Anpilogov K, Dautaj A, Marceddu G, Sonna WN, Percio M, et al. Bacteriophages in food supplements obtained from natural sources. Acta Biomed. 2020;91(Suppl 13):e2020025.

297. Hannigan GD, Duhaime MB, Ruffin MT, Koumpouras CC, Schloss PD. Diagnostic Potential and Interactive Dynamics of the Colorectal Cancer Virome. mBio. 20 nov 2018;9(6):10.1128/mbio.02248-18.

298. Ho SX, Law JH, Png CW, Alberts R, Zhang Y, Chu JJH, et al. Alterations in colorectal cancer virome and its persistence after surgery. Sci Rep. 3 févr 2024;14(1):2819.

299. Seppälä TT, Latchford A, Negoi I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. Br J Surg. 26 mai 2021;108(5):484-98.

300. Booth M. Assessment of physical activity: an international perspective. Res Q Exerc Sport. juin 2000;71 Suppl 2:114-20.

301. Serova-Erard A, Rey S, Nicolas L, Galvin P, Ait-Omar-Bourkeb A, Legouge C, et al. Réseau ARA public-privé de `` Centres APPI ' ' (Activité Physique -Prévention -Impact) pour la prévention du cancer par l'activité physique.

302. Rey S, Serova-Erard A, Lepage M, Dessenne P, Scanzi J, Petorin C. CONTRIBUTION À LA PRÉVENTION DU CANCER PAR ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE EN CONSULTATION. 2019;

303. Thompson A, Brennan K, Cox A, Gee J, Harcourt D, Harris A, et al. Evaluation of the current knowledge limitations in breast cancer research: a gap analysis. Breast Cancer Research. 27 mars 2008;10(2):R26.

304. Dehghani Soufi M, Rezaei Hachesu P, Ferdousi R. Oncology Informatics for Lynch Syndrome Research and Care: A Literature Review. JCO Clin Cancer Inform. déc 2022;(6):e2200087.

ANNEXES

Annexe 1 : Adéquation aux valeurs de référence de l'EFSA.

	Recommandations		Indicateurs utilisés	
	Homme	**Femme**	**Homme**	**Femme**
Fibres alimentaires	*25 g/jour*		≥ 25 g / jour	
Glucides	*45–60 % de AET[a]*		45–60 % de *AET[a]*	
Protéines	*0.83 g/kg*		0.66 - 0.83 g / kg	
Lipides	*20-35 % de AET[a]*		20-35 % de *AET[a]*	
Acides gras saturés	*ALAP*		/	
Acide alpha-linoléique	*0,5 % de AET[a]*		≥ 0.5 % de *AET[a]*	
Acide eicosapentaénoïque, Acide docosahexaénoïque (EPA, DHA)	*250 mg/jour DHA +EPA*		≥250 mg/jour	
Acide Linoléique	*4 % de l'énergie*		≤ 4 % de *AET[a]*	
Acide gras trans	*Aussi peu que possible*		/	
Calcium	*1000 mg/jour*	*950 mg/jour*	> 1000 mg/jour	≥ 950 mg/jour
Iode	*150 µg/jour*		≥ 150 µg/jour	150 µg/jour
Fer	*11 mg/jour*	*16 mg/jour*	≥ 11 mg/jour	≥ 16 mg/jour
Magnésium	*350 mg/jour*	*300 mg/jour*	≥ 350 mg/jour	300 mg/jour
Phosphore	*550 mg/jour*		≥ 550 mg/jour	
Potassium	*3500 mg/jour*		≥ 3500 mg/jour	
Sodium	*2 g/jour*		≥ 2 g/jour	
Thiamine (Vitamine B1)	*0.1 mg/MJ*		≥ 0.1 mg/MJ	
Riboflavine (Vitamine B2)	*1.6 mg/jour*		≥ 1.6 mg/jour	
Niacine (Vitamine B3)	*1.6 mg NE[b]/MJ*		≥ 1.6 mg NE[b]/MJ	
Acide Panthénique (Vitamine B5)	*5 mg/jour*		≥ 5 mg/jour	
Pyridoxine (Vitamine B6)	*1.7 mg/jour*	*1.6 mg/jour*	≥ 1.7 mg/jour	≥ 1.6 mg/jour
Folate (Vitamine B9)	*330 µg DFE[c]/jour*		≥ 330 µg DFE[c]/jour	
Cobalamine (vitamine B12)	*4 µg/jour*		≥ 4 µg/jour	
Vitamine A	*750 µg RE[d]/jour*	*650 µg RE[d]/jour*	≥ 750 µg RE[d]/jour	≥ 650 µg RE[d]/jour
Vitamine D	*15 µg/jour*		≥ 15 µg/jour	
Vitamine E	*13 mg/jour*	*11 mg/jour*	≥ 13 mg/jour	≥ 11 mg/jour
Vitamine C	*110 mg/jour*	*95 mg/jour*	≥ 110 mg/jour	≥ 95 mg/jour

a) AET : apport énergétique total
b) NE: Niacin Equivalent, pour Equivalent en Niacine
c) DFE: *Dietary Folate Equivalent*, pour Equivalent en folate alimentaire
d) RE: *Retinol Equivalent*, pour Equivalent Rétinol

Annexe 2: Adéquation aux repères du PNNS.

	Recommandations	Indicateurs utilisés
Fruits et Légumes	*Au moins 5 fruits et légumes par jour*	≥ 400 g / jour
Noix non salés	*Une petite poignée par jour*	≥ 10 g / jour[a]
Légumineux	*Au moins deux fois par semaine*	≥ 2 fois / semaine
Produits laitiers	*2 produits laitiers par jour*	2 / jour
Viande	*Privilégiez les volailles et limitez les autres viandes (porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats) à 500 g par semaine*	< 500 g / semaine
Poissons et fruits de mers	*2 fois par semaine, dont un poisson gras*	1,5 - 2,5 / semaine
		0,5 - 1,5 / semaine
Charcuteries	*Limiter la charcuterie à 150 g par semaine*	< 150 g / semaine
Matières grasses ajoutées	*L'huile, le beurre et la margarine - peuvent être consommés quotidiennement en petites quantités.*	< 16 % de AESA
	Préférer l'huile de colza, de noix et d'olive	AF d'origine végétal > AF d'origine animal
		AF riche en ALA ou huile d'olive / AF d'origine végétal > 50 %
Produits sucrés	*Limiter la consommation des produits sucrés*	Glucides simples issus de produits sucrés < 12.5 % de l'AESA[b]
Boissons sucrées	*Limiter la consommation des boissons sucrées*	consommation de boissons sucrées < 250 mL / jour
Sel	*Réduire la consommation de sel*	6 g / jour
Alcool	*Maximum de 2 verres par jour et pas tous les jours*	< 100 g / semaine

a) Utilisation du même indicateur que dans l'étude d'Esteban : Au moins une consommation déclarée au cours des trois jours de rappel de 24 heures.

b) Abréviation : AESA: Apport énergétique sans alcool.

Annexe 3: Détails du score MEDI-LITE.

Recommandations		Indicateurs utilisés		
Fruits	***1 portion = 150g***	<1 portion/j 0	1-2 portions/j 1	>2 portions/j 2
Légumes	***1 portion = 100 g***	<1 portion/j 0	1-2.5 portions/j 1	>2.5 portions/j 2
Légumineux	***1 portion = 70 g***	<1 portion/semaine 0	1-2 portions/semaine 1	>2portions/semaine 2
Céréales	***1 portion = 130 g***	<1 portion/j 0	1-1.5 portions/j 1	>1.5 portions/j 2
Poisson	***1 portion = 100g***	<1 portion/semaine 0	1-2.5 portions/semaine 1	>2.5 portions/semaine 2
Viande et dérivés	***1 portion = 80 g***	<1 portion/j 2	1-1.5 portions/j 1	>1.5 portions/j 0
Produits laitiers	***1 portion = 180 g***	<1 portion/j 2	1-1.5 portions/j 1	>1.5 portions/j 0
Alcool	***1 unité d'alcool = 12 g***	<1 AU/j 1	1-2 AU/j 2	>2AU/j 0
Huile d'olive	**/**	Usage occasionnel 0	Usage fréquent 1	Usage régulier 2

Abréviations : MEDI-LITE: *Mediterranean diet based on literature*, pour Régime méditerranéen basé sur la littérature.

a) L'utilisation occasionnelle correspond aux non-utilisateurs.

b) L'utilisation fréquente correspond aux participants avec une consommation inférieure à la médiane calculée pour les seuls consommateurs.

c) L'utilisation régulière correspond aux participants avec une consommation supérieure à la médiane calculée pour les seuls consommateurs.

ABSTRACT

Individuals with Lynch syndrome have a high probability of early onset of several cancers, mainly colorectal cancer, due to hereditary genetic alterations. Although colorectal cancer is the cancer most influenced by nutritional risk factors, no consensus has yet been reached on the links between diet, physical activity and colorectal cancer associated with Lynch syndrome. While the gut microbiota is influenced by environmental factors, including diet, and alterations in the gut microbiota have been demonstrated in sporadic colorectal cancer, no data is available on the microbiota-diet relationship in people with Lynch syndrome. This thesis, carried out as part of the AAS-Lynch clinical trial, is based on the collection of nutritional data (food intake, physical activity) via validated questionnaires, as well as stool samples analysed using a metagenomic approach targeting the 16S rRNA gene.

The aim was to provide an overview of the nutritional behaviour of people with Lynch syndrome, in terms of diet, physical activity and sedentary lifestyle. We showed that people with Lynch syndrome had unbalanced diets, were mostly inactive and sedentary, and more than half of them were less physically active than recommended. Hence, overall, the nutritional behaviour of people with Lynch syndrome was less favourable for health than that observed in the general population. In addition, we identified sub-groups with riskier nutritional behaviours: younger people, men and people in precarious situations were more likely to have an unbalanced diet, while women and the elderly were more likely to be sedentary and to have low levels of physical activity.

Secondly, we explored the relationship between dietary data and the intestinal microbiota of people with Lynch syndrome. We observed associations similar to those described in the general population, in particular that a Western-style diet was linked to lower microbial diversity, which explained some of the microbial variations. In addition, higher dietary intakes of polyunsaturated fatty acids (EPA and DHA) and vitamin D were associated with a lower abundance of certain bacteria, , which were enriched in patients with sporadic colorectal cancer or inflammatory bowel diseases.

This thesis work revealed inadequate nutritional behaviours in people with Lynch syndrome, which could provide areas for improvement in nutritional prevention strategies. In addition, our results highlight the importance of integrating nutritional data into future research on the microbiota of people with Lynch syndrome.

Keywords: Lynch syndrome, nutritional epidemiology, gut microbiota, nutrition, diet, physical activity, sedentary behavior, colorectal cancer

RÉSUMÉ

Les personnes atteintes du syndrome de Lynch présentent une forte probabilité d'apparition précoce de plusieurs cancers, principalement le cancer colorectal, en raison d'altérations génétiques héréditaires. Bien que le cancer colorectal soit le cancer le plus influencé par des facteurs de risque nutritionnels, aucun consensus n'a encore été établi concernant les liens entre l'alimentation, l'activité physique et le cancer colorectal associé au syndrome de Lynch. Alors que le microbiote intestinal est influencé par des facteurs environnementaux, y compris l'alimentation et qu'une altération du microbiote intestinal a été mise en évidence dans le cadre du cancer sporadique, aucune donnée n'est disponible sur la relation microbiote-alimentation chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch. Ce travail de thèse, réalisé dans le cadre de l'essai clinique AAS-Lynch, repose sur la collecte de données nutritionnelles (alimentation, activité physique) via des questionnaires validés, ainsi que d'échantillons de selles analysés par une approche métagénomique ciblant le gène codant pour l'ARNr 16S.

L'objectif était, dans un premier temps, de donner une vue d'ensemble des comportements nutritionnels à savoir l'alimentation, le niveau d'activité physique et de sédentarité de personnes atteintes d'un syndrome de Lynch. Nous avons montré que les personnes atteintes d'un syndrome de lynch avaient des consommations alimentaires déséquilibrées, étaient majoritairement des personnes inactives et sédentaires, et plus de la moitié d'entre elles avaient une pratique d'activité physique inférieure aux recommandations en vigueur. Ainsi, les comportements nutritionnels des personnes atteintes du syndrome de Lynch se révélaient globalement moins favorables à la santé que ceux observés en population générale. De plus, nous avons identifié des sous-groupes présentant des comportements nutritionnels plus à risque : les individus plus jeunes, les hommes et les personnes en situation de précarité avaient plus souvent un régime alimentaire déséquilibré, tandis que les femmes et les personnes âgées étaient davantage touchées par la sédentarité et de faibles niveaux d'activité physique.

Dans un second temps, nous avons exploré la relation entre les données alimentaires et le microbiote intestinal des personnes atteintes du syndrome de Lynch. Nous avons observé des associations similaires à celles décrites dans la population générale, notamment qu'un régime alimentaire de type occidental était lié à une plus faible diversité microbienne et permettait d'expliquer une partie de la variation microbienne. De plus, des apports alimentaires plus élevés en acides gras polyinsaturés (EPA et DHA) ainsi qu'en vitamine D étaient associés à une moindre abondance de certaines bactéries notamment enrichies chez des patients atteints de cancer colorectal ou de maladies inflammatoires de l'intestin.

Ces travaux de thèse ont révélé des comportements nutritionnels inadéquats chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch qui pourraient constituer des axes d'amélioration pour les stratégies de prévention nutritionnelle. De plus, nos résultats soulignent l'importance d'intégrer les données nutritionnelles dans les recherches futures sur le microbiote des personnes atteintes du syndrome de Lynch.

Mot clés : syndrome de Lynch, épidémiologie nutritionnelle, microbiote intestinal, nutrition, régime alimentaire, activité physique, sédentarité, cancer colorectal