



## RÉSUMÉ

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NOM DE L'ÉTUDE<br/>NUMERO Eu CT</b>          | <b>PREMICES G-109 PRODIGE 84</b><br>2023-509322-22-00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>TITRE</b>                                    | Pembrolizumab néoadjuvant associé à une stratégie d'observation et d'attente pour les patients atteints d'un cancer du côlon localisé avec un déficit de réparation des mésappariements ou une instabilité des microsatellites élevée (dMMR/MSI-H) : essai randomisé de phase II PREMICES du GERCOR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ACRONYME</b>                                 | PREMICES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>PROMOTEUR</b>                                | GERCOR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>INVESTIGATEUR<br/>COORDINATEUR</b>           | Dr Romain COHEN<br>Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>INTRODUCTION ET<br/>RATIONNEL DE L'ÉTUDE</b> | <p>Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut mutationnel dMMR/MSI-H, le pembrolizumab] est associé à une amélioration de la survie sans progression (SSP ; HR=0,60 ; IC 95%=0.45-0.80) et de la qualité de vie (QoL) par rapport à la chimiothérapie de première ligne. Le pembrolizumab est donc approuvé (par la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments [EMA] et la Food and Drug Administration [FDA]) dans cette indication et constitue le nouveau standard de soins pour les patients atteints d'un CCRm dMMR/MSI-H nouvellement diagnostiqué. Des rémissions de très longue durée ont été observées et des patients atteints de CCRm dMMR/MSI-H non résécables ont été potentiellement guéris.</p> <p>L'Institut National du Cancer français et les sociétés internationales recommandent de tester le statut dMMR/MSI-H de tous les CCR, compte tenu de l'impact pronostique de ce phénotype tumoral, de son rôle de test de pré-dépistage du syndrome de Lynch et de sa valeur prédictive pour les traitements anticancéreux. Le statut dMMR/MSI-H est en effet non seulement un marqueur prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie, mais aussi de l'inefficacité de la chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines chez les patients atteints de CCR de stade II.</p> <p>Le pembrolizumab néoadjuvant a été exploré dans un essai de phase II portant sur des tumeurs solides dMMR/MSI-H localisées. L'étude consistait en deux perfusions de 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines, suivies d'une évaluation du bénéfice clinique (côlon, estomac, utérus, autres). Les patients présentant un bénéfice clinique ont reçu six perfusions supplémentaires de pembrolizumab suivies d'une résection chirurgicale ; les patients ayant opté pour l'abstention chirurgicale ont poursuivi le traitement pendant un an au total. Parmi les 35 patients recrutés (54% de CCR, 23 % de cancers du rectum), 14 patients ont eu une résection chirurgicale, dont 10 (71%) ont présenté une réponse complète pathologique (pCR). Une évaluation endoscopique a été réalisée chez 22 patients, avec une réponse endoscopique complète chez 12 patients (55%). Il est important de noter que 11% des patients ont opté pour une prise en charge non chirurgicale (selon la décision du patient et de l'investigateur), sans aucun signe de progression à la date des résultats. Ces résultats de l'étude suggèrent donc que la prise en charge non opératoire des tumeurs solides localisées dMMR/MSI-H devrait faire l'objet d'une étude plus approfondie dans le cadre d'un essai contrôlé.</p> <p>Les stratégies de surveillance, d'attente et d'épargne d'organes visant à éviter une chirurgie morbide ont été mises au point pour le cancer du rectum après les traitements néoadjuvants. En effet, la chirurgie du CCR reste associée à une morbidité (~38%) et à une mortalité (2.8% dans les 3 mois) significatives.</p> <p>Dans une étude de phase II, le dostarlimab, un anticorps monoclonal anti-PD1, a été administré toutes les 3 semaines pendant 6 mois à des patients atteints d'un adénocarcinome rectal de stade II ou III dMMR/MSI-H. Ceux qui ont obtenu</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                    | une réponse clinique complète à l'issue du traitement par le dostarlimab ont été dispensés de chimioradiothérapie et de chirurgie, mais ont été soumis à une stratégie d'observation et d'attente. L'étude est positive : le pourcentage de patients présentant une réponse clinique complète était de 100% chez 12 patients consécutifs ayant terminé 6 mois de traitement. Au cours du suivi médian de 12 mois, aucun patient n'a reçu de chimioradiothérapie, n'a subi de résection chirurgicale et n'a eu de progression ou de récurrence de la maladie. Ces observations et les données sur l'efficacité de l'immunothérapie pour le CCR dMMR/MSI-H remettent en question les stratégies thérapeutiques pour le CCR dMMR/MSI-H localisé. |
| <b>BUT DE L'ETUDE</b>                                                                                                                                                                                                                              | Evaluer l'efficacité du pembrolizumab néoadjuvant dans le cadre d'une approche de surveillance et d'attente chez les patients atteints de CC MSI/dMMR localisés.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>PHASE CLINIQUE</b>                                                                                                                                                                                                                              | Phase II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL</b>                                                                                                                                                                                                                     | Pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE et CRITERES d'EVALUATION</b>                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Objectif principal</b>                                                                                                                                                                                                                          | <b>Critère d'évaluation principal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Evaluer 6 mois après la randomisation le taux de réussite du traitement néoadjuvant par pembrolizumab dans le cadre d'une approche d'observation et d'attente dans le bras A (expérimental) chez les patients atteints de CC dMMR/MSI-H localisés. | Taux de réussite de la stratégie expérimentale à 6 mois après la randomisation ou après deux coloscopies successives (correspondant au point de temps à 6 mois de la stratégie expérimentale). <b>Le succès à 6 mois</b> est défini comme l'absence de décès, l'absence de progression de la maladie ou l'absence de décision de pratiquer une chirurgie de la tumeur primitive (en raison de cellules résiduelles tumorales sur les biopsies, ou pour toute autre raison). Un échec est défini comme la présence d'un des événements mentionnés ci-dessus. Ce critère d'évaluation sera mesuré uniquement dans le bras A (expérimental).                                                                                                     |
| <b>Objectifs secondaires</b>                                                                                                                                                                                                                       | <b>Critères d'évaluation secondaires</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Évaluer le taux de réussite 24 mois après la randomisation dans le bras A expérimental.                                                                                                                                                            | Réussite de la stratégie à 24 mois après la randomisation dans le bras A expérimental.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Évaluer l'innocuité de la stratégie expérimentale selon les critères de toxicité commune des événements indésirables du NCI (CTCAE v 5.0).                                                                                                         | Effets indésirables/effets indésirables graves Jusqu'à 4 mois après la dernière dose de traitement,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Évaluer les taux de survie globale (SG) à 6, 12 et 24 mois dans les deux bras de l'étude.                                                                                                                                                          | SG à 6, 12 et 24 mois dans les deux bras de l'étude.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Évaluer la survie sans événement (EFS) à 6, 12 et 24 mois dans les deux bras d'étude.                                                                                                                                                              | EFS à 6, 12 et 24 mois dans les deux bras de l'étude.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Évaluer la morbidité postopératoire à 30 et 90 jours (classification recommandée : Clavien Dindo) pour les patients opérés des deux bras de l'étude.                                                                                               | Morbidité postopératoire à 30 et 90 jours chez les patients opérés dans les deux bras de traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Évaluer les symptômes rapportés par les participants, y compris le fonctionnement et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) via le questionnaire EORTC Core-30 Quality of Life [EORTC QLQ-C30], le module spécifique au cancer colorectal EORTC Quality of Life - Colorectal Cancer Module 29 [EORTC QLQ-CR29], ainsi que les symptômes de dysfonctionnement intestinal via l'échelle Low Anterior Resection Syndrome [LARS]. Les évaluations seront effectuées au début de l'étude, lors des visites de traitement, des visites d'évaluation, à la fin du traitement et pendant le suivi, dans les deux bras de l'étude. | Symptômes rapportés par les participants (EORTC QLQ-C30 ; EORTC QLQ-CR29 ; LARS) au début de l'étude, lors des visites de traitement, des visites d'évaluation, à la visite de fin de traitement et pendant le suivi, dans les deux bras de l'étude.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Évaluer le grade de régression tumorale chez les patients randomisés dans le bras A expérimental et qui ont subi une intervention chirurgicale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | TRG (selon le système Ryan et le système TNM de l'AJCC).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Évaluer la réponse complète endoscopique (eCR).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | eCR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>SCHÉMA DE L'ÉTUDE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Essai de phase II multicentrique non comparatif, ouvert et randomisé selon le ratio 1:1. Les patients éligibles seront randomisés pour recevoir le pembrolizumab dans le cadre d'une approche d'observation et d'attente (bras A expérimental) ou d'une stratégie standard (résection chirurgicale ± chimiothérapie adjuvante ; bras B).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>NOMBRE DE PATIENTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Au total, <b>64 patients</b> seront inclus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Le patient ne peut être inclus dans l'étude que si tous les critères d'inclusion sont réunis et qu'aucun critère d'exclusion n'est présent :</p> <p><b>Critères d'inclusion</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consentement éclairé daté et signé,</li> <li>2. Age de <math>\geq 18</math> ans,</li> <li>3. Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ou 1,</li> <li>4. Adénocarcinome colique ou du tiers supérieur du rectum nouvellement diagnostiqué et confirmé histologiquement,<br/>NB : le matériel doit provenir d'une biopsie effectuée lors d'une coloscopie.</li> <li>5. Evaluation radiologique de la tumeur lors de la sélection, effectuée dans les 21 jours précédant l'inclusion conformément à RECIST v1.1 (annexe 24.8) par scanner du thorax, de l'abdomen et du bassin (TAP-CT), montrant une maladie localisée résécable (cT0-4 cN0-2 cM0) et l'absence de maladie métastatique,</li> <li>6. Statut tumoral dMMR et/ou MSI-high (MSI-H) comme suit : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. perte d'expression de <math>\geq 1</math> protéine MMR (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2) avec confirmation par PCR pentaplex ou d'un couple dimérique (MLH1 et PMS2 ou MSH2 et MSH6) par immunohistochimie (IHC ; en utilisant des anticorps hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2),</li> <li>b. Et/ou <math>\geq 3</math> marqueurs instables par pentaplex par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, et NR-27),</li> </ol> </li> <li>7. Avoir un statut biologique hématologique, rénal et hépatique adéquat,</li> <li>8. Rapport international normalisé (INR), taux de prothrombine (PT) et le taux de thromboplastine partielle activée (aPTT) adéquats ou dans l'intervalle thérapeutique jugé approprié par l'investigateur,</li> </ol> |

9. Ne présente aucune contre-indication à l'administration d'oxaliplatine, de capécitabine ou de 5-fluorouracile, conformément à leurs résumés des caractéristiques du produit (RCP) respectifs,
10. Peut subir une intervention chirurgicale et recevoir un traitement adjuvant (chimiothérapie) dans le cadre des soins standard,
11. Evaluation radiologique de la tumeur lors de la sélection réalisée dans les 21 jours précédant l'inclusion selon RECIST v1.1 par thorax, abdomen et bassin (TAP-CT), et montrant l'absence de maladie métastatique ou non-chirurgicale,
12. Une femme peut participer à l'étude si elle n'est pas enceinte ni allaitante, et si l'une des conditions suivantes s'applique :
  - a. Est une femme ménopausée
  - b. Pour les femmes en âge de procréer : présenter un test sanguin de grossesse négatif dans les 72 heures précédant la première dose de pembrolizumab et doit accepter d'utiliser une forme de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après le fin de l'administration du pembrolizumab,
13. Un homme peut participer à l'étude s'il accepte les conditions suivantes pendant le traitement et les quatre mois suivant la dernière dose de pembrolizumab :
  - a. S'abstenir de donner du sperme,
  - b. Il doit utiliser une contraception/barrière
14. Fournir des échantillons de tissu de la tumeur primitive (spécimen de biopsie archivé ou frais) obtenus au cours d'une coloscopie, accompagnés d'images (obligatoire),
15. Disposé et apte à se conformer aux visites prévues, au plan de traitement, aux examens biologiques, aux biopsies de la tumeur et aux autres exigences de l'étude,
16. Inscrit au système national de soins de santé (PUMa - Protection Universelle Maladie incluse).

#### **Critères de non-inclusion**

1. Primitive non résécable d'emblée,
2. Adénocarcinome colorectal bifocal,
3. Cancer du moyen ou bas rectum localement avancé (<10 cm de la marge anale en coupe sagittale sur l'IRM,) classé cT3/T4 et/ou N+ et/ou avec une marge circonférentielle prédictive >2 mm sur l'IRM pré-thérapeutique,
4. Avoir subi une intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude,
5. Présenter un trouble de l'hémostase préexistant ou une condition médicale nécessitant une anticoagulation chronique qui ne peut être interrompue pour les besoins de la résection de la tumeur spécifiée dans l'étude ou lors des biopsies endoscopiques,
6. Existence de métastases (stade IV de la maladie),
7. Antécédents de maladie cardiaque non contrôlée ou symptomatique,
8. Traitement antérieur par un anticorps anti-PD(L)1, anti-LAG-3 ou anti-CTLA-4, ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies de contrôle immunitaire, y compris un traitement antérieur par des vaccins antitumoraux ou d'autres agents antitumoraux immunostimulants,

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <p>9. Maladie antérieure active au cours des 3 dernières années, à l'exception : i/ des cancers localement curables qui ont été apparemment guéris (par exemple, cancer de la peau à cellules squameuses, cancer superficiel de la vessie ou carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein) ; ii/ des cancers non liés au syndrome de Lynch en rémission complète depuis plus d'un an,</p> <p>10. Déficit complet ou partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase (uracilémie <math>\geq 16</math> ng/ml),<br/>En particulier, le niveau d'uracilémie doit être déterminé avant l'inclusion du patient. Les patients présentant une uracilémie altérée seront exclus.</p> <p>11. Est séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec un nombre de cellules CD4+ &lt;600 cellules/ml ou une charge virale détectable,</p> <p>12. Est atteint du virus de l'hépatite B (VHB, défini par un test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg]) ou du virus de l'hépatite C (VHC) avant l'inclusion,</p> <p>13. Patient sous régime de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ou décision administrative ou incapable de donner son consentement,</p> <p>14. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychiatriques.</p> <p><b>Non-éligibilité à l'immunothérapie :</b></p> <p>15. Antécédents de maladie auto-immune, y compris, mais sans s'y limiter, myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite, ou glomérulonéphrite,</p> <p>16. Antécédent de pneumopathie (non infectieuse) nécessitant une corticothérapie systémique ou pneumopathie active,</p> <p>17. Avoir reçu un vaccin vivant atténué dans les 14 jours précédant la première dose du traitement de l'étude ou une telle administration est prévue au cours de l'étude,</p> <p>18. Avoir subi une greffe de moelle osseuse allogénique ou une greffe d'organe solide,</p> <p>19. A reçu un traitement par corticostéroïdes systémiques ou d'autres médicaments immunosuppresseurs systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, la prednisone, la dexaméthasone, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la thalidomide et les agents du facteur de nécrose tumorale) dans les 2 semaines précédant la première dose du traitement de l'essai ou doit recevoir des médicaments immunosuppresseurs systémiques au cours de l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de remplacement surrénalien &gt; 10 mg d'équivalents prednisone par jour sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.</p> <p>20. Traitement anticancéreux en cours pour un autre cancer (à discuter avec le coordinateur en cas d'hormonothérapie),</p> <p>21. Hypersensibilité connue à l'un des excipients du pembrolizumab.</p> |
| <p><b>TRAITEMENT DE L'ÉTUDE</b></p> | <p><b>Bras A expérimental</b> (approche de surveillance et d'attente)<br/>Pembrolizumab : dose de 200 mg en perfusion IV de 30 minutes toutes les 3 semaines le 1er jour de chaque cycle de 21 jours ; 17 cycles au total (8 obligatoires + 9 recommandés selon les résultats observés).</p> <p><b>Examens complémentaires dans le bras A expérimental :</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                    | <p><b>TAP-CT</b><br/>L'évaluation radiologique sera effectuée par un TAP-CT tous les 3 mois (± 7 jours) pendant 2 ans à partir de l'inclusion jusqu'au retrait du consentement, à la progression de la tumeur, au décès ou à la fin de l'étude, selon ce qui survient en premier.</p> <p><b>Coloscopie avec biopsies</b><br/>Une coloscopie avec biopsies de la tumeur sera réalisée aux mois 3, 6, 9, 12 et 24 avec prise d'images de la tumeur ou de la zone tumorale. La poursuite du traitement ou la réalisation de la chirurgie seront décidées selon l'algorithme décisionnel du protocole selon la présence ou l'absence de cellules tumorales ou de signe de régression tumorale sur les biopsies réalisées.</p> <p><b>Bras B</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Résection chirurgicale réalisée selon la localisation tumorale sera effectuée dans un délai maximal de 21 jours à partir de l'inclusion ± chimiothérapie adjuvante selon les recommandations en vigueur (5 fluorouracile ou capécitabine ± oxaliplatine 3 mois à 6 mois) à la discrétion de l'investigateur.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----|----|----|-----|-----|--|--|--|-----------|-----|--|--|----|--|--|--|----|-------|----|----|----|-----|-----|----------------------|---|--|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------|---|--|---|---|---|---|---|--------------------------------|---|---|---|--|--|--|--|------------------------|---|---|--|--|--|--|--|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|-----|--|--|----|--|--|--|----|-------|----|----|----|-----|-----|---------------------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|------------------------|---|--|--|--|--|--|--|
| <b>PARTICIPATION DES PATIENTS</b>                  | Estimation des inclusions mensuelles : 3 patients par mois.<br>Durée estimée de recrutement : 24 mois.<br>Participation estimée des patients : 2 ans à partir de la randomisation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| <b>PÉRIODES D'ÉTUDE</b>                            | Durée totale de l'étude est estimée à 4 ans.<br>Début de l'étude (début de l'inclusion) : 1ere trimestre de 2025.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| <b>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</b>                  | <p>La collecte d'échantillons translationnels est obligatoire.</p> <table><tr><th colspan="8">Bras A (expérimental)</th></tr><tr><th></th><th>Inclusion</th><th colspan="3">TRT</th><th colspan="3">FU</th></tr><tr><th></th><th>J1</th><th>J43 *</th><th>M3</th><th>M6</th><th>M9</th><th>M12</th><th>M24</th></tr><tr><td>Échantillon tumoraux</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Échantillons tumoraux de la chirurgie, si réalisée</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Échantillons sanguins de ctDNA</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Échantillons de selles</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table><br><table><tr><th colspan="8">Bras A</th></tr><tr><th></th><th>Inclusion</th><th colspan="3">Trt</th><th colspan="3">FU</th></tr><tr><th></th><th>J1</th><th>J43 *</th><th>M3</th><th>M6</th><th>M9</th><th>M12</th><th>M24</th></tr><tr><td>Échantillons tumoraux du diagnostic initial</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Échantillons sanguins de ctDNA</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Échantillons de selles</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> <p><b>Tableau.</b> Échantillons à prélever à des moments précis.<br/>Abréviations : Trt, traitement ; FU, suivi ; J, jour ; M, mois<br/>*Semaine 6 = jour 1 du cycle de traitement 3</p> <p>I. <b>Collection d'échantillons sanguin-</b> Recherche ADNtc et analyse NGS du phénotype MSI.</p> <p>II. <b>Collecte d'échantillons de tissus tumoraux-</b> Analyse omique pour l'identification de biomarqueurs de résistance au pembrolizumab et analyse du microenvironnement immunitaire tumoral en IHC.</p> <p>III. <b>Échantillons de selles-</b> Analyse du microbiote</p> | Bras A (expérimental) |    |    |    |     |     |  |  |  | Inclusion | TRT |  |  | FU |  |  |  | J1 | J43 * | M3 | M6 | M9 | M12 | M24 | Échantillon tumoraux | X |  | X | X | X | X | X | Échantillons tumoraux de la chirurgie, si réalisée | X |  | X | X | X | X | X | Échantillons sanguins de ctDNA | X | X | X |  |  |  |  | Échantillons de selles | X | X |  |  |  |  |  | Bras A |  |  |  |  |  |  |  |  | Inclusion | Trt |  |  | FU |  |  |  | J1 | J43 * | M3 | M6 | M9 | M12 | M24 | Échantillons tumoraux du diagnostic initial | X |  |  |  |  |  |  | Échantillons sanguins de ctDNA | X |  |  |  |  |  |  | Échantillons de selles | X |  |  |  |  |  |  |
| Bras A (expérimental)                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
|                                                    | Inclusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TRT                   |    |    | FU |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
|                                                    | J1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | J43 *                 | M3 | M6 | M9 | M12 | M24 |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Échantillon tumoraux                               | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       | X  | X  | X  | X   | X   |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Échantillons tumoraux de la chirurgie, si réalisée | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       | X  | X  | X  | X   | X   |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Échantillons sanguins de ctDNA                     | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | X                     | X  |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Échantillons de selles                             | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | X                     |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Bras A                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
|                                                    | Inclusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Trt                   |    |    | FU |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
|                                                    | J1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | J43 *                 | M3 | M6 | M9 | M12 | M24 |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Échantillons tumoraux du diagnostic initial        | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Échantillons sanguins de ctDNA                     | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| Échantillons de selles                             | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |
| <b>ANALYSES STATISTIQUES</b>                       | <p><b>Justification de la taille de l'échantillon</b><br/>Dans le bras A expérimental, l'objectif est de démontrer que le taux de réussite à 6 mois de la stratégie d'attente et de surveillance (P) est nettement supérieur à un taux faible (50% : P0) qui ne serait pas satisfaisant. L'objectif est de vérifier que le pembrolizumab peut amener le taux de succès à 6 mois de la stratégie d'attente à un niveau nettement supérieur à un taux faible de 50% avec un taux espéré de 80% (P1).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |    |    |    |     |     |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                      |   |  |   |   |   |   |   |                                                    |   |  |   |   |   |   |   |                                |   |   |   |  |  |  |  |                        |   |   |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |           |     |  |  |    |  |  |  |    |       |    |    |    |     |     |                                             |   |  |  |  |  |  |  |                                |   |  |  |  |  |  |  |                        |   |  |  |  |  |  |  |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>L'étude a été élaborée pour tester les hypothèses suivantes dans le bras A expérimental : <math>H_0 : P \leq P_0</math> versus <math>H_1 : P \geq P_1</math></p> <p>Selon un plan de Simon en deux étapes (Minimax) avec une erreur de type I unilatérale de 2.5% et une puissance de 90%, 27 patients évaluable devront être randomisés pour le succès du bras A expérimental afin de tester les hypothèses précédentes.</p> <p>Au moment de l'analyse intermédiaire (première étape), après randomisation de 10 patients évaluable dans le bras A (expérimental) avec un suivi de 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si 5 patients ou moins sont identifiés avec succès à 6 mois (<math>\leq 50\%</math>), le traitement sera déclaré inintéressant et l'étude sera arrêtée,</li> <li>- Si 6 patients ou plus sont identifiés avec succès à 6 mois (<math>\geq 60\%</math>), 17 patients supplémentaires seront randomisés dans le bras expérimental A.</li> </ul> <p>Au moment de l'analyse finale (deuxième étape), après la randomisation de 27 patients évaluable dans le bras expérimental A avec un suivi de 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si 19 patients ou moins sont identifiés avec un succès à 6 mois (<math>\leq 66.7\%</math>), le traitement sera déclaré inintéressant,</li> <li>- Si 19 patients ou plus sont identifiés avec un succès à 6 mois (<math>\geq 70.4\%</math>), le traitement sera considéré comme intéressant pour une évaluation ultérieure et l'étude pourra être déclarée positive sur son objectif principal.</li> </ul> <p>Avec un taux attendu de 10% de patients non évaluable ou perdus de vue à 6 mois, il sera nécessaire de randomiser 30 patients dans le bras A expérimental. Avec un ratio de randomisation de 1:1, il sera nécessaire de randomiser 30 patients dans le bras B, 30 patients dans le bras A expérimental, soit <b>un total de 60 patients</b> dans l'étude.</p> <p>La randomisation sera stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le stade clinique au moment du diagnostic (cT4 vs cT1-3),</li> <li>- la latéralité de la tumeur (gauche vs droit) et,</li> <li>- centre.</li> </ul> |
| <b>COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT</b> | <p>Deux réunions du comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) sont prévues :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1ère - 1 an après le début de l'étude ou après la randomisation des 12 premiers patients inclus avec un suivi de 3 mois (correspondant à la réalisation de la première coloscopie chez les patients du bras A expérimental) en fonction de l'événement qui surviendra en premier. Ce comité aura un effet suspensif. Les conclusions du premier comité seront soumises à l'ANSM sous la forme d'une modification substantielle. Aucun patient ne pourra être inclus tant que l'ANSM n'aura pas donné son accord à la modification.</li> <li>- 2ème - 2 ans après le début de l'étude ou après la randomisation des 24 premiers patients avec un suivi de 3 mois (correspondant à la réalisation de la première coloscopie chez les patients du bras A expérimental) en fonction de l'événement qui surviendra en premier.</li> </ul> <p>Le DSMB doit être informé en temps réel de chaque cas de progression de la maladie ou d'échec de la stratégie (cellules résiduelles détectées sans signes de régression tumorale) afin de prendre toute décision avant la 1ère réunion si nécessaire (1 an après le début de l'étude ou la randomisation des 12 premiers patients inclus avec un suivi de 3 mois).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rapport bénéfice /risque</b>           | <p>Les risques sont inhérents aux profils de tolérance du pembrolizumab. Ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients. D'autre part, il n'est pas attendu que</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>la stratégie de traitement néoadjuvante ou adjuvante utilisée aux doses de l'étude modifie le profil de risque ou d'innocuité de la population à l'étude. Dans le cadre des données disponibles décrites dans le rationnel de notre étude et des connaissances actuelles sur les toxicités décrites pour le pembrolizumab, l'étude apparaît justifiée par le bénéfice attendu pour les patients inclus. La stratégie d'attente avec le pembrolizumab pourrait offrir une alternative conservatrice prometteuse à la chirurgie radicale invasive sans compromettre les résultats de survie et de préservation des organes.</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Plan d'évaluation des études

**Tableau. Procédures et délais d'évaluation pour le bras A expérimental.**

|                                                                           | INCLUSION      |                | TRAITEMENT JUSQU'À M6                   |                |                                   | TRAITEMENT RECOMMANDÉ APRÈS M6 <sup>1</sup>        |                     |                | SUIVI                                |                         |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------------------|-------------------------|
| VISITS                                                                    | Screening      | Inclusion      | Trt<br>(8 Cs de Trt)                    | Evaluation     | Evaluation =<br>Critère principal | Trt<br>(9 Cs de Trt supplémentaires)               | Evaluation          | Fin de Trt     | Evaluation                           | Fin d'étude             |
| POINTS DANS LE TEMPS                                                      | J -21 au J -1  | J -7 au J1     | D1 (±3 Js) de 0,3,6,9,12, 15,18,21,24 S | M3 après RND   | M6 après RND                      | J1 (±3 Js) de 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51 S | M9 et M12 après RND |                | Tous les 3 Ms (± 14 jours) après RND | Maximum 2 ans après RND |
| RND                                                                       |                | X              |                                         |                |                                   |                                                    |                     |                |                                      |                         |
| Pembrolizumab                                                             |                |                | X                                       |                |                                   | X                                                  |                     |                |                                      |                         |
| Consentement éclairé                                                      | X              |                |                                         |                |                                   |                                                    |                     |                |                                      |                         |
| Critères d'éligibilité                                                    | X              |                |                                         |                |                                   |                                                    |                     |                |                                      |                         |
| Récupération des résultats du test dMMR/MSI-H                             | X              |                |                                         |                |                                   |                                                    |                     |                |                                      |                         |
| Données démographiques et antécédents médicaux                            | X              |                |                                         |                |                                   |                                                    |                     |                |                                      |                         |
| Examen physique et signes vitaux <sup>2</sup>                             | X              | X              | X                                       | X              | X                                 | X                                                  | X                   | X              | X                                    | X                       |
| ECOG PS                                                                   | X              | X              | X                                       | X              | X                                 | X                                                  | X                   | X              | X                                    | X                       |
| ECG                                                                       | X              |                |                                         |                |                                   |                                                    |                     |                |                                      |                         |
| Analyses de laboratoire                                                   | X <sup>3</sup> | X <sup>3</sup> | X <sup>4</sup>                          | X <sup>4</sup> | X <sup>4</sup>                    | X <sup>4</sup>                                     | X <sup>4</sup>      | X <sup>4</sup> | X <sup>4</sup>                       | X <sup>4</sup>          |
| Résultats normaux du dosage de l'uracilémie disponibles avant l'inclusion | X              |                |                                         |                |                                   |                                                    |                     |                |                                      |                         |
| CEA, CA 19-9                                                              | X              |                |                                         | X              | X                                 |                                                    | X                   | X              | X                                    | X                       |

|                                                        | INCLUSION      |            | TRAITEMENT JUSQU'À M6                   |                |                                   | TRAITEMENT RECOMMANDÉ APRÈS M6 <sup>1</sup>        |                     |            | SUIVI                                |                         |
|--------------------------------------------------------|----------------|------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|------------|--------------------------------------|-------------------------|
| VISITS                                                 | Screening      | Inclusion  | Trt<br>(8 Cs de Trt)                    | Evaluation     | Evaluation =<br>Critère principal | Trt<br>(9 Cs de Trt supplémentaires)               | Evaluation          | Fin de Trt | Evaluation                           | Fin d'étude             |
| POINTS DANS LE TEMPS                                   | J -21 au J -1  | J -7 au J1 | D1 (±3 Js) de 0,3,6,9,12, 15,18,21,24 S | M3 après RND   | M6 après RND                      | J1 (±3 Js) de 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51 S | M9 et M12 après RND |            | Tous les 3 Ms (± 14 jours) après RND | Maximum 2 ans après RND |
| Médicaments antérieurs/concomitants <sup>5</sup>       | X              |            | X                                       |                | X                                 | X                                                  | X <sup>6</sup>      | X          |                                      |                         |
| Conformité à l'administration de pembrolizumab         |                |            | X                                       |                |                                   |                                                    |                     |            |                                      |                         |
| Test sanguin de grossesse                              | X              | X          | X <sup>11</sup>                         |                |                                   | X <sup>11</sup>                                    |                     | X          | X <sup>12</sup>                      |                         |
| Évaluation radiologique par TAP-CT scan (RECIST v 1.1) | X              |            |                                         | X              | X                                 |                                                    | X                   | X          | X                                    | X                       |
| EORTC QLQ-C30 & EORTC QLQ-CR29 questionnaires          |                | X          | X                                       | X              | X                                 | X                                                  | X                   | X          | X                                    | X                       |
| LARS questionnaire                                     |                | X          | X                                       | X              | X                                 | X                                                  | X                   | X          | X                                    | X                       |
| Colonoscopie + biopsies                                | X <sup>8</sup> |            |                                         | X              | X                                 |                                                    | X                   |            | X (M12)                              | X (M24)                 |
| Visite / information de chirurgie                      |                |            |                                         | X <sup>9</sup> | X <sup>9</sup>                    |                                                    | X <sup>9</sup>      |            | X <sup>9</sup>                       | X <sup>9</sup>          |
| Événements indésirables                                |                |            | X                                       | X              | X                                 | X                                                  | X                   | X          | X <sup>10</sup>                      |                         |
| Statut vital / rechute                                 |                |            |                                         |                |                                   |                                                    |                     | X          | X                                    | X                       |
| Recherche translationnelle – obligatoire               |                |            |                                         |                |                                   |                                                    |                     |            |                                      |                         |
| Échantillon de tissu tumoral                           |                | X          |                                         | X              | X                                 |                                                    | X                   |            | X (M12)                              | X (M24)                 |
| ADNtc                                                  |                | X          | X uniquement J43 (S6)                   | X              |                                   |                                                    |                     |            |                                      |                         |

|                      | INCLUSION     |            | TRAITEMENT JUSQU'À M6                   |              |                                   | TRAITEMENT RECOMMANDÉ APRÈS M6 <sup>1</sup>        |                     |            | SUIVI                                |                         |
|----------------------|---------------|------------|-----------------------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|------------|--------------------------------------|-------------------------|
| VISITS               | Screening     | Inclusion  | Trt<br>(8 Cs de Trt)                    | Evaluation   | Evaluation =<br>Critère principal | Trt<br>(9 Cs de Trt supplémentaires)               | Evaluation          | Fin de Trt | Evaluation                           | Fin d'étude             |
| POINTS DANS LE TEMPS | J -21 au J -1 | J -7 au J1 | D1 (±3 Js) de 0,3,6,9,12, 15,18,21,24 S | M3 après RND | M6 après RND                      | J1 (±3 Js) de 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51 S | M9 et M12 après RND |            | Tous les 3 Ms (± 14 jours) après RND | Maximum 2 ans après RND |
| Échantillon fécal    |               | X          | X uniquement J43 (S6)                   |              |                                   |                                                    |                     |            |                                      |                         |

**Abréviations** : dMMR/MSI-H = Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High ; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; EC = Électrocardiogramme ; CEA = Antigène carcinoembryonnaire ; TAP-CT scan = Tomodensitométrie thoracique, abdominale et pelvienne; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; ADNtc = ADN tumoral circulant; J(s) = jour(s) ; S(s), semaine(s) ; M(s), mois(s) ; Trt, traitement ; RND, randomisation ; Cs ; cycles

<sup>1</sup> **Dans le bras A expérimental** - pour les patients qui n'ont pas de cellules résiduelles sur les biopsies à M3 et M6, il sera recommandé de poursuivre le traitement pour un total de 17 cycles - fin du traitement à la semaine 52. Pour les patients qui seront opérés en raison de cellules tumorales résiduelles sur les biopsies, seuls ceux présentant des signes de régression tumorale sur la pièce opératoire et dont le stade ganglionnaire post-chirurgical est ypN0, il sera recommandé de poursuivre le traitement par pembrolizumab pour un total de 17 cycles (fin du traitement à 1 an).

<sup>2</sup> **Examen physique** : (poids, taille) et signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque, température).

<sup>3</sup> **Biochimie** : Ca, Na, K, bicarbonate, glucose à jeun, bilirubine totale, aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP), créatinine et clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault ou Modification of the Diet in Renal Disease [MDRD]), lipase (en cas de suspicion clinique d'une éventuelle pancréatite), lactate déshydrogénase (LDH), protéines totales, albumine, temps de prothrombine, rapport international normalisé, temps de Quick partiel, protéine C-réactive ; Hématologie : hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes) ; bâtonnet de test urinaire: hémoglobine/érythrocytes/sang, protéine/albumine et glucose.

<sup>4</sup> **Biochimie** : Na, K, Cl, bicarbonate, glycémie à jeun, bilirubine totale, AST, ALT, ALP, créatinine et clairance de la créatinine (MDRD), protéines totales, thyroïdostimuline (TSH) ; **hématologie** : hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes).

<sup>5</sup> Y compris les antibiotiques, les glucocorticoïdes et la contraception (le cas échéant).

<sup>6</sup> Uniquement pour la visite M12.

<sup>7</sup> Coloscopie avec 10 biopsies (recommandé),

<sup>8</sup> La coloscopie ne sera pas répétée si elle a été effectuée dans les 28 jours précédant la visite.

<sup>9</sup> En cas d'intervention chirurgicale. Informations enregistrées en cas d'intervention chirurgicale : le type de chirurgie, le rapport chirurgical, la réhospitalisation postopératoire (oui/non), les complications postopératoires à 30 et 90 jours, l'examen physique incluant l'ECOG, la qualité de vie (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, LARS), les signes et symptômes existants de dysfonctionnement intestinal, le poids, la date de sortie de l'hôpital, les niveaux de protéine C-réactive (CRP) mesurés aux jours 1, 3 et 5, les scanners effectués pendant l'hospitalisation (si c'est le cas, préciser la raison), les complications anastomosées (oui/non ; si oui, indiquer le grade), la classification



de Dindo-Clavien et la décision de l'investigateur concernant le traitement adjuvant (oui/non ; si oui, durée [3 ou 6 mois] et type de traitement recommandé [XELOX ou FOLFOX]).

<sup>10</sup> Jusqu'à 4 mois après la dernière dose de pembrolizumab ou 30 jours après la chirurgie.

<sup>11</sup> Tous les mois pendant la phase de traitement.

<sup>12</sup> Tous les mois jusqu'à 4 mois après la fin du traitement par pembrolizumab.

**Tableau. Procédures et délais d'évaluation pour le bras B.**

|                                                                           | INCLUSION      |                | TRAITEMENT                                         |                |                   | SUIVI                          |                            |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------------------|----------------------------|
| VISITS                                                                    | Screening      | Inclusion      | Post-opératoire                                    | Evaluation     | Fin de traitement | Evaluation                     | Fin de l'étude             |
| POINTS DANS LE TEMPS                                                      | J -21 au J -1  | J -7 au J 1    | Au cours de l'année M1 (±2 S) après l'intervention | M3 après RND   | M6 après RND      | Tous les 3 Ms (± 2S) après RND | Au maximum 2 ans après RND |
| RND                                                                       |                | X              |                                                    |                |                   |                                |                            |
| Chirurgie +/- décision de chimiothérapie adjuvante                        |                |                | X                                                  |                |                   |                                |                            |
| Consentement éclairé                                                      | X              |                |                                                    |                |                   |                                |                            |
| Critères d'éligibilité                                                    | X              |                |                                                    |                |                   |                                |                            |
| Récupération des résultats du test dMMR/MSI-H                             | X              |                |                                                    |                |                   |                                |                            |
| Données démographiques et antécédents médicaux                            | X              |                |                                                    |                |                   |                                |                            |
| Examen physique et signes vitaux <sup>1</sup>                             | X              | X              | X                                                  | X              | X                 | X                              | X                          |
| ECOG PS                                                                   | X              | X              |                                                    |                | X                 | X                              | X                          |
| Médicaments concomitants                                                  | X              |                |                                                    |                |                   |                                |                            |
| Événements indésirables (grade 3-4)                                       |                |                |                                                    | X              |                   | X <sup>2</sup>                 |                            |
| Analyses de laboratoire                                                   | X <sup>3</sup> | X <sup>3</sup> |                                                    | X <sup>4</sup> | X <sup>4</sup>    | X <sup>4</sup>                 | X <sup>4</sup>             |
| Résultats normaux du dosage de l'uracilémie disponibles avant l'inclusion | X              |                |                                                    |                |                   |                                |                            |
| CA19-9, CEA                                                               | X              |                |                                                    | X              | X                 | X                              | X                          |
| EORTC QLQ-C30 & EORTC QLQ-CR29 questionnaires                             |                | X              | X                                                  | X              | X                 | X                              | X                          |
| LARS questionnaire                                                        |                | X              | X                                                  | X              | X                 | X                              | X                          |
| Évaluation radiologique par TAP-CT scan (RECIST v 1.1)                    | X              |                |                                                    |                | X                 | X                              | X                          |



|                                          | INCLUSION      |             | TRAITEMENT                                         |              |                   | SUIVI                          |                            |
|------------------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------------------------|--------------|-------------------|--------------------------------|----------------------------|
| VISITS                                   | Screening      | Inclusion   | Post-opératoire                                    | Evaluation   | Fin de traitement | Evaluation                     | Fin de l'étude             |
| POINTS DANS LE TEMPS                     | J -21 au J -1  | J -7 au J 1 | Au cours de l'année M1 (±2 S) après l'intervention | M3 après RND | M6 après RND      | Tous les 3 Ms (± 2S) après RND | Au maximum 2 ans après RND |
| Informations sur le traitement adjuvant  |                |             |                                                    |              | X <sup>5</sup>    |                                |                            |
| Statut vital / rechute                   |                |             |                                                    |              | X                 | X                              | X                          |
| Colonoscopie + biopsies <sup>6</sup>     | X <sup>7</sup> |             |                                                    |              |                   | X (M12)                        |                            |
| Recherche translationnelle – obligatoire |                |             |                                                    |              |                   |                                |                            |
| Échantillon de tissu tumoral             |                | X           |                                                    |              |                   |                                |                            |
| ADNtc                                    |                | X           |                                                    |              |                   |                                |                            |
| Échantillon fécal                        |                | X           |                                                    |              |                   |                                |                            |

**Abréviations** : dMMR/MSI-H = Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High ; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; EC = Électrocardiogramme ; CEA = Antigène carcinoembryonnaire ; TAP-CT scan = Tomodensitométrie thoracique, abdominale et pelvienne ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; QoL Qualité de vie ; ADNtc = ADN tumoral circulant; J(s) = jour(s) ; S(s), semaine(s) ; M(s), mois(s) ; Trt, traitement ; RND, randomisation ; Cs ; cycles

<sup>1</sup> Examen physique (poids, taille) et signes vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque, température).

<sup>2</sup> Jusqu'à 28 jours après le dernier traitement reçu.

<sup>3</sup> **Biochimie** : Ca, Na, K, Cl, bicarbonate, glucose à jeun, bilirubine totale, aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP) sériques, créatinine et clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault ou Modification of the Diet in Renal Disease [MDRD]), lactate déshydrogénase (LDH), protéines totales, albumine, temps de prothrombine (TP), rapport international normalisé, TP partiel, protéine C-réactive ; **Hématologie** : hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes) ; **bâtonnet de test urinaire**: hémoglobine/érythrocytes/sang, protéine/albumine et glucose.

<sup>4</sup> **Biochimie** : Ca, Na, K, Cl, bicarbonate, glycémie à jeun, bilirubine totale, AST, ALT, ALP, MDRD, protéines totales, albumine,

<sup>5</sup> Informations sur le régime, date du dernier cycle, nombre de cycles.

<sup>6</sup> Coloscopie avec 10 biopsies (recommandé),<sup>7</sup> La coloscopie ne sera pas répétée si elle a été effectuée dans les 28 jours précédant la visite.