

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Alizée ZADOROZNYJ

Née le 29/03/1992 à Conflans-Sainte-Honorine (78)

Impact clinique et oncologique des iléostomies de protection chez les patients traités par chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum

Présentée et soutenue publiquement le **18 octobre 2023** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Ephrem SALAME, Chirurgie viscérale et digestive, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Docteur Alban ZARZAVADJIAN LE BIAN, Chirurgie viscérale et digestive, PH, CH – Chartres

Docteur Nicolas TABCHOURI, Chirurgie viscérale et digestive, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Professeur Mehdi OUAISSI, Chirurgie viscérale et digestive, Faculté de médecine -Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
LAMARRE Valérie	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

RESUME

Introduction : La réalisation d'une iléostomie de protection est le standard actuel pour la prise en charge des cancers du rectum avec anastomose sous péritonéale. L'objectif de ce travail est d'analyser les effets d'une iléostomie de protection pendant la chimiothérapie adjuvante, les ajustements possibles de doses de chimiothérapie.

Méthodes : Entre 2005 et 2022, les patients opérés d'un cancer du rectum non métastatique avec une iléostomie de protection ont été recueilli rétrospectivement. Les patients traités par une chimiothérapie adjuvante (AC) ont été comparés à ceux n'en recevant pas (WAC). Une analyse en sous-groupe dans le groupe AC entre ceux ayant une iléostomie en place pendant toute la durée de la chimiothérapie et ceux avec une fermeture plus précoce avant 10 semaines a été réalisée.

Résultats : 242 patients ont été inclus avec 178 patients (73,6%) dans le groupe sans chimiothérapie et 64 patients (26,4%) dans le groupe chimiothérapie. Les antécédents, la localisation tumorale, le traitement néoadjuvant, les suites post opératoires étaient similaires dans les deux groupes.

Le groupe AC présentait un risque d'insuffisance rénale (37,5% vs 14,6%, p 0,0002), de troubles ioniques ((45,3% vs 26,9% p 0,008), de dénutrition (23,4% vs 5,6%, p 0,0002) et de ré-hospitalisation (35,9 % vs 18,5 % p 0,007) plus important que dans le groupe WAC.

Le groupe AC présentait également une adaptation significative des doses de chimiothérapie par Oxaliplatine chez 40,6% des patients, cette adaptation des doses étant plus élevée chez les patients avec une iléostomie en place durant la chimiothérapie par rapport au patient ayant une fermeture précoce (47,1 vs 9,1%, p 0,021).

Conclusion : Les iléostomies présentent une morbi-mortalité en particulier chez les patients traités par chimiothérapie adjuvante par FOLFOX avec une augmentation des épisodes d'insuffisance rénale et d'adaptation des doses de chimiothérapie.

Mots-clés : Cancer du rectum, iléostomie de protection, insuffisance rénale, adaptation des doses de chimiothérapie

Impact of ileostomy in patients treated with adjuvant chemotherapy in rectal cancer – A monocentric retrospective study

ABSTRACT :

Introduction : During low anterior rectal resection for rectal cancer, a protective ileostomy is routinely created to reduce the severity of complications related to anastomotic insufficiency. The aim of this study is to investigate the effects of an ileostomy during adjuvant chemotherapy, possible adjustments to adjuvant chemotherapy due to complications from ileostomy.

Method : Between 2005 and 2022, patients operated on for non-metastatic rectal cancer with an ileostomy were collected retrospectively. Patients treated with adjuvant chemotherapy (AC) were compared with those not receiving adjuvant chemotherapy (WAC). A subgroup analysis was also performed between patients who had an earlier closure of their ileostomy before 10 weeks and those who had an ileostomy in place for the duration of chemotherapy.

Results : 242 patients were included, with 178 patients (73.6%) in the no-chemotherapy group and 64 patients (26.4%) in the chemotherapy group. History, tumor location, neoadjuvant treatment and postoperative follow-up were similar in both groups.

The AC group had a greater risk of renal failure (37.5% vs. 14.6%, p 0.0002), ionic disorders (45.3% vs. 26.9% p 0.008), malnutrition (23.4% vs. 5.6%, p 0.0002) and rehospitalization (35.9% vs. 18.5% p 0.007) than the WAC group. The AC group also showed a significant dose adjustment of Oxaliplatin chemotherapy in 40.6% of patients, this dose adjustment being higher in patients with an ileostomy in place during chemotherapy than in patients with early closure (47.1 vs. 9.1%, p 0.021).

Conclusion : Renal failure is a recurrent event in patients with ileostomies, particularly those receiving FOLFOX chemotherapy. The presence of an ileostomy during chemotherapy predisposes to increased episodes of renal failure, and requires major adaptation of chemotherapy doses, particularly those of Oxaliplatin.

Key Words : Rectal cancer, protective ileostomy, adjuvant chemotherapy, ileostomy closure, renal failure, chemotherapy dose adjustment

Remerciements

A **Monsieur le président du jury, le Professeur Ephrem Salamé**, c'est un honneur que vous présidiez ce jury. Je vous remercie pour votre soutien tout le long de mon internat et d'être toujours présent pour nous. Votre sérieux, votre rigueur, votre empathie et votre rayonnement sont un exemple à suivre pour chacun d'entre nous.

A **Monsieur le directeur de thèse, le Professeur Mehdi Ouaissi**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse ainsi que mon master 2. Je vous remercie pour votre disponibilité, pour votre engagement, votre culture et vos connaissances : vous êtes un des piliers de mon internat et j'ai tant appris à vos côtés. Sans vous, je ne saurais pas comment j'aurais fait, merci pour tout.

A **Monsieur le Docteur Alban Zarzavadjian Le Bian**, je te suis reconnaissante d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je te remercie de tout ce que tu m'as appris et aussi de tout ce que tu vas continuer à m'apporter pendant mon docteur junior. Exprimer en quelques mots tout le respect que j'ai pour toi, que ça soit pour le chirurgien ou pour l'homme, n'est pas chose facile, mais si plus tard, je pouvais au moins t'arriver à la cheville, j'aurais réussi ma carrière. Par contre, j'attends toujours ton compte rendu opératoire en sonnet italien que tu m'as promis.

A **Monsieur le Docteur Nicolas Tabchouri**, merci d'être là aujourd'hui et de juger mon travail. Ta présence ce jour est également un moyen de boucler la boucle, toi qui as dû me supporter à mon début d'internat sur mon premier bloc, toi qui as toujours pris le temps de m'enseigner et de me laisser faire même au début. J'admire ton évolution et ton accomplissement professionnelle et personnelle après toutes ces années passées.

A mes maitres,

Au Docteur Céline Bourbao-Tournois, lors de nos thèses, nous te remercions souvent pour la rigueur que tu nous inculques. Mais je ne le ferai pas : la rigueur, soit nous l'avons ou nous ne l'avons pas au départ. Par contre, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté humainement, chirurgicalement ou médicalement et de ta patience pour mon premier semestre. Je te dois énormément et j'ai tellement grandi à tes côtés.

Au Docteur Aurore Kraemer-Bucur, ton caractère, ta spontanéité, tes compétences ont ravi mes premières années d'internat, toi qui prenais le temps de nous apprendre à opérer comme toi. Ton départ est une grande perte pour nous.

Au Docteur Petru Bucur, tu as ravi mon internat avec ton tempérament et ton talent chirurgical.

Au Docteur Julien Thiery, merci pour tout, pour ta disponibilité, tes conseils que ça soit professionnels ou personnels et pour tes goûts musicaux qui ont illuminé nos blocs ensembles.

Au Docteur Pascal Bourlier, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté. Vos longues conversations philosophiques et littéraires me manqueront. Je garde précieusement vos dessins anatomiques qui m'accompagneront pendant toute ma carrière.

Au Docteur Nicolas Michot, merci de m'avoir tant appris pendant mon premier semestre, merci de ta patience et de ta mémoire à tout épreuve.

Au Docteur Alice Artus, que ça soit comme co-interne ou comme chef et PH, ça a toujours été un plaisir de travailler avec toi. Je suis admirative de la chirurgienne que tu es devenue d'année en année.

Au Docteur Pierre Olivier Jouppe, merci pour ta bonne humeur à tout épreuve que ça soit comme co-interne ou comme chef.

Au Professeure Louise Barbier, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté même si tu me terrorisais en début d'internat. Tu nous manques.

A mes chefs de cliniques, Alexis Deffain, Walid Ezzedine, Othman Iskander, Lise Courtot, Lucas Verdure, Michel Gabriel pour tout ce que vous m'avez appris pendant toutes ces années.

A toute l'équipe du CHRO : Aux Docteurs Arnaud Piquard, Baudouin Thebault, David Dussart et Olivier Saint-Marc, je dois quand même vous remercier pour tout ce qui m'avait appris pendant quasiment deux ans. Mais je dois également vous « remercier » pour cette belle leçon de sexisme en fin d'internat, ce machisme et cet esprit arriéré qui mettent encore à mal notre belle spécialité.

Au Docteur Arnaud Bellouard, merci de votre patience et pour nos longues conversations, j'espère que vous profiterez de votre retraite et de vos petits enfants

A toute l'équipe du CH de Chartres, je vous remercie de m'avoir autant formée pendant ces 6 mois et de m'accueillir de nouveau dans votre service.

Au Docteur Georges Jabaly, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour votre soutien. Merci de m'avoir tant appris.

Au Docteur Makram Moussa, pour ta gentillesse, ta présence et ton esprit professoral. Merci pour tout, j'ai hâte de retravailler avec toi.

Au Docteur Idir Moali, pour ton esprit paternaliste que ça soit sur le plan professionnel et privé.

Au Docteur Hamza Yakhlef, pour tes conseils et ta culture chirurgicale. Le jour où tu m'as laissé opérer a été une preuve pour moi de ta confiance et je t'en remercie.

Au Docteur Omar Zarski, pour ton petit grain de folie qui égaye nos journées.

Au Docteur Christian Mehana, pour ta disponibilité.

Au Professeur Claude Smadja, pour votre accueil.

A toute l'équipe du CH de Blois : je vous remercie de m'avoir accueillie pour ce dernier semestre, j'ai tellement appris à vos côtés.

Au Docteur Giovanni Giretti, je te remercie pour ta disponibilité et ta confiance. Ton talent chirurgical indéniable associé à ton caractère discret avec une petite pointe de folie sont un exemple pour nous tous.

Au Docteur Kevin Kraft, je te remercie pour ton franc parlé, ta bonne humeur et ton hyper activité.

Au Docteur Zeynal Anil, je te remercie pour tes conseils, ton humour, ta gentillesse et ton professionnalisme. Tu es le seul chirurgien qui arrive avec classe en costume d'astreinte à une heure du matin.

Au Docteur Luc Dalmasso, je te remercie pour ton partage d'expérience

A toute l'équipe Colorectale de Beaujon, merci de m'avoir accueillie pendant 6 mois en particulier au Professeur Nicola De Angeli pour votre professionnalisme et votre rigueur. Je remercie également Tomasso Cipolat pour ton style et nos longues conversations, Massimo Giacca pour ta gentillesse, Francesco Marchegiani pour ta rigueur, Rafika Cattani pour ton sens de la mode et ton talent chirurgical.

Merci à l'équipe EA 4245 pour m'avoir accueillie pour mon master 2, en particulier Quentin Guilbert et Thomas Duret alias Chouchou et Loulou, je ne sais pas comment j'aurais pu faire sans vous. Vous m'avez tellement aidée pendant cette année alors que vous n'y étiez pas obligés.

A mes co-internes de digestifs, Romain, Elias, Théo, Axel, Pauline, Olivier, Maxime, Amaury, Abdallah, Hugo, Ana, Dom, J-E, Noa, Clara, Clémence, Antoine J., Martin, Matthieu, Paol, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A tous mes autres co-internes, Clémentine, Jérôme, Chloé William, Hugo, Alex, Sophie, Carlo, Vito, Ali.

A tous les internes d'anesthésie-réanimation et anesthésistes-réanimateurs dont seul un champ nous sépare, en particulier à Thomas Pépito, Anne Le Page, Agnès Pujol et Thibault Camozzi.

A toutes les équipes des services de chirurgie digestive de Blois, Chartres, Orléans et Tours, je vous remercie de m'avoir toujours accueilli avec bienveillance. Merci aux infirmières, aides-soignantes, secrétaires qui m'ont accompagné et tellement appris pendant tout mon internat. Une petite pensée particulière à Amandine, Claire, Karine, Pauline, Steph, Princesse, Alison, Catherine, Dom, Manon, Charlène, Aurélia, Thomas, Laetitia, Maëline, Anne, Fred, Cédric, Emma, Laetitia B., Angélique, Françoise, Nadège... Et je n'oublie pas Delphine alias Tata, merci d'avoir été ma confidente pendant presque deux ans, sans toi le service ne serait pas le même.

A mes amis,

A mes amis du tout début, Juliana et Zélie, je suis heureuse de vous avoir à mes côtés après tant d'années d'études qui ont débuté il y a maintenant plus de dix ans.

Juliana, tu as tant traversé pendant toutes ces années et je te remercie de toujours avoir été là pour moi. Te voir épanouie avec Guillaume et Gabriella est tout ce que je souhaite.

Zélie, je suis tellement heureuse pour ton accomplissement professionnel et personnel ainsi que celui de Nicolas. Vous formez ensemble un couple tellement exceptionnel que nous envions tous. Le jour où je passerai cette thèse, vous serez des jeunes parents comblés et je chérirai cette petite puce le plus possible.

A Mélanie et Jérémy, je vous remercie d'avoir toujours été présents depuis tant d'années, que ça soit pour Sébastien ou pour moi. Votre amitié nous est précieuse. Une petite pensée pour votre chien Spyro qui émerveille toujours nos rencontres.

A Justine et Paul, merci de votre présence depuis tant d'années. J'ai hâte qu'on puisse célébrer votre mariage.

A Valentin Briziou, même si tu es maintenant un peu loin, ça a toujours été un plaisir de partager des soirées avec toi (et Amandine maintenant). Je te remercie également pour cette magnifique séance de champagne pong et ce fameux matelas qui a un peu changé ma vie.

Aux copains tourangeaux, Hardy, Baro, Francis, Micka, merci de m'avoir accueilli en milieu d'externat et pour toutes ces soirées que nous avons partagées.

A Sandra pour ton accueil à l'écurie, ta joie de vivre et ta spontanéité.

A mes rencontres pendant l'internat

A Camille, merci pour ton amitié et ton soutien infaillible, nous avons tant partagé ensemble et tant grandi pendant toutes ces années. Tu vas me manquer. Antoine aussi d'ailleurs.

A Charlotte, pour toujours m'avoir aidée, te voir épanouie est le plus beau cadeau.

A Justine, je te remercie pour avoir été là pendant toute ces années.

A Erica, pour ta bonne humeur, je suis si fière de toi et de ton évolution pendant tout l'internat. Tu as tellement de force.

A Laurine, pour ton soutien et nos discussions, j'espère pouvoir retravailler avec toi.

A Pierre, le plus emblématique des Corrèzien, merci d'avoir été là depuis le début.

A mes co-internes de promotion, Aurélie et Emilien, pour tous ces semestres passés ensemble.

A Fabien, pour ce dernier semestre à se soutenir mutuellement.

A tous mes co-internes de Chartres, devenus des amis, Leila pour ton enthousiasme et pour m'avoir supportée pendant 6 mois, Albanne pour ta bonne humeur comminutive, Karim pour ton sex-appeal et ton tatouage « magnifique », Julien R. pour ta gentillesse et ta confiance, Julien T. pour ton humour, Amir pour ces soirées mémorables.

Une petite pensée pour **Yassine Rachid**, parti trop tôt. Ta disparition prématurée aura marqué un tournant dans mon internat et dans ma vision de l'hôpital publique. Repose en paix.

A ma famille

A ma mère Régine, maman, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté dans ma vie, tu as tout sacrifié pour nous. Tu es le pilier de notre famille et nous avons tellement de chance de t'avoir que je ne vois pas un monde sans toi. Je t'aime maman.

A mon père Patrick, mon petit papoune, notre relation n'est pas toujours facile. Même si certaines choses sont irrémédiables, je suis fière d'être ta fille, fière de ta carrière que ça soit en tant que commando marine, de scaphandrier ou de directeur, tu as toujours tout fait pour qu'on ait la meilleure vie possible. Je suis celle des trois qui te ressembles le plus au niveau du caractère et je te remercie car sans cette force, je n'aurais pas pu aller au bout de cet internat.

A mes frères, mes « petits » gnomes, merci pour ces beaux moments que nous avons partagés.

Aymeric, le premier docteur de la famille, je suis si fière de toi et ton évolution d'année en année. Tu formes avec Camille un couple formidable et j'espère que vous parcourez un bon bout de chemin ensemble.

Arthur, il y a quelques années, tu nous en faisais voir de toutes les couleurs mais quelle évolution ! Tu es le plus intelligent de nous trois et j'espère que tu iras loin.

A mes grands-parents maternels, André et Claudette, c'est votre disparition trop tôt qui m'a donnée envie d'être médecin. Papy, je te remercie pour nos balades en pleine nature et pour la magnifique maison dont nous pouvons jouir. Mamy, tu étais la plus merveilleuse des grands-mères et je chérirais toujours les moments que j'ai pu partager avec toi, ton absence ce jour est mon plus grand regret.

A mon grand-père paternel, Stephan, je regrette de ne jamais avoir pu te connaître.

A ma tante Caroline, tu dis souvent qu'on choisit ses amis mais pas sa famille mais j'espère que tu nous choisiras. Tu m'as tellement apportée toute ma vie, je te ressemble tellement sur certaines choses. Je serai toujours là pour toi, tata. Une petite pensée à Eric et Tristan qui t'ont apporté un équilibre et qui te rendent heureuse quotidiennement (avec tes petits chats aussi).

A ma tante Muriel et ma cousine Marine, merci d'être présentes dans ma vie malgré toutes vos épreuves que vous avez traversées.

A ma belle-famille, Dany, François, Julie et Nicolas, je vous remercie de m'avoir toujours accueillie les bras ouverts. C'est un bonheur de faire partie de votre monde.

A Sébastien, mon petit ourson (plutôt grand d'ailleurs), je te remercie de me supporter et de me soutenir tous les jours malgré mon caractère. Tu me rends folle de temps en temps mais au final, tu es l'homme le plus extraordinaire que j'ai rencontré, mon meilleur ami et j'ai hâte de vivre et de construire une vie à deux avec notre petite tribu d'animaux. La vie est à nous, je t'aime.

Glossaire Première Partie :

ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

Gy : Gray

HAS : Haute Autorité de Santé

HNPCC : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

IMC : Indice de Masse Corporel

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MMR : Mis Match Repair

MSI : Microsatellite instability

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNT : Traitement Néoadjuvant Totale

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE : PREAMBULE SUR LE CANCER DU RECTUM 20

I- Anatomie du rectum 20

- 1) Embryologie 20
- 2) Morphologie 22
- 3) Moyen de Fixité 24
- 4) Rapports du rectum 24
- 5) Vascularisation artérielle 25
- 6) Vascularisation Veineuse 26
- 7) Le drainage lymphatique et le mésorectum 26
- 8) Innervation 27

II- Épidémiologie du cancer colorectal 27

- 1) Epidémiologie 27
- 2) Facteurs de risques 29
- 3) Cancer colorectal et génétique 30
 - 3.1. La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) 31
 - 3.2. Le syndrome de Lynch 31
- 4) Dépistage du cancer colorectal en France 33

III- Prise en charge du cancer du rectum en 2023 34

- 1) Diagnostic du cancer du rectum 35
- 2) Bilan d'extension 36
- 3) Evaluation nutritionnelle 38
- 4) Classification des cancers du rectum 40
 - 4.1. Classification anatomique 40
 - 4.2. Classification anatomopathologique 41
- 5) Prise en charge thérapeutique 42
 - 5.1. Traitement néoadjuvant 42
 - 5.2. Traitement endoscopique/chirurgical du cancer superficiel 44
 - 5.3. Traitement chirurgical du cancer invasif 45
 - 5.4. Le rôle de l'iléostomie 49
 - 5.5. Chimiothérapie adjuvante 50
 - 5.6. Stratégie de conservation d'organe 51
 - 5.7. Arbre décisionnel pour les tumeurs T3-T4 et N+ 52

IV- Bibliographie 53

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE : Impact of ileostomy in	64
Patients treated with adjuvant chemotherapy in rectal cancer –	
A monocentric retrospective study	
Mini abstract	66
I- Introduction	67
II- Materials and methods	67
1) Study population	68
2) Neoadjuvant treatment	68
3) Surgical procedures	69
4) Short-term outcomes	69
5) Pathological assesment	70
6) Adjuvant chemotherapy	70
7) Long-term outcomes	71
8) Statistical analysis	72
III- Results	72
1) Demographic and pre-operative characteristics (Table1)	72
2) Surgical details (Table 2)	73
3) Short term early post operative outcomes (Table 3)	73
4) Pathology results (Table 4)	73
5) Late operative and survival outcomes (Table 5 and Figure 1)	74
6) Adjuvant chemotherapy (Table 6-7 and Figure 2)	74
IV- Discussion	76
V- Conclusion	79
VI- References	79
VII- Tables and figures	86
1) Table 1 : Comparison of demographic and perioperative characteristics between patients treated with adjuvant chemotherapy or not	86
2) Table 2 : Comparison of intraoperative parameters between patients treated with adjuvant chemotherapy or not	87
3) Table 3 : Comparison of short-terms outcomes between patients treated with adjuvant chemotherapy or not	88
4) Table 4 : Comparison of pathology results between patients treated with adjuvant chemotherapy or not	89

5) Table 5 : Comparison of late operative outcomes between patients treated with adjuvant chemotherapy or not	90
6) Figure 1 : Overall and disease free survival between patients treated with adjuvant chemotherapy or not	91
7) Table 6 : Doses adjustment of chemotherapy of the 64 patients treated with adjuvant chemotherapy	92
8) Table 7 : Subgroup analysis : Comparison of late operative outcomes between patients with ileostomy in place during chemotherapy and patients with earlier closure	93
9) Figure 2 : Subgroup analysis : Overall and disease free survival between patients with ileostomy in place during chemotherapy and patients with earlier closure	94

PREMIERE PARTIE : PREAMBULE SUR LE CANCER DU RECTUM

I- Anatomie du rectum

1) Embryologie (1-3)

Le rectum dérive de l'intestin primitif qui se forme à partir de la quatrième semaine de développement embryonnaire en position sagittale médiane. Celui-ci est dérivé du lécithocèle secondaire, par plicatures longitudinales et transversales, tapissé par l'entoblaste. L'entoblaste sera à l'origine des épithéliums des différents segments du tube digestif et des glandes digestifs et le mésenchyme entourant l'intestin primitif sera à l'origine des tissus musculaires et conjonctifs de l'appareil digestif.

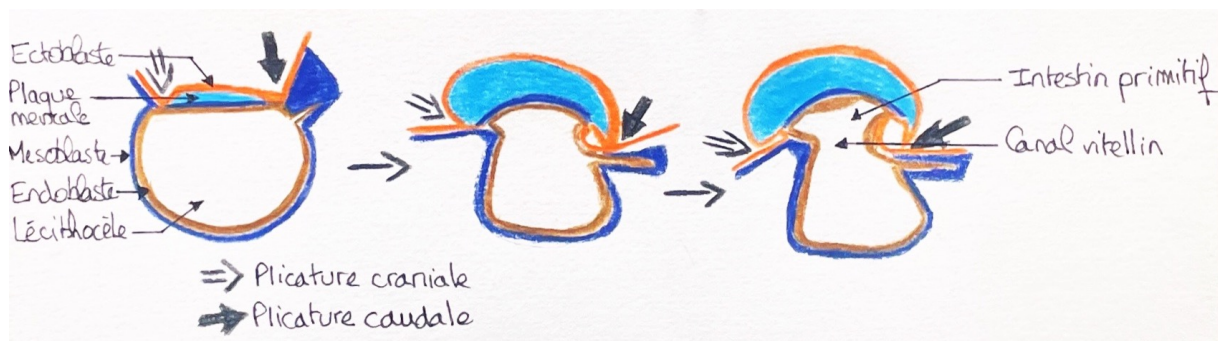


Figure 1 : Coupe longitudinale : mise en place de l'intestin primitive, dessin réalisé à la main et scanné

L'intestin primitif correspond à la cavité formée d'une branche crâniale, la membrane pharyngienne et d'une branche caudale, la membrane cloacale reliées par leur sommet où s'abouche le canal vitellin venant du placenta maternel par l'ombilic.

Jusqu'à la dixième semaine, le tube digestif, ayant une croissance plus importante que l'embryon lui-même, celui se développe hors de la cavité abdominale : il est rattaché aux parois de l'embryon par le méso ventral et dorsal. Le méso ventral ne persiste que pour l'intestin antérieure et le futur estomac. Les méso dorsaux sont à l'origine du mésentère pour

l'intestin grêle, du mésocolon pour le colon et du mésorectum pour le rectum pelvien. Ils n'existent pas pour l'anus et le canal anal qui ont une origine ectodermique.

A partir de la dixième semaine, le tube digestif effectue une rotation de 90 degrés trois fois successivement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, permettant sa réintégration. Après sa rotation le tube digestif ne retrouve sa position sagittale médiane qu'à hauteur du rectum.

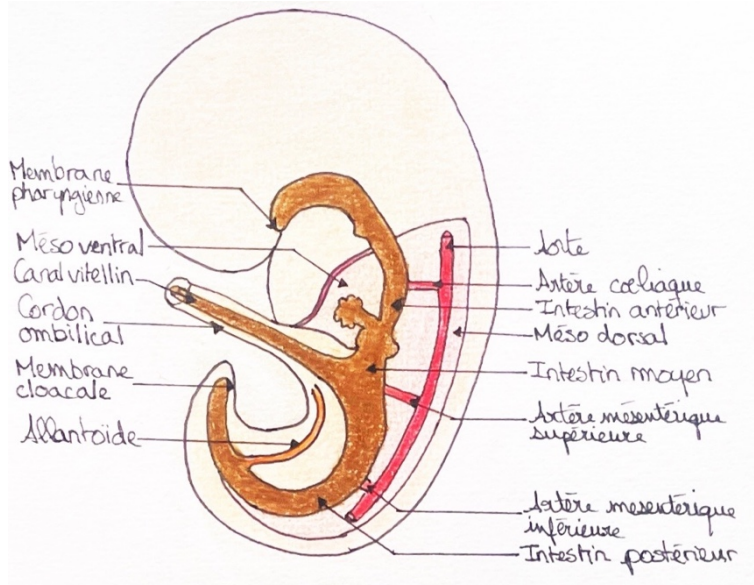


Figure 2 : Intestin primitif au trentième jour du développement embryonnaire, dessin réalisé à la main et scanné

L'intestin primitif comporte trois régions, vascularisées par des branches aortiques différentes :

- L'intestin antérieur, vascularisé par l'artère cœliaque, qui sera à l'origine de la cavité buccale, de l'œsophage, l'estomac, d'une partie du duodénum, du foie, du pancréas et des voies biliaires.
- L'intestin moyen, vascularisé par l'artère mésentérique supérieure, qui sera à l'origine de la partie terminale du duodénum, de l'intestin grêle, du cæcum, du colon droit et des deux tiers du colon transverse.

- L'intestin postérieur, vascularisé par l'artère mésentérique inférieure est à l'origine pour sa partie proximale du tiers du colon transverse, du colon gauche et sigmoïde et pour sa partie distale du rectum et des deux tiers supérieurs du canal anal.

Le canal anal est formé dans ses deux tiers supérieurs par le développement de l'entoblaste de l'intestin postérieur et dans son tiers inférieur par l'ectoblaste, la jonction se faisant au niveau de la ligne pectinée, vestige de la membrane cloacale. Cette différence d'origine explique la nature glandulaire, comme dans le rectum, de la muqueuse au-dessus de la ligne pectinée et la nature malpighienne de la muqueuse anale en dessous de cette ligne.

2) **Morphologie (3-5)**

Le rectum correspond à la partie terminale du tube digestif, il fait suite au colon sigmoïde au niveau de la troisième pièce sacrée. La jonction appelé charnière recto-sigmoïdienne correspond à la courbure où le colon sigmoïde situé à gauche rejoint la ligne médiane.

Il a une longueur de douze à quinze centimètres. De profil, il présente une forme de S : il décrit d'abord une courbe concave en avant (courbure sacrale), puis à hauteur du diaphragme pelvien, il décrit une inflexion convexe (courbure périnéale) suivant le même axe que le canal anal permettant de créer un angle recto anal de 100°. Il présente également trois courbures latérales peu marquées (valves de Houston).

Il comporte deux parties :

- Le rectum pelvien ou ampoule rectale situé au niveau de la concavité sacrococcygienne de calibre d'environ quatre centimètre dans sa partie supérieure. Sa compliance est importante d'environ 400ml. En dehors de la période de défécation, celle-ci est vide.

- Le rectum périnéal ou canal anal démarrant au niveau de la courbure périnéale mesurant environ 4 cm, cylindrique et entouré par deux muscles : le sphincter anal interne et le sphincter anal externe. Il se termine au niveau de la marge anale ou ligne anocutanée.

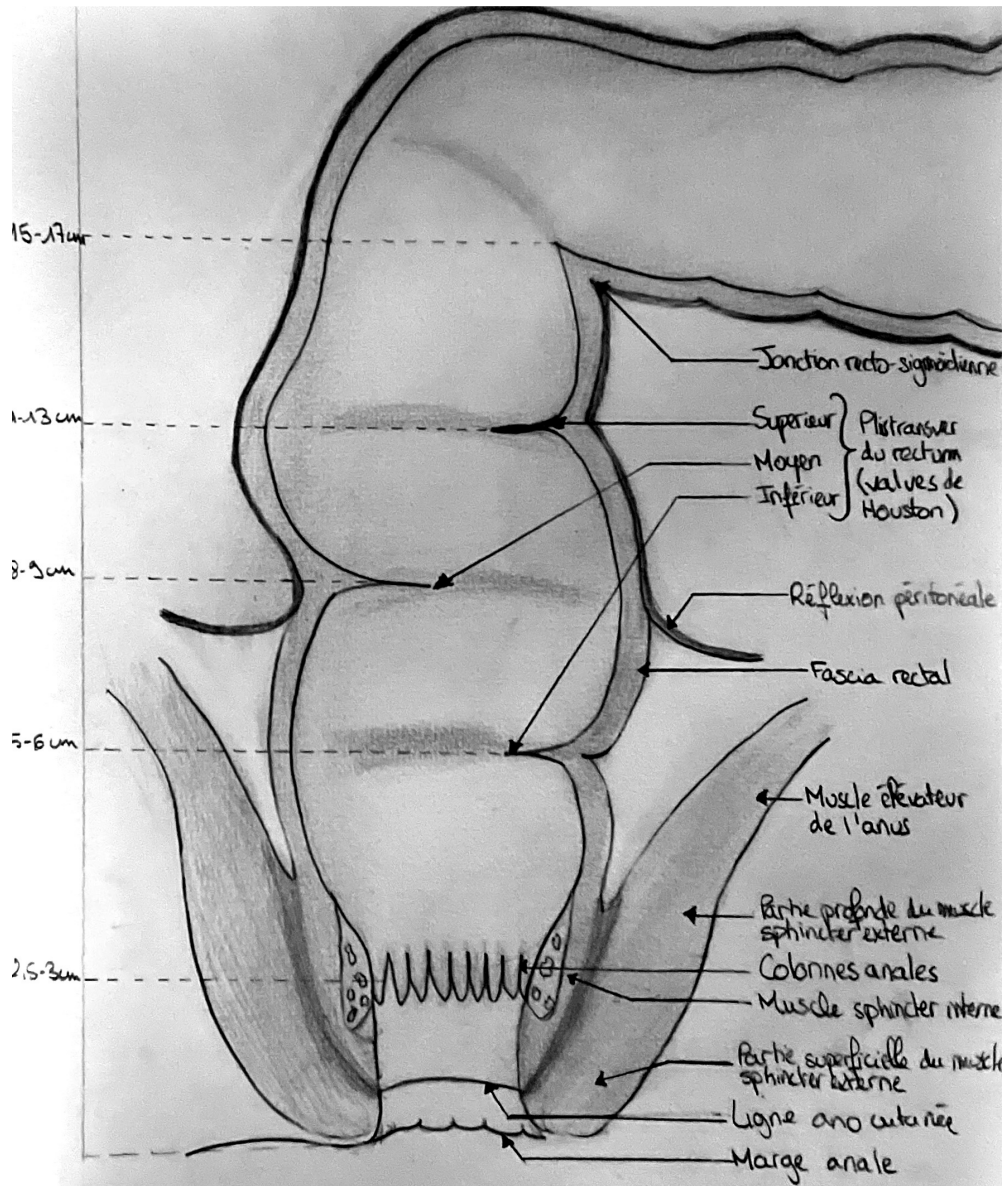


Figure 3 : Schéma morphologique du rectum, dessin réalisé à la main et scanné

3) Moyen de fixité

Le rectum est maintenu par des formations conjonctives de l'espace extra péritonéale et en bas par le périnée postérieur en particulier par les faisceaux du muscle élévateur de l'anus. En haut, il est suspendu par le ligament supérieur du rectum dans lequel chemine l'artère rectale supérieure et les nerfs hypogastriques.

Latéralement, il est suspendu par deux ligaments pairs et symétriques : le ligament latéral du rectum dans lequel circule l'artère et les veines rectales moyennes et le ligament utéro-sacral chez la femme ou vésico-sacral chez l'homme.

En arrière, le rectum est séparé du sacrum par une dépendance du fascia pelvien pariétal, le fascia présacral, délimitant l'espace rétrorectal.

4) Rapports du rectum

Le péritoine rectal se réfléchit sur la face antérieure pour former chez l'homme le cul de sac rétro-vésical avec le péritoine vésical et le cul de sac rétro-utérin avec le péritoine utéro-vaginal. La face antérieure chez l'homme est en rapport avec la partie retro-trigonale de la base vésicale par l'intermédiaire du cul de sac rétro-vésical, les vésicules séminales, les canaux déférents, la partie terminale des uretères et la prostate tandis que chez la femme, la face antérieure est au contact de l'utérus et du vagin.

Latéralement, le segment péritonéal est en rapport avec les anses iléales, le colon sigmoïde et les ovaires chez la femme. Sous le péritoine, les deux espaces pelvi-rectaux contiennent chacun une artère et une veine rectale moyenne, l'uretère pelvien, les nerfs hypogastriques et érecteurs.

La face postérieure est en rapport avec le sacrum et le coccyx, l'artère rectale supérieure, l'artère sacrale médiane, les branches antérieures des troncs sacraux S2, S3 et S4 et aux troncs sympathiques formant les deux nerfs pré sacrés.

5) Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle du rectum est assurée par 4 artères dont les origines sont différentes et intimement liées à l'embryologie et à l'origine endodermique du rectum pelvien et ectodermique du rectum périnéale. Ces artères sont richement anastomosées entre elles :

- L'artère rectale supérieure, la plus importante qui vascularise la totalité du rectum pelvien et la muqueuse du canal anal. C'est une branche terminale de l'artère mésentérique inférieure après l'émergence des artères sigmoïdiennes. Elle croise les vaisseaux iliaques gauches, descend dans la racine verticale du méso-sigmoïde et se divise en deux branches en regard de S3 à la face postérieure du rectum. La branche droite, descendante, vascularise la moitié postérieure droite et a un trajet vertical tandis que la branche gauche, horizontale, vascularise la face antérieure. Les branches collatérales forment un réseau de vascularisation sous muqueux jusqu'à la ligne pectinée.
- Les artères rectales moyennes naissent de l'artère iliaque interne. Elles sont inconstantes, bi ou unilatérales, avec un diamètre toujours faible. Elles vascularisent la musculature du canal anal.
- Les artères rectales inférieures naissent de chaque côté des artères pudendales au niveau du canal pudental d'Alcock. Elles vascularisent l'appareil sphinctérien, la sous muqueuse du canal anal.
- L'artère sacrée médiane naît de la bifurcation aortique. Elle descend verticalement sur le promontoire et dans l'espace retro rectal pour se terminer en regard du coccyx à la face postérieure du canal anal.

6) Vascularisation veineuse

La vascularisation veineuse est satellite de la vascularisation artérielle avec un drainage soit dans le système porte ou dans le système cave :

- La veine rectale supérieure formée de la réunion de cinq à six veines traversant la paroi musculaire du rectum et correspond à la branche d'origine de la veine mésentérique inférieure.
- Les veines rectales moyennes, inconstantes et de petit calibre, naissent d'un plexus périmusculaire et d'un plexus veineux sous muqueux du canal anal. Elle se jettent dans la veine iliaque interne.
- Les veines rectales inférieure, drainent le plexus rectal externe compris entre la peau de la marge anale et le sphincter externe. Elle se jettent dans la veine pudendale internes après avoir traversé la fosse ischio rectale.
- La veine sacrale médiane naît en arrière du rectum et draine la partie supérieure du rectum périnéal, elle se jette dans la veine iliaque commune gauche.

Ce système de drainage veineux forme un système d'anastomose porto-cave naturelle.

7) Le drainage lymphatique et mésorectum

Le drainage lymphatique est satellite de la vascularisation artérielle et se fait pour la plus grande partie du rectum dans le mésorectum, dérivé du méso dorsal de l'intestin primitif. Le mésorectum n'apparaît pas dans les traités d'anatomie classiques, sa première description dans la littérature chirurgicale apparaît en 1982 (6). Il correspond à un manchon adipeux entourant le rectum de façon circonférentielle s'étendant de la musculature rectale au fascia recti. Il est plus développé en postéro-latérale qu'en antérieur (7).

Les lymphatiques drainant le rectum périnéal, d'origine ectodermique se font en dehors du mésorectum sous le fascia pariétal : ils se drainent soit dans les ganglions iliaques

internes en suivant les vaisseaux rectaux moyens, soit dans les ganglions iliaques primitifs à partir des ganglions périrectaux postérieurs.

Ce système de drainage lymphatique différent, en lien avec l'embryologie, explique, pour certains auteurs (3) un taux de récurrence pelvienne plus élevé pour les lésions les plus basses.

8) Innervation (3-5)

L'innervation est à la fois somatique et végétative, et est effectuée par :

- les ganglions et les nerfs hypogastriques (de L1 à L4) : fibres sympathiques ayant un effet inhibiteur au niveau proximal de l'anus mais activateur au niveau des sphincters anaux
- les nerfs pelviens : fibres parasympathiques (permettant de contracter ou relâcher les sphincters de manière involontaire) et sensibles
- le nerf honteux : motoneurones α et fibres sensibles

Les fibres sensorielles (des nerfs pelvien et honteux) permettent d'indiquer tout changement de pression pouvant avoir lieu au niveau du rectum.

II- Épidémiologie du cancer colorectal et facteurs de risque

1) Épidémiologie

Le cancer colorectal représente le troisième cancer le plus fréquent dans le monde (1,93 millions de cas, *source World Health Organization*) et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde derrière le cancer du poumon (769 000 décès en 2020, *source World Health Organization*). Les taux d'incidences sont 6 fois plus élevés dans les pays développés, en particulier au Japon et en Amérique du Nord (9-10) mais avec l'amélioration du dépistage et des thérapeutiques, le taux de mortalité est en diminution (11). Les dernières observations

montrent une augmentation de l'incidence des cancer colorectaux chez les 50-54 ans à des stades plus précoces (12).

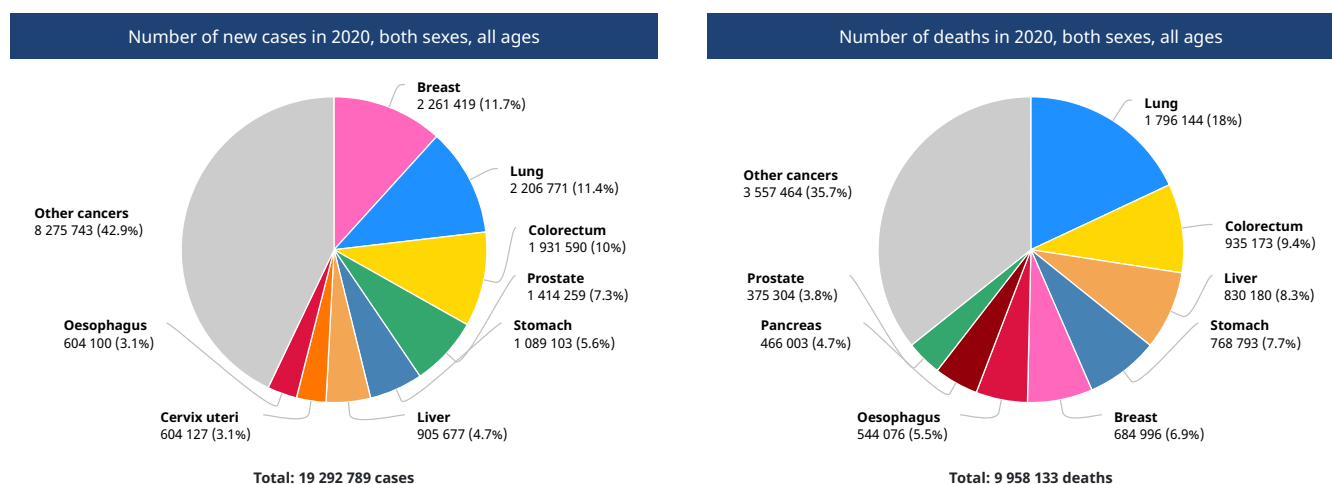


Figure 4 : Taux d'incidence et taux de mortalité par cancer en 2020 dans le monde, source Globocan, World Health Organization 2020 (8)

En Europe, les taux d'incidence et leur évolution sont différents. Les taux les plus élevés sont observés en Europe du Nord et en Europe de l'Ouest (11). Concernant les taux d'incidence, la France occupe chez l'homme le huitième rang et chez la femme le douzième rang des pays de l'Union Européenne (13).

En France, l'incidence du cancer colorectal est estimée à 47000 cas en 2023 (14). La survie des patients s'est améliorée depuis 30 ans et elle est une des plus élevée en Europe (11). Concernant la répartition territoriale de l'incidence du cancer colorectale, chez les femmes, peu de disparité territoriale sont observés mais chez les hommes, la région Haut de France présente l'incidence la plus élevée. Les disparités sont surtout observées en termes de mortalité avec une surmortalité dans les régions avec une population plus défavorisée comme les Haut de France qui a le taux de mortalité le plus élevé et qui dépasse les 10% de la moyenne nationale (15). La survie est directement en lien avec le statut social avec un plus mauvais pronostic pour les patients défavorisés. Les causes de ce gradient de mortalité sont

nombreuses et interviennent tout le long de la chaîne que cela soit au niveau du dépistage, du diagnostic ou de la thérapeutique (11).

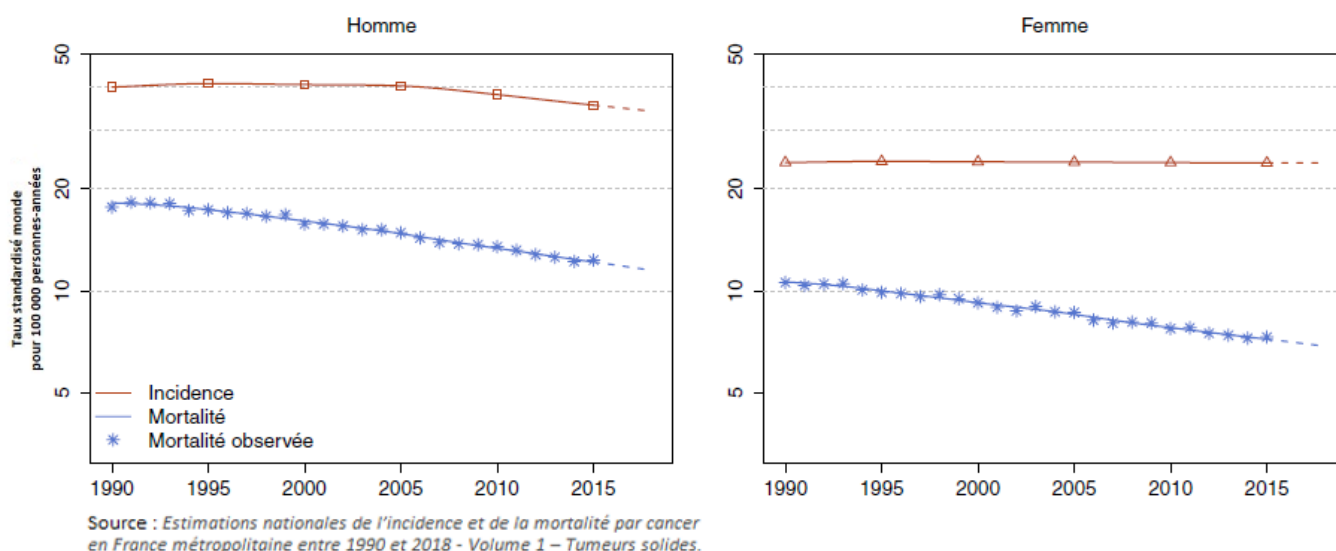


Figure 5 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer colorectal en France selon l'année (1990-2018), source Institut National du Cancer

2) Facteurs de risques

Les facteurs de risque du cancer colorectal sont nombreux (16) :

- L'âge : 90% des cancers colorectaux sont diagnostiqués après 50 ans (16).
- L'alimentation avec une alimentation riche en viande rouge, en graisse et pauvre en fibre.
- Le surpoids et l'obésité avec une augmentation du risque de cancer colorectal de 41 % chez les patients obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m²(17).
- Le diabète et l'insulino-résistance avec un risque de cancer colorectal trente-huit fois plus importante chez les diabétiques (18)
- L'alcool avec un risque relatif de 1,38 (16)
- Le tabac
- L'exposition professionnelle à l'amiante avec un surrisque de développer un cancer colorectal de 25 (19) à 75% (20) après une exposition de plus de 25 ans selon les études.

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :
 - o Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, le risque relatif est compris entre 1,7 et 2,75 en fonction de l'âge du diagnostic, de l'ancienneté de la maladie, de son étendue et de sa sévérité (21).
 - o Chez les patients atteints de maladie de Crohn, le surrisque est également fonction de l'âge de la maladie, de son ancienneté et de sa sévérité. Le risque relatif est encore controversé mais peut atteindre 4,5 dans certaines études (21-22). Une atteinte ano-périnéale est également en lien avec un sur risque de cancer colorectal en plus du cancer de l'anus (23).
- Le risque est plus élevé en cas de cholangite sclérosante primitive associée et de pancolite (21). L'incidence des cancers colorectaux chez les patients atteints de maladie inflammatoires chroniques de l'intestin a plutôt tendance à diminuer ces dernières années en lien avec des traitements et la surveillance par coloscopie (21).
- L'acromégalie avec un risque multiplié par 2 ou par 3 (11).
 - Les facteurs génétiques

3) Cancer colorectal et génétique

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans plus de 80% des cas. Ils surviennent dans 15% des cas dans un contexte familial sans qu'on puisse véritablement identifier une mutation génétique. Dans 5% des cas, ils surviennent chez des patients atteints d'une prédisposition génétique dont on peut différencier deux groupes : les formes polyposiques (polypose adénomateuse familiale (PAF)) et les formes non polyposiques (exemple du syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch).

3.1. La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF)

La PAF est responsable de 1% des cancers colorectaux. La prévalence dans l'Union Européenne est estimée à 1/13300 à 37600 (24). Elle est liée à la mutation du gène APC, le phénotype est de transmission autosomique dominante. Un phénotype atténué lié à une mutation du gène MUTYH de mode de transmission autosomique récessif est également décrit. Elle se manifeste par le développement après la puberté de multiples adénomes dans le colon et le rectum à partir de l'adolescence et en l'absence de prise en charge, l'apparition dans 100% des cas d'un cancer colorectal avant l'âge de 50 ans (24).

La PAF peut présenter également d'autres lésions (24) comme des tumeurs desmoïdes, des adénomes gastriques et duodénaux, des ostéomes, des cancers thyroïdiens, des corticosurrénalome, des hépatoblastomes, des kystes sébacés multiples et des hypertrophies congénitales de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Une surveillance par coloscopie est nécessaire à partir de l'adolescence et est réalisée annuellement. Une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale est proposée au patient vers l'âge de 20 ans (25), le risque de polypose sur le réservoir est d'environ 38% à 15 ans avec un risque de transformation en adénocarcinome (25) nécessitant une surveillance endoscopique régulière même chez les patients opérés.

3.2. Le syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch ou *Hereditary Nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC) (3 à 5% (16)) est lié à une mutation germinale d'un gène *Mis Match Repair* (MMR : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (26)), gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Ces tumeurs ont un phénotype MSI (*microsatellite instability*). La première description de ce syndrome date de 1913 et a été complétée en 1966 par Henri Lynch (26).

Les adénomes observés chez ces patients ont tendance à évoluer plus rapidement vers un cancer, sont généralement plan et les cancers sont plus souvent localisés au niveau du colon droit (16).

Les patients atteints ont également un surrisque de développer un adénocarcinome de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, de carcinome urothéliale des voies urinaires supérieures, d'adénocarcinome du pancréas, de cholangiocarcinome, de glioblastome (26).

Ce syndrome est suspecté devant la présence des critères d'Amsterdam II et doivent être confirmé par l'analyse génétique :

- 3 cas familiaux de cancer du spectre
- 1 parent au premier degré des deux autres
- Deux générations successives atteintes
- Un cas avant 50 ans
- La PAF est exclue

Mais les formes incomplètes sont fréquentes et ces critères sont souvent jugés trop restrictifs et ne prennent pas en compte les tumeurs extra-colique (16). D'autres critères comme ceux de Bethesda ont été mis en place pour augmenter la sensibilité du diagnostic (26).

En France, selon accord d'expert (27), il est préconisé de rechercher un syndrome de Lynch avec une consultation d'oncogénétique chez les patients :

- Ayant deux antécédents personnels de cancer du spectre du syndrome de Lynch.
- Ayant un cancer colorectal avant l'âge de 40 ans.
- De moins de 60 ans ayant une présence d'une instabilité des microsatellites ou chez un patient quel que soit son âge en cas d'antécédent au premier degré d'un cancer du spectre HNPCC.

- Ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans.

Chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch, il est recommandé de commencer la surveillance endoscopique à partir de 20-25 ans ou 5 ans avant le cas index familial (premier cancer le plus jeune dans la famille) (27).

Le risque de cancer colorectal chez ces patients est de 80 % (27) et une chirurgie prophylactique n'est pas recommandée (27).

D'autres formes de cancers coliques sont rares (moins de 0,1% (27)), on y retrouve le syndrome de Peutz-Jeghers, la polypose juvénile.

4) Dépistage du cancer colorectal en France

En France, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le dépistage du cancer colorectal repose selon trois niveaux de risque (27) représenté dans le tableau suivant (27 selon HAS).

	Risque Moyen	Risque élevé	Risque très élevé
Population	Population asymptomatique de plus de 50 sans facteur de risque	- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin évoluant depuis plus de 10 ans - Antécédent d'adénome ou de cancer colorectal personnel - Antécédent familial de cancer colorectal au premier degré (avant 60 ans ou deux parents quel que soit l'âge)	Prédisposition héréditaire : - Polypose adénomateuse familiale - Syndrome de Lynch
Stratégie de dépistage	Programme de dépistage organisé du cancer colorectal	Dépistage individuel - Surveillance endoscopique tous les 3 à 5 ans selon la présence ou non d'adénomes	Dépistage individuel : - Consultation oncogénétique - Surveillance endoscopique

Le dépistage du cancer colorectal, cancer encore trop souvent diagnostiqué à un stade tardif (28), a été déployé dans l'ensemble du territoire français en 2008 : ce test est destiné aux personnes asymptomatiques de 50 à 74 ans, à réaliser tous les deux ans (28). Initialement, il correspond au test au gaïac remplacé par le test immunologique en 2015, plus performant, avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 97 à 98% (28). Le taux de participation 34,3% en 2021-2022 (*source Santé Publique France*) avec une participation plus élevée pour les femmes (35,3%) par rapport aux hommes (33,2%), ce taux de participation faible en dessous du standard européen de 45% (*source Santé Publique France*) fait du dépistage du cancer colorectal un enjeu de santé publique majeur.

Le programme de dépistage influe sur la mortalité et l'incidence du cancer colorectal avec une diminution de mortalité de 15 à 18 % avec le test au Gaïac et une diminution de l'incidence de 20% avec un test immunologique chez les participants (29).

III- Prise en charge du cancer du rectum en 2023

La prise en charge du cancer du rectum nécessite une approche individualisée chez chaque patient avec une expertise multidisciplinaire regroupant gastro-entérologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et chirurgiens colorectaux. Cette prise en charge multidisciplinaire a bénéficié d'avancées thérapeutiques majeures au cours des dernières décennies.

1) **Diagnostic du cancer du rectum**

Les principaux symptômes d'un cancer du rectum sont :

- Un syndrome rectal : faux besoins, ténésmes, épreintes
- Des rectorragies
- Des troubles du transit
- Des douleurs abdominales
- Une anémie ferriprive
- Un amaigrissement
- Une masse abdominale ou rectale

Il peut également être révélé par une complication : une occlusion, une perforation ou des métastases en particulier hépatiques ou pulmonaires.

Un seul de ces symptômes ou un test de dépistage positif doit faire consulter un gastro-entérologue pour un bilan endoscopique.

Lors de la consultation, il faut rechercher chez le patient ses antécédents personnels et familiaux, ses signes cliniques, son état général (score OMS, échelle de Karnofsky) et son état nutritionnel (poids, IMC (Indice de Masse Corporelle) et perte de poids). Chez la personne âgée, une évaluation gériatrique est recommandée (après réalisation du score G8).

L'examen clinique (30) est primordial avec la palpation des aires ganglionnaires et la réalisation, après consentement du patient de touchers pelviens. Le toucher rectal permet d'apprécier le siège de la tumeur et son rapport par rapport au bords supérieur du sphincter, sa taille, son caractère circonférentiel et sténosant, sa mobilité par rapport au plan profond. Chez la femme, pour les tumeurs antérieures, un toucher bidigital permet de rechercher de

l'envahissement de la cloison recto-vaginal. Le toucher rectal permet également d'apprécier les fonctions et la tonicité des muscles releveurs.

Le bilan endoscopique doit se faire sous anesthésie générale et sauf si la tumeur est infranchissable, elle doit être totale en particulier pour rechercher des lésions néoplasiques sus-jacentes qui auraient une incidence sur la prise en charge du patient.

2) Bilan d'extension

Le pronostic du cancer rectal dépend intimement de l'extension de la maladie au moment du diagnostic, le bilan d'extension est essentiel pour une prise en charge individualisée.

Les examens complémentaires indispensables en plus de la coloscopie sont le scanner thoraco-abdomino-pelvien et l'IRM rectal (31).

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est réalisé à la recherche d'extension métastatique hépatique ou pulmonaire. L'extension locale est également étudiée mais nécessite la réalisation d'une IRM pelvienne qui est l'examen de référence (32).

L'IRM pelvienne doit être systématique en absence de contre-indication avec un champ minimal de 1,5 Tesla (32), elle a une précision globale de 65 à 86% (33) et correspond à l'examen de référence pour la résécabilité tumorale (31). Elle conditionne également le traitement néoadjuvant (31). Une préparation n'est pas nécessaire et elle comporte des séquences en pondération T2 sans suppression de la graisse dans les trois plans de l'espace et des séquences de diffusion (32). Les séquences T1 avec injection d'un agent de contraste à base de Gadolinium sont facultatives (32).

Le compte rendu doit comporter :

- La localisation globale de la tumeur et sa position dans le pelvis. L'estimation de la localisation tumorale est généralement assez bien corrélée avec l'endoscopie (32).
- La localisation du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale et par rapport au bords supérieur du sphincter interne (31) et le rapport de celle-ci par rapport aux muscles élévateur de l'anus, au muscle pubo-rectal. En cas de tumeur basse, la hauteur d'envahissement du sphincter interne est également à préciser pour envisager une résection intersphinctérienne (31)
- Le staging T et N (31)
- L'extension au fascia recti
- La présence d'invasion vasculaire extra murale
- La présence d'adénopathie extramésorectales même si sa fiabilité est imparfaite (32, 34-35).

L'étude de l'atteinte ganglionnaire est cruciale pour la prise de décision thérapeutique mais les méta analyses et les données de la littérature ont montré que les examens d'imagerie même combinés ne sont pas fiable (36-37) pour détecter l'atteinte ganglionnaire avec une concordance radio-histologique de 60% maximum (34-35). Le cut off de 1cm pour la taille ganglionnaire n'est pas fiable (36-37), les ganglions plus petits mais présentant des critères morphologiques comme des bordures irrégulières ou une intensité de signal hétérogène doivent être considérés comme positifs (36-37).

L'écho-endoscopie est un examen précis opérateur dépendant, son intérêt par rapport à l'IRM repose sur l'évaluation de l'extension pariétale des tumeurs superficielles avec une précision diagnostique de 87,5% (31). En effet, l'IRM surestime l'invasion profonde

des tumeurs superficielles et n'est donc pas adaptée avec un risque de sur traitement. Pour ces lésions superficielles, il est donc recommandé de réaliser plutôt une écho-endoscopie (31).

Il est à noter que l'utilisation de la Tomographie par Émission de Positons (TEP) ou TEP-scan pour évaluer la tumeur primitive ainsi que son statut ganglionnaire n'est pas recommandé en routine (33 et 34).

Le bilan d'extension doit être renouvelé après le traitement néoadjuvant et avant la chirurgie pour évaluer à la fois la réponse locale du traitement néoadjuvant, l'absence d'évolution métastatique et pour préparer la chirurgie (31-36-37).

3) Évaluation nutritionnelle

L'état nutritionnel doit être systématiquement évalué avant et après chirurgie avec une recherche de dénutrition et afin de dépister les carences vitaminiques et ioniques, la chirurgie carcinologique étant à risque élevé de morbidité (38). La dénutrition est définie selon la HAS comme (39) :

- Perte de poids supérieure ou égale à 5% en 1 mois ou 10% en 6mois ou 10% par rapport au poids habituel avant le début de la maladie,
- IMC < 18,5 kg/m²,
- Réduction quantifiée de la masse ou de la fonction musculaire.

De plus, en complément de la définition de la HAS, les recommandations de l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (38 et 40) recommandent la recherche des critères suivant :

- Perte de poids > 10-15% dans les 6 mois,
- IMC < 18,5 kg/m²,

- Albuminémie < 30g/L,
- NRS-2002 >5 (*Nutritional Risk Screening*) ou SGA Grade C (*Subjective Global Assessment*).

Les patients ayant un de ces critères présentent une dénutrition cliniquement pertinente entraînant un surrisque de complications post opératoire (38-40).

La prise en charge de ces patients doit être systématique avant la chirurgie oncologique même si celle-ci doit être retardée (38) avec une surveillance rapprochée pour éviter le syndrome de renutrition inapproprié. Il est proposé d'après les recommandations de l'ESPEN une période de 7 à 14 jours. La voie entérale est toujours à privilégier (38). Pour le cancer colorectal, celle-ci vise à diminuer le nombre de fistule anastomotique (41).

L'immunonutrition est indiquée pour tous les patients atteints d'un cancer colorectal en pré opératoire, en France, l'ORAL IMPACT est préféré et est administré 5 à 7 jours avant la chirurgie (38). Elle peut être continuée en post opératoire chez les patients dénutris associée à une prise en charge diététique et à une réalimentation précoce des patients en l'absence de complication post opératoire (38).

Après la chirurgie, il est également nécessaire d'évaluer l'état nutritionnel du patient à chaque consultation et d'évaluer les carences. Pour le cancer du rectum, un dépistage des carences en magnésium, phosphore, calcium est à réaliser deux fois par an (38). Aucune supplémentation systématique est nécessaire.

4) Classification des cancers du rectum

4.1 Classification anatomique

Après un bilan d'extension complet, la tumeur est classée selon sa position anatomique par rapport à la marge anale ou par rapport au bord supérieur du sphincter interne (31). On définit :

- les cancers du haut rectum entre 10 et 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter
- les cancers du moyen rectum entre 5 et 10 cm de la marge anale ou entre 2 et 7 cm du bord supérieur du sphincter
- les cancers du bas rectum entre 0 et 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter

Cette classification est indispensable pour la prise en charge globale du patient et l'évaluation de la possibilité de préservation sphinctérienne.

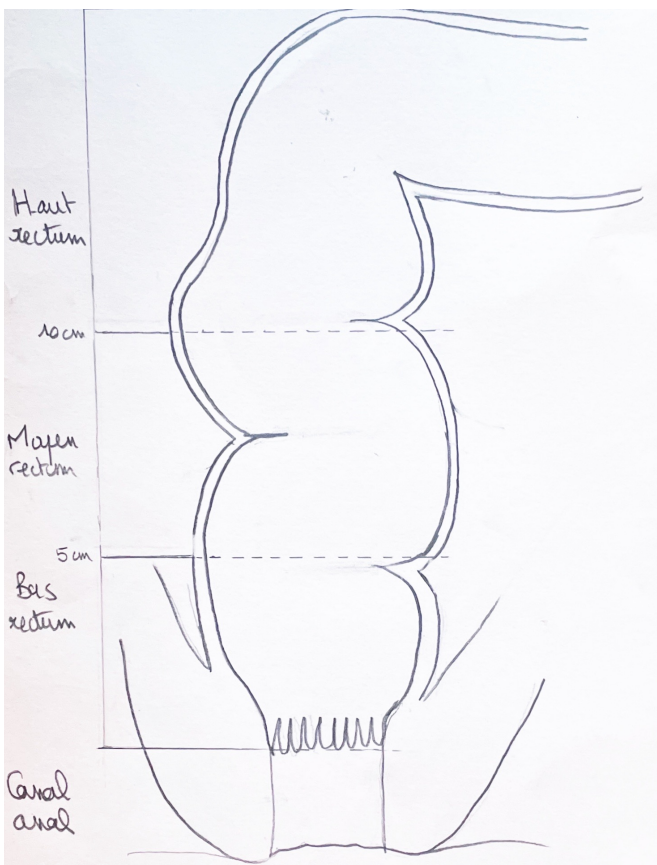


Figure 6 : Classification anatomique, schéma réalisé à la main et scanné

4.2 Classification anatomopathologique

La classification en vigueur est celle de l'UICC (TNM 8^{ème} édition 2017) (31) :

Tumeur primitive	
- Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
- T0	Pas de signe de tumeur primitive
- Tis	Carcinome in situ
- T1	Tumeur envahissant la sous muqueuse
- T2	Tumeur envahissant la musculuse
- T3	Tumeur envahissant la sous séreuse
- T4	T4a : tumeur perforant le péritoine viscérale
	T4b : tumeur envahissant d'autres organes de voisinage
Adénopathies régionales	
- Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions
- N0	Pas de métastase ganglionnaire
- N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
- N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
Métastases à distance	
- Mx	Renseignements insuffisants pour affirmer la présence de métastase ou non
- M0	Pas de métastase
- M1	Présence de métastase à distance

Les ganglions lymphatiques régionaux pour le cancer du rectum regroupent les ganglions rectaux supérieurs, moyens et inférieurs (hémorroïdal) ou ganglions du

mésorectum, mésentériques inférieurs, iliaques internes (qui sont en continuité avec les ganglions de l'artère rectale moyenne), latéro-pelvien, pré-sacrés, promontoire sacré (Gérola) et les ganglions inguinaux pour les tumeurs du canal anal.

Les ganglions iliaques externes ou obturateurs ne sont pas des ganglions régionaux du rectum et sont ainsi classés comme métastase.

5) Prise en charge thérapeutique

5.1 Traitement néoadjuvant

Le traitement néoadjuvant est indiqué pour les tumeurs du moyen et du bas rectum localement avancées (T3-T4-N+) et une option pour les cancers du haut rectum (31). Il repose sur trois approches depuis 2021 : traitement néoadjuvant totale (TNT), une radiochimiothérapie longue ou conventionnelle et une radiothérapie courte. Le choix du traitement repose sur l'état clinique du patient, le stade tumoral et les préférences du centre administrant le traitement (31).

5.1.1 Le traitement néoadjuvant totale (TNT)

Le TNT associe une chimiothérapie d'induction associée à une radiochimiothérapie conventionnelle a été un domaine de recherche actif ces dernières années et constitue un nouveau standard pour les tumeurs T3-T4Nx (31). Les chimiothérapies plus largement utilisées dans les essais thérapeutiques associées les fluoropyrimidines. Cette approche présente plusieurs avantages en particulier une meilleure observance et de traiter de façon plus précoce la maladie micro métastatiques (31, 42-45).

L'étude randomisée PRODIGE 23 (42) étudiait l'effet d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX associé à une radiochimiothérapie comparé à une

radiochimiothérapie seule avec une chirurgie dans les deux cas à sept semaines. Il est à noter que dans les deux bras, une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX est administrée.

Les résultats oncologiques à 3 ans étaient en faveur du groupe TNT avec un taux de réponse histologique complète supérieure, une amélioration de la survie sans maladie ainsi qu'une amélioration de la survie sans métastase mais elle n'a pas démontré de différence significative pour la survie globale et pour le taux de récurrence locale.

D'autres études ont été réalisées en particulier en étudiant une chimiothérapie par FOLFOX ou par CAPOX montrant l'absence de réponse complète histologique par rapport à une radio-chimiothérapie (43-45) préconisant l'utilisation du FOLFIRINOX en chimiothérapie d'induction.

5.1.2 La radiochimiothérapie longue

Une radiochimiothérapie longue ou conventionnelle correspondant à une radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines combinée à une chimiothérapie par Capecitabine (XELODA®) associées et une chirurgie six à huit semaines (46-48).

5.1.3 La radiothérapie courte

Une radiothérapie courte, dont le but est de stériliser le mésorectum, correspond à une radiothérapie 25 Gy en cinq fractions sur une période de cinq à sept jours sans adjonction de chimiothérapie avec une chirurgie réalisée soit une semaine plus tard soit de façon différée après 6 semaines (49).

Plusieurs études ont comparé la radiochimiothérapie longue à la radiothérapie courte et n'ont pas montré de différence significative en termes de récurrence locale, de récurrence métastatique, de survie sans récurrence et de survie globale (50). Plus récemment, l'essai NACRE (51), étude phase III randomisée multicentrique, a comparé chez les patients âgés

atteints d'un cancer du rectum T3-T4 (<12cm de la marge anale) ou T2 du très bas rectum la radiothérapie courte contre la radiochimiothérapie conventionnelle. Les résultats ont montré une meilleure observance et une meilleure tolérance avec un taux de résection R0 similaire, un taux de régression tumorale plus faible mais sans différence sur le taux de récurrence globale. Cet essai a également montré une amélioration de la survie globale. Mais ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait des inclusions qui ont été interrompues pour défaut de recrutement et donc du faible effectif de l'étude.

5.2 Traitement endoscopique/chirurgical du cancer superficiel (52)

Une résection locale par exérèse endoscopique par dissection sous muqueuse ou chirurgicale transanale peut être proposée et considérée comme curative pour les adénocarcinomes du rectum intra muqueux pur, sous muqueux superficiels T1sm1 ou profonds (>sm1) sans facteur histologique de risque ganglionnaire, en particulier pas d'embolies vasculaire, pas d'invasion péri-nerveuse, pas de composantes indifférenciées ni de Budding supérieure ou égale à 2. Le risque de métastase ganglionnaire pour ces tumeurs sans critère histologique d'atteinte ganglionnaire est alors inférieur à 1 % pour les adénocarcinomes du rectum intra muqueux pur et sous muqueux superficiels T1sm1 et est inférieure à 4% pour les adénocarcinomes sous muqueux profonds.

En cas de facteur histologique de risque ganglionnaire ou de résection R1, une chirurgie radicale est alors proposée.

5.3 Traitement chirurgical du cancer invasif

Le standard chirurgical consiste à une proctectomie associée à une exérèse totale du mésorectum.

5.3.1 Curage ganglionnaire

L'exérèse totale du mésorectum correspondant à l'exérèse monobloc est recommandé pour les cancers du moyen-bas rectum depuis 1986 (6), elle réduit significativement les récidives loco-régionales passant de 45% à moins de 5% (31). Pour un cancer du haut rectum, l'exérèse est partielle et doit passer à 5 cm du pôle inférieur de la tumeur. Il est à noter que le caractère complet et sans effraction du mésorectum doit être mentionné dans le compte rendu opératoire et anatomopathologique (53).

L'exérèse totale du mésorectum n'est pas sans conséquence fonctionnelle avec un risque de lésion du plexus hypogastrique et des nerfs autonomes pelviens en particulier en cas d'atteinte du fascia recti (2).

Le curage de l'artère mésentérique inférieure est recommandé. La ligature à l'origine n'est pas justifiée en premier lieu par des résultats carcinologiques comparables à une ligature à 1 cm et à un taux de fistule, de ganglions prélevés et un taux de survie comparable. Par contre, la ligature à l'origine de l'artère mésentérique inférieure augmente le risque de lésion nerveuse préconisant ainsi la ligature de l'artère mésentérique inférieure soit à 1 cm de l'aorte (54) ou après la naissance de l'artère colique supérieure gauche (55).

Les cancers du moyen/bas rectum peuvent se propager au niveau ganglionnaire en dehors du mésorectum, plutôt latéralement au niveau des vaisseaux iliaques internes et externes. Le curage iliaque externe et interne augmente le risque de morbi-mortalité et ne doit pas être systématique (56). Ce curage doit être évalué au cas par cas en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire latérale à l'IRM avant et après traitement néoadjuvant (57).

5.3.2 Voie d'abord

La situation anatomique du rectum rend son exérèse technique parfois difficile en particulier chez les hommes présentant un bassin étroit et chez les patients présentant une tumeur volumineuse (31). La voie laparoscopique (58-59) peut être recommandée dans les centres experts (60) pour les tumeurs T1-T3 avec des résultats oncologiques équivalents mais au prix d'une durée opératoire plus longue. Mais celle-ci apporte des bénéfices pour la réhabilitation du patient avec une durée d'hospitalisation réduite.

L'abord robotique au même titre que la coelioscopie peut être également recommandé, cette approche est particulièrement intéressante pour un sous-groupe : les hommes obèses présentant un bassin étroit. Cette approche a montré des résultats équivalents pour la qualité de résection oncologique, de complication post opératoire et de qualité de vie que la coelioscopie (61-62). Plusieurs études asiatiques (63-64) ont montré une supériorité de l'approche robotique en termes de taux de marge circonférentielle positive, de diminution du taux de conversion, de la durée de séjour, de reprise du transit, de pertes sanguines.

Pour les tumeurs T4, la voie ouverte est recommandée avec un risque accru de conversion et de perforation rectale en voie mini invasive (31).

5.3.3 Technique chirurgicale laparoscopique (53 et 65)

Le patient est installé en décubitus dorsal en double équipe avec les jambes en abduction installées dans des bottes, les bras le long du corps.

La résection chirurgicale peut se décomposer en trois temps chirurgicaux : le temps abdominal, pelvien par voie haute et pelvien par voie basse. Ce dernier temps pouvant être

réalisé en premier en particulier chez les patient nécessitant ou anastomose coloanale ou chez les patients au bassin étroit ou présentant une tumeur volumineuse.

- Temps abdominal

Le temps abdominal est similaire au premier temps de la colectomie gauche. L'approche médio latérale est privilégiée avec un abord de la veine mésentérique inférieure qui est ligaturée au niveau du bord inférieur du pancréas, d'un contrôle de l'artère mésentérique inférieure et du curage de celle-ci suivie d'une mobilisation de l'angle colique gauche.

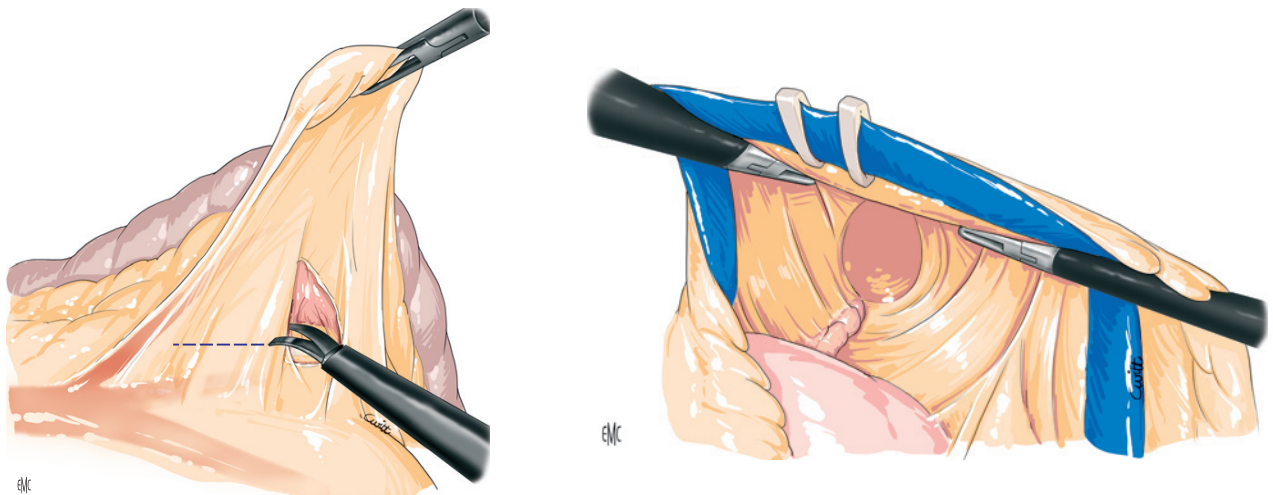


Figure 7 et 8 : abord de l'artère mésentérique inférieure et de la veine mésentérique inférieure par laparoscopie, source EMC (65)

- Temps pelvien haut

L'exérèse du mésorectum commence par l'incision du péritoine pelvien en avant des nerfs hypogastriques. La dissection doit être menée sans brutalité en respectant l'aponévrose viscérale du mésorectum dans un plan avasculaire au contact du fascia recti et est poussée le plus bas possible dans le cas d'une exérèse totale et complétée parfois par

l'abord périnéal. Le niveau de section du rectum est défini selon le pôle inférieur de la tumeur.



Figure 9 : exposition laparoscopique pour le temps pelvien haut, source EMC (65)

○ Temps périnéal

Le temps périnéal peut aller du simple accès pour la réalisation de l'anastomose dans le cancer du haut rectum jusqu'à la poursuite de la dissection et dépend du niveau de la tumeur et de sa conformation. Il en est de même pour le type d'anastomose colorectale ou coloanale, mécaniques ou manuelles qui sont réalisées en fonction du niveau de la tumeur. Pour les cancers du bas rectum, la classification de Rullier (66) permet d'évaluer la possibilité de préservation sphinctérienne et doit être utilisée :

- Type I : les tumeurs sont supra-anales et se situent à plus de 1 cm du sphincter, un traitement conservateur est possible avec une anastomose coloanale.
- Type II : les tumeurs sont juxta-anales et se situent à moins 1 cm du sphincter, un traitement conservateur est possible avec une résection intersphinctérienne partielle
- Type III : les tumeurs sont intra-anales avec un envahissement du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe, un traitement conservateur est possible avec une résection intersphinctérienne totale

- Type IV : les tumeurs sont transanales et envahissent le sphincter externe, il n'y a pas de traitement conservateur possible.

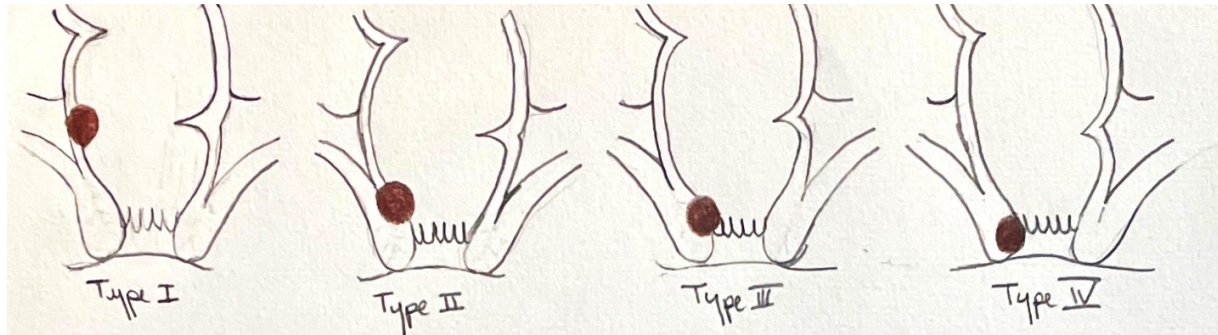


Figure 10 : classification de Rullier (66), dessin réalisé à la main et scanné

Concernant la réalisation de l'anastomose, après exérèse totale du mésorectum, la réalisation d'un réservoir colique en J est toujours recommandée dans le thésaurus national français (31) sur la base de plusieurs études (67-68). Mais des études récentes (69-70) ont montré qu'il n'y a pas de différence les résultats fonctionnels à long termes des réservoirs en J, des anastomoses latéro-terminales et termino-terminales ainsi que la confection de l'anastomose doit être laissée à l'appréciation du chirurgien.

5.4 Le rôle de l'iléostomie

5.4.1 Indication

La création d'une stomie de dérivation est recommandée pour les patients présentant une anastomose sous Douglassienne (71). Plusieurs études sont en faveur de la réalisation d'une iléostomie par rapport à une colostomie avec une diminution des complications péristomiales (invagination, hémorragie, infection prolapsus), un risque moindre de léser l'arcade bordante et un rétablissement de continuité à moindre risque (72).

Cette iléostomie permet de protéger l'anastomose et de diminuer la morbi-mortalité en cas de fistule anastomotique (73).

Il n'y a pas de recommandation sur le délai de fermeture de l'iléostomie, mais celle-ci est fermée en générale vers le 4^{ème} mois (74) ou après la chimiothérapie (75). Avant la fermeture un scanner opacifié avec lavement ou une rectoscopie est réalisée pour éliminer la présence d'une fistule (31).

5.4.2 Morbidité de l'iléostomie

L'iléostomie de dérivation n'est pas dénuée de complication médicale et 19 à 59% (76-81) d'entre elles se compliquent toutes causes confondues avec des taux de réadmission non planifiée plus élevé.

Le principal risque correspond à la déshydratation par hyperdébit stomial avec un risque d'insuffisance rénale et de troubles ioniques, en particulier des troubles potassiques. Le taux d'insuffisance rénale est de l'ordre de 20 à 29% (78, 81-83) dans les différentes séries et est augmenté à 37,7% des patients traité par chimiothérapie adjuvante avec un risque de ne pas recevoir les doses de chimiothérapie (83).

En raison de ces complications, le débat sur la réalisation de celle-ci est relancé avec l'étude GRECCAR 17 (essai randomisé de phase 3) (84) qui est en cours évaluant la réalisation systématique versus sélective d'une iléostomie après exérèse total du mésorectum dans le cancer du rectum et pourrait changer les indications de réalisation de cette iléostomie.

5.5 Chimiothérapie adjuvante

Le taux de récurrence métastatique après proctectomie reste de l'ordre de 32 à 38% pour les tumeurs T3-T4 (31, 85-88)). La chimiothérapie adjuvante pour le cancer du côlon est bien établie suivant le stade TNM mais lors de ces études, les cancers du moyen et bas rectum

étaient exclues. Ainsi peu d'études ont évalué la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du moyen et bas rectum et reposent principalement sur des accords d'experts (31).

Pour les cancers du haut rectum, l'indication à une chimiothérapie adjuvante est la même que pour un cancer du côlon (89).

Pour les cancers du moyen/bas rectum, l'indication de la chimiothérapie adjuvante dépend du stade tumoral sur la pièce de résection, d'une résection R1 et du type de traitement néoadjuvant.

Avant l'avènement d'un traitement néoadjuvant TNT suivant le protocole PRODIGE 23 (42), l'indication d'un traitement adjuvant reposait principalement sur l'atteinte ganglionnaire ou sur l'atteinte R1. Il n'y a aucun consensus dans la littérature et doit être discuté au cas par cas (31)

Lors de l'étude PRODIGE 23 (42), tous les patients recevant un protocole TNT étaient traités en post opératoire par chimiothérapie adjuvant par FOLFOX. Le TNCD recommande le traitement de ces patients pas de façon systématique comme lors de l'essai mais en fonction du stade TNM : les tumeurs ypT3-T4 ou ypN1-N2 ont une indication à un traitement par FOLFOX (31).

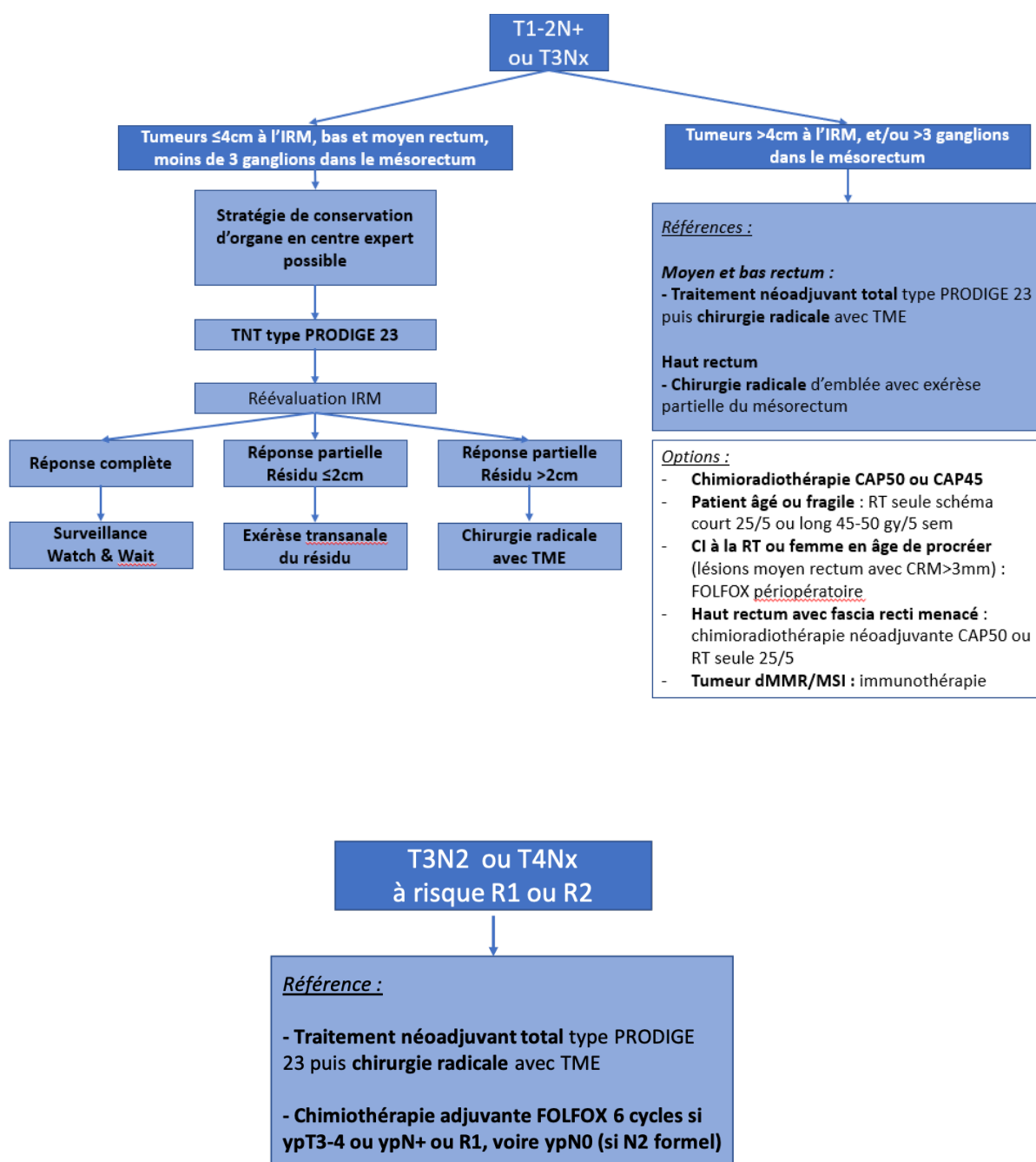
5.6 Stratégie de conservation d'organe

Après traitement néoadjuvant complet, le taux de réponse complète rapporté dans l'étude PRODIGE 23 est de l'ordre de 28%. La proctectomie avec exérèse totale du mésorectum s'accompagnant d'une morbi-mortalité (31), la stratégie de conservation watch and wait est en cours d'évaluation et consiste en une surveillance attentive après traitement néo adjuvant complet. La cohorte internationale watch and wait a montré que 25% des

patients en réponse complète après TNT récidiver localement dans les 3 ans (90), mettant en évidence l'importance d'un suivi rapproché chez ces patients.

En France, elle peut être proposée au patient dans des centres experts après réponse complète avec traitement néo adjuvant par TNT pour les tumeurs du moyen/bas rectum de moins de 4cm avec envahissement du mésorectum inférieur à 3 ganglions de moins de 8mm (31).

5.7 Arbre décisionnel pour les tumeurs T3-N4 et N+ (31)



IV- Bibliographie

- 1- Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courlot, Damien Schoëvaert, et Lucie Tosca. *Embryologie et histologie humaine*. Elsevier Masson, 2016.
- 2- William Larsen, Gary C Schoenwolf, Philip R Brauer, et Philippa Francis-West. *Embryologie humaine de Larsen*. De Boeck, 2017.
- 3- De Calan, L, B Gayet, P Bourlier, et T Perniceni. « Cancer du rectum : anatomie chirurgicale, préparation à l'intervention, installation du patient ». *EMC - Chirurgie* 1, n° 3 (juin 2004): 275-92. <https://doi.org/10.1016/j.emcchi.2004.03.002>.
- 4- Franck H. Netter. *Atlas Netter d'anatomie humaine*. Elsevier Masson., 2023.
- 5- Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, A. Mitchell, Fabrice Duparc, et Jacques Duparc. *Gray's anatomie*. 2020^e éd. Elsevier Masson, s. d.
- 6- Heald, R J, E M Husband, et R D H Ryall. « The Mesorectum in Rectal Cancer Surgery—the Clue to Pelvic Recurrence? » *British Journal of Surgery* 69, n° 10 (7 décembre 2005): 613-16. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800691019>.
- 7- Peschaud F, Benoist S, Julie C, Penna C, Nordlinger B « Le Mésorectum : entité anatomique difficilement évaluable par l'imagerie médicale » *Morphologie* 88 (Juillet 2004) [https://doi.org/10.1016/S1286-0115\(04\)98055-1](https://doi.org/10.1016/S1286-0115(04)98055-1)
- 8- Rectal cancer, Global cancer Observatory, *World Health Organization*, 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/9-Rectum-fact-sheet.pdf>
- 9- Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, et Freddie Bray. « Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012 ». *International Journal of Cancer* 136, n° 5 (1 mars 2015): E359-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- 10- Arnold, Melina, Mónica S Sierra, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, et Freddie Bray. « Global Patterns and Trends in Colorectal Cancer Incidence and Mortality ». *Gut* 66, n° 4 (avril 2017): 683-91. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>.
- 11- G. Launoy. « Épidémiologie du cancer colorectal ». *Gastro-entérologie*, 2018. [https://doi.org/10.1016/S1155-1968\(18\)68922-9](https://doi.org/10.1016/S1155-1968(18)68922-9).

- 12- Zaki, Timothy A., Amit G. Singal, Folasade P. May, et Caitlin C. Murphy. « Increasing Incidence Rates of Colorectal Cancer at Ages 50–54 Years ». *Gastroenterology* 162, n° 3 (mars 2022): 964-965.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.039>.
- 13- Binder-Foucard, F., N. Bossard, P. Delafosse, A. Belot, A.-S. Woronoff, et L. Remontet. « Cancer Incidence and Mortality in France over the 1980–2012 Period: Solid Tumors ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 62, n° 2 (avril 2014): 95-108. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.073>.
- 14- Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, *et al.* Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(12-13):188-204. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html
- 15- Marc Maynadié, Patrick Arveux, Anne-Marie Bouvier, Anne-Sophie Woronoff, Claude Tillier, Mélanie Cariou, Alice Billot-Grasset, Édouard Chatignoux, Sabine Tessier, François Clinard « Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 » 2019, Santé publique France
- 16- G. Manceau, M. Wagner, S. Doat, A. Bardier, J.-B. Bachet, O. Dubreuil, J.-P. Spano, et al. « Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi ». *Gastro-entérologie*, 2014. [https://doi.org/10.1016/S1155-1968\(14\)50951-0](https://doi.org/10.1016/S1155-1968(14)50951-0).
- 17- Harriss, D. J., G. Atkinson, K. George, N. Tim Cable, T. Reilly, N. Haboubi, M. Zwahlen, M. Egger, A. G. Renehan, et the C-CLEAR group. « Lifestyle Factors and Colorectal Cancer Risk (1): Systematic Review and Meta-Analysis of Associations with Body Mass Index ». *Colorectal Disease* 11, n° 6 (2009): 547-63. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01766.x>.
- 18- Yuhara, Hiroki, Craig Steinmaus, Stephanie E Cohen, Douglas A Corley, Yoshihiro Tei, et Patricia A Buffler. « Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? » *American Journal of Gastroenterology* 106, n° 11 (novembre 2011): 1911-21. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.301>.
- 19- Aliyu, Oluremi A., Mark R. Cullen, Matt J. Barnett, John R. Balmes, Brenda Cartmel, Carrie A. Redlich, Carl A. Brodtkin, et al. « Evidence for Excess Colorectal Cancer Incidence among Asbestos-Exposed Men in the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial ». *American Journal of Epidemiology* 162, n° 9 (1 novembre 2005): 868-78. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi285>.
- 20- Boulanger, Mathilde, Fabrice Morlais, Véronique Bouvier, Françoise Galateau-Salle, Lydia Guittet, Marie-France Marquignon, Christophe Paris, Claude Raffaelli, Guy Launoy, et Bénédicte Clin. « Digestive Cancers and Occupational Asbestos Exposure: Incidence Study in a Cohort of Asbestos Plant Workers ». *Occupational and*

Environmental Medicine 72, n° 11 (novembre 2015): 792-97.

<https://doi.org/10.1136/oemed-2015-102871>.

- 21- Keller, D. S., A. Windsor, R. Cohen, et M. Chand. « Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Review of the Evidence ». *Techniques in Coloproctology* 23, n° 1 (janvier 2019): 3-13. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-1926-2>.
- 22- Canavan, C., K. R. Abrams, et J. Mayberry. « Meta-Analysis: Colorectal and Small Bowel Cancer Risk in Patients with Crohn's Disease ». *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 23, n° 8 (avril 2006): 1097-1104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02854.x>.
- 23- Johansen, M. P., Wewer, M. D., Nordholm-Carstensen, A., & Burisch, J. Perianal Crohn's Disease and the Development of Colorectal and Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis*, 17, (2023), 361–368.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac143>
- 24- Half, Elizabeth, Dani Bercovich, et Paul Rozen. « Familial Adenomatous Polyposis ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 4, n° 1 (décembre 2009): 22.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22>.
- 25- Pommaret, Elise, Ariane Vienne, Jérémie H. Lefevre, Philippe Sogni, Christian Florent, Benoît Desaint, et Yann Parc. « Prevalence and Risk Factors for Adenomas in the Ileal Pouch and the Afferent Loop after Restorative Proctocolectomy for Patients with Familial Adenomatous Polyposis ». *Surgical Endoscopy* 27, n° 10 (octobre 2013): 3816-22.
<https://doi.org/10.1007/s00464-013-2980-x>.
- 26- Olschwang, S., et F. Eisinger. « Prédisposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN ». *EMC - Hépatogastroentérologie* 2, n° 3 (juillet 2005): 214-22.
<https://doi.org/10.1016/j.emchg.2005.03.002>.
- 27- Blanchard S, Bongiovanni J-P, Boudiaf M, Buisson A, Bunge L, Flourié B, Korsia-Meffre S, Le Breton J, Lucidarme O, Maggiori L, Saurin J-C, Tiret E « Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé », HAS, 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir76/reco248_rapport_elaboration_cancer_colorectal.pdf
- 28- Launoy, Guy. « Impact de l'intégration du test immunologique dans le programme de dépistage du cancer colorectal en France ». *Bulletin du Cancer* 106, n° 7-8 (juillet 2019): 703-6. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.01.011>.

- 29- Abdelli N. « Le cancer colorectal, du dépistage au diagnostic ». *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 140, n° 1 (janvier 2023): i.
[https://doi.org/10.1016/S1879-7296\(23\)00002-9](https://doi.org/10.1016/S1879-7296(23)00002-9).
- 30- Gaujoux, S., F. Bretagnol, et Y. Panis. « Mener un examen clinique chez un patient ayant un cancer du rectum ». *Côlon & Rectum* 4, n° 2 (mai 2010): 122-23.
<https://doi.org/10.1007/s11725-010-0217-x>.
- 31- Cotte E, Artru P, Bachet JB, Bibeau F, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Huguet F, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Mirabel X, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V. « « Cancer du rectum ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive », septembre 2023.
https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-05-cancer-rectum_2023-09-05.pdf.
- 32- Fernandes, Maria Clara, Marc J. Gollub, et Gina Brown. « The Importance of MRI for Rectal Cancer Evaluation ». *Surgical Oncology* 43 (août 2022): 101739.
<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101739>.
- 33- Fernandes, Maria Clara, Marc J. Gollub, et Gina Brown. « The Importance of MRI for Rectal Cancer Evaluation ». *Surgical Oncology* 43 (août 2022): 101739.
<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101739>.
- 34- Patel, Uday B., Fiona Taylor, Lennart Blomqvist, Christopher George, Hywel Evans, Paris Tekkis, Philip Quirke, et al. « Magnetic Resonance Imaging–Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience ». *Journal of Clinical Oncology* 29, n° 28 (1 octobre 2011): 3753-60.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9068>.
- 35- Hermanek, Paul, Susanne Merkel, Rainer Fietkau, Claus Rödel, et Werner Hohenberger. « Regional Lymph Node Metastasis and Locoregional Recurrence of Rectal Carcinoma in the Era of TNM Surgery. Implications for Treatment Decisions ». *International Journal of Colorectal Disease* 25, n° 3 (mars 2010): 359-68. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0864-2>.
- 36- Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes, et D. Arnold. « Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up ». *Annals of Oncology* 28 (juillet 2017): iv22-40.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>.
- 37- Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes, et D. Arnold. « Corrections to “Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up” ». *Annals of Oncology* 29 (octobre 2018): iv263.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161>.

- 38- Weimann, Arved, Marco Braga, Franco Carli, Takashi Higashiguchi, Martin Hübner, Stanislaw Klek, Alessandro Laviano, et al. « ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Surgery ». *Clinical Nutrition* 40, n° 7 (juillet 2021): 4745-61.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>.
- 39- Pitard, Alexandre. « Haute Autorité de santé, Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte », 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf
- 40- Muscaritoli, Maurizio, Jann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, et al. « ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Cancer ». *Clinical Nutrition* 40, n° 5 (mai 2021): 2898-2913.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>.
- 41- Loncar, Y., T. Lefevre, L. Naftoux, L. Genser, G. Manceau, L. Lemoine, J.C. Vaillant, et D. Eyraud. « Nutrition préopératoire des patients sévèrement dénutris en chirurgie digestive : étude rétrospective ». *Journal de Chirurgie Viscérale* 157, n° 2 (avril 2020): 110-20. <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2019.03.070>.
- 42- Conroy, Thierry, Jean-François Bosset, Pierre-Luc Etienne, Emmanuel Rio, Éric François, Nathalie Mesgouez-Nebout, Véronique Vendrely, et al. « Neoadjuvant Chemotherapy with FOLFIRINOX and Preoperative Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial ». *The Lancet Oncology* 22, n° 5 (mai 2021): 702-15.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6).
- 43- Bujko, K., L. Wyrwicz, A. Rutkowski, M. Malinowska, L. Pietrzak, J. Kryński, W. Michalski, et al. « Long-Course Oxaliplatin-Based Preoperative Chemoradiation versus 5 × 5 Gy and Consolidation Chemotherapy for CT4 or Fixed CT3 Rectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study ». *Annals of Oncology* 27, n° 5 (mai 2016): 834-42.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062>.
- 44- Fernández-Martos, Carlos, Carles Pericay, Ferran Losa, Rocio García-Carbonero, Laura Layos, Nuria Rodríguez-Salas, Marta Martín-Richard, et al. « Effect of Aflibercept Plus Modified FOLFOX6 Induction Chemotherapy Before Standard Chemoradiotherapy and Surgery in Patients With High-Risk Rectal Adenocarcinoma: The GEMCAD 1402 Randomized Clinical Trial ». *JAMA Oncology* 5, n° 11 (1 novembre 2019): 1566.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2294>.
- 45- Maréchal, R., B. Vos, M. Polus, T. Delaunoit, M. Peeters, P. Demetter, A. Hendlisz, et al. « Short Course Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy and Surgery in Locally Advanced Rectal Cancer: A Randomized Multicentric Phase II Study ». *Annals of Oncology* 23, n° 6 (juin 2012): 1525-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr473>.

- 46- The French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR), Jérémie H Lefevre, Alexandra Rousseau, Magali Svrcek, Yann Parc, Tabassome Simon, et Emmanuel Tiret. « A Multicentric Randomized Controlled Trial on the Impact of Lengthening the Interval between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathological Response in Rectal Cancer (GRECCAR-6 Trial): Rationale and Design ». *BMC Cancer* 13, n° 1 (décembre 2013): 417. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-417>.
- 47- Ceelen, Wim P, Yves Van Nieuwenhove, et Kjell Fierens. « Preoperative Chemoradiation versus Radiation Alone for Stage II and III Resectable Rectal Cancer ». In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, édité par The Cochrane Collaboration, CD006041.pub2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006041.pub2>.
- 48- Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes, et D. Arnold. « Corrections to “Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up” ». *Annals of Oncology* 29 (octobre 2018): iv263. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161>.
- 49- Erlandsson, Johan, Torbjörn Holm, David Pettersson, Åke Berglund, Björn Cedermark, Calin Radu, Hemming Johansson, et al. « Optimal Fractionation of Preoperative Radiotherapy and Timing to Surgery for Rectal Cancer (Stockholm III): A Multicentre, Randomised, Non-Blinded, Phase 3, Non-Inferiority Trial ». *The Lancet Oncology* 18, n° 3 (mars 2017): 336-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4).
- 50- Ngan, Samuel Y., Bryan Burmeister, Richard J. Fisher, Michael Solomon, David Goldstein, David Joseph, Stephen P. Ackland, et al. « Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04 ». *Journal of Clinical Oncology* 30, n° 31 (1 novembre 2012): 3827-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597>.
- 51- François, Eric, Berardino De Bari, Philippe Ronchin, Elodie Nouhaud, Isabelle Martel-Lafay, Pascal Artru, Pierre Clavere, et al. « Comparison of Short Course Radiotherapy with Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancers in the Elderly: A Multicentre, Randomised, Non-Blinded, Phase 3 Trial ». *European Journal of Cancer* 180 (février 2023): 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.020>.
- 52- Pimentel-Nunes, Pedro, Diogo Libânio, Barbara A. J. Bastiaansen, Pradeep Bhandari, Raf Bisschops, Michael J. Bourke, Gianluca Esposito, et al. « Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Gastrointestinal Lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022 ». *Endoscopy* 54, n° 06 (juin 2022): 591-622. <https://doi.org/10.1055/a-1811-7025>.

- 53- Calan, L de, B Gayet, P Bourlier, et T Perniceni. « Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et par laparoscopie », s. d. *EMC Technique chirurgicale – Appareil digestif*, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.emcchi.2004.03.001>
- 54- Yang, Yafan, Guiying Wang, Jingli He, Jianfeng Zhang, Jinchuan Xi, et Feifei Wang. « High Tie versus Low Tie of the Inferior Mesenteric Artery in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis ». *International Journal of Surgery* 52 (avril 2018): 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2017.12.030>.
- 55- Nayer, M., O. Iskander, N. Tabchouri, A. Artus, N. Michot, P. Bourlier, A. Kraemer, E. Salame, et M. Ouaisi. « Impact de la conservation de l'artère supérieure colique gauche dans le traitement chirurgical du cancer du rectum ? » *Journal de Chirurgie Viscérale* 156 (mai 2019): e12. <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2019.03.035>.
- 56- Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001 Sep;44(9):1274-80. <https://doi.org/10.1007/BF02234784>
- 57- Peacock, Oliver, et George J. Chang. « The Landmark Series: Management of Lateral Lymph Nodes in Locally Advanced Rectal Cancer ». *Annals of Surgical Oncology* 27, n° 8 (août 2020): 2723-31. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08639-8>.
- 58- Bonjer, H. Jaap, Charlotte L. Deijen, Gabor A. Abis, Miguel A. Cuesta, Martijn H.G.M. Van Der Pas, Elly S.M. De Lange-de Klerk, Antonio M. Lacy, et al. « A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer ». *New England Journal of Medicine* 372, n° 14 (2 avril 2015): 1324-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414882>.
- 59- Lujan, J, G Valero, Q Hernandez, A Sanchez, M D Frutos, et P Parrilla. « Randomized Clinical Trial Comparing Laparoscopic and Open Surgery in Patients with Rectal Cancer ». *British Journal of Surgery* 96, n° 9 (11 août 2009): 982-89. <https://doi.org/10.1002/bjs.6662>.
- 60- Stevenson, Andrew R. L., Michael J. Solomon, John W. Lumley, Peter Hewett, Andrew D. Clouston, Val J. Gebiski, Lucy Davies, Kate Wilson, Wendy Hague, et John Simes. « Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 314, n° 13 (6 octobre 2015): 1356. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12009>.
- 61- Jayne, David, Alessio Pigazzi, Helen Marshall, Julie Croft, Neil Corrigan, Joanne Copeland, Phil Quirke, et al. « Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 318, n° 16 (24 octobre 2017): 1569. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7219>.

- 62- Saklani, Avanish P., Dae Ro Lim, Hyuk Hur, Byung Soh Min, Seung Hyuk Baik, Kang Young Lee, et Nam Kyu Kim. « Robotic versus Laparoscopic Surgery for Mid–Low Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: Comparison of Oncologic Outcomes ». *International Journal of Colorectal Disease* 28, n° 12 (décembre 2013): 1689-98. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1756-z>.
- 63- Qingyang Feng, Weitang Yuan, Taiyuan Li, Bo Tang, Baoqing Jia, Yanbing Zhou, Wei Zhang, Ren Zhao, Cheng Zhang, Longwei Cheng, Xiaoqiao Zhang, Fei Liang, Guodong He , Ye Wei , Jianmin Xu ; REAL Study Group. « Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial - The Lancet Gastroenterology & Hepatology ». [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00248-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00248-5)
- 64- Yao, Qing, Qian-Nan Sun, Jun Ren, Liu-Hua Wang, et Dao-Rong Wang. « Comparison of Robotic-assisted versus Conventional Laparoscopic Surgery for Mid–Low Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 14 août 2023. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05228-6>.
- 65- Valverde, A. « Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et laparoscopie ». *Techniques chirurgicales - Appareil digestif* 36, n° 2 (2019): 1-29. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0424\(18\)71952-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0424(18)71952-3).
- 66- Rullier, Eric M.D.1,2; Denost, Quentin M.D.1,2; Vendrely, Véronique M.D.2,3; Rullier, Anne M.D., Ph.D.2,4; Laurent, Christophe M.D., Ph.D.1,2. Low Rectal Cancer: Classification and Standardization of Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum* 56(5):p 560-567, May 2013. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c>
- 67- Doeksen, A., R. Bakx, A. Vincent, W. F. Van Tets, M. A. G. Sprangers, M. F. Gerhards, W. A. Bemelman, et J. J. B. Van Lanschot. « J-Pouch vs Side-to-End Coloanal Anastomosis after Preoperative Radiotherapy and Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Multicentre Randomized Trial: J-Pouch vs Side-to-End Coloanal Anastomosis ». *Colorectal Disease* 14, n° 6 (juin 2012): 705-13. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02725.x>.
- 68- Tsang, W W C, C C Chung, et M K W Li. « Prospective Evaluation of Laparoscopic Total Mesorectal Excision with Colonic J -Pouch Reconstruction for Mid and Low Rectal Cancers ». *British Journal of Surgery* 90, n° 7 (3 juillet 2003): 867-71. <https://doi.org/10.1002/bjs.4105>.
- 69- Karin Ribi, Walter R. Marti, Jürg Bernhard, Felix Grieder, Michael Graf, Beat Gloor, et al. « Quality of Life After Total Mesorectal Excision and Rectal Replacement: Comparing Side-to-End, Colon J-Pouch and Straight Colorectal Reconstruction in a Randomized,

- Phase III Trial (SAKK 40/04) ». *Annals of Surgical Oncology* 26, n° 11 (octobre 2019): 3568-76. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07525-2>.
- 70- Wang, Zheng. « Colonic J-Pouch versus Side-to-End Anastomosis for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *BMC Surgery* 21, n° 1 (décembre 2021): 331. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01313-0>.
- 71- Faucheron JL, Rullier E. *Cancer du rectum*. Rapport du 111^{ème} congrès français de chirurgie. Monographies de l'association française de chirurgie. 2009 ; Edition Arnette
- 72- Rondelli, F., P. Reboldi, A. Rulli, F. Barberini, A. Guerrisi, L. Izzo, A. Bolognese, et al. « Loop Ileostomy versus Loop Colostomy for Fecal Diversion after Colorectal or Coloanal Anastomosis: A Meta-Analysis ». *International Journal of Colorectal Disease* 24, n° 5 (mai 2009): 479-88. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0662-x>.
- 73- Matthiessen, Peter, Olof Hallböök, Jörgen Rutegård, Göran Simert, et Rune Sjødahl. « Defunctioning Stoma Reduces Symptomatic Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer: A Randomized Multicenter Trial ». *Annals of Surgery* 246, n° 2 (août 2007): 207-14. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180603024>.
- 74- Rubinkiewicz, M., Witowski, J., Wysocki, M., Pisarska, M., Kłęk, S., Budzyński, A., & Pędziwiatr, M. Investigating Risk Factors for Complications after Ileostomy Reversal in Low Anterior Rectal Resection Patients: An Observational Study. *Journal of clinical medicine* (2019), 1567. <https://doi.org/10.3390/jcm8101567>
- 75- Massucco, Paolo, Andrea Fontana, Michela Mineccia, Serena Perotti, Giovannino Ciccone, Claudia Galassi, Maria Carmela Giuffrida, et al. « Prospective, Randomised, Multicentre, Open-Label Trial, Designed to Evaluate the Best Timing of Closure of the Temporary Ileostomy (Early versus Late) in Patients Who Underwent Rectal Cancer Resection and with Indication for Adjuvant Chemotherapy: The STOMAD (STOMa Closure before or after ADjuvant Therapy) Randomised Controlled Trial ». *BMJ Open* 11, n° 2 (février 2021): e044692. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044692>.
- 76- Giannakopoulos, G. F., A. A. F. A. Veenhof, D. L. Van Der Peet, C. Sietses, W. J. H. J. Meijerink, et M. A. Cuesta. « Morbidity and Complications of Protective Loop Ileostomy ». *Colorectal Disease* 11, n° 6 (juillet 2009): 609-12. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01690.x>.
- 77- Fish, Daniel R., Carol A. Mancuso, Julio E. Garcia-Aguilar, Sang W. Lee, Garrett M. Nash, Toyooki Sonoda, Mary E. Charlson, et Larissa K. Temple. « Readmission After Ileostomy Creation: Retrospective Review of a Common and Significant Event ». *Annals of Surgery* 265, n° 2 (février 2017): 379-87. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001683>.

- 78-Feinberg, S. M., McLeod, R. S., & Cohen, Z. Complications of loop ileostomy. *American journal of surgery*, 153 (1987), 102–107. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90209-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90209-1)
- 79-Nakamura, Takatoshi, Takeo Sato, Masanori Naito, Takahiro Yamanashi, Hirohisa Miura, Atsuko Tsutsui, et Masahiko Watanabe. « Risk Factors for Complications after Diverting Ileostomy Closure in Patients Who Have Undergone Rectal Cancer Surgery ». *Surgery Today* 47, n° 10 (octobre 2017): 1238-42. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1510-1>.
- 80- Gessler, Bodil, Eva Haglind, et Eva Angenete. « A Temporary Loop Ileostomy Affects Renal Function ». *International Journal of Colorectal Disease* 29, n° 9 (septembre 2014): 1131-35. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1949-0>.
- 81- Gessler, Bodil, Eva Haglind, et Eva Angenete. « Loop Ileostomies in Colorectal Cancer Patients—Morbidity and Risk Factors for Nonreversal ». *Journal of Surgical Research* 178, n° 2 (décembre 2012): 708-14. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.08.018>.
- 82- Shabbir, J., et D. C. Britton. « Stoma Complications: A Literature Overview: Stoma Complications ». *Colorectal Disease* 12, n° 10 (octobre 2010): 958-64. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02006.x>.
- 83- Åkesson, Oscar, Ingvar Syk, Gudrun Lindmark, et Pamela Buchwald. « Morbidity Related to Defunctioning Loop Ileostomy in Low Anterior Resection ». *International Journal of Colorectal Disease* 27, n° 12 (décembre 2012): 1619-23. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1490-y>.
- 84- Denost, Quentin, Dienabou Sylla, Christina Fleming, Helene Maillou-Martinaud, Nathalie Preaubert-Hayes, Antoine Benard, et the GRECCAR group. « A Phase III Randomized Trial Evaluating the Quality of Life Impact of a Tailored versus Systematic Use of Defunctioning Ileostomy Following Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer—GRECCAR 17 Trial Protocol ». *Colorectal Disease* 25, n° 3 (mars 2023): 443-52. <https://doi.org/10.1111/codi.16428>.
- 85- Bosset, Jean-François, Gilles Calais, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Suzana Stojanovic-Rundic, René-Jean Bensadoun, Etienne Bardet, et al. « Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy after Preoperative Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Long-Term Results of the EORTC 22921 Randomised Study ». *The Lancet Oncology* 15, n° 2 (février 2014): 184-90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70599-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70599-0).
- 86- Bosset, J. F., Collette, L., Calais, G., Mineur, L., Maingon, P., Radosevic-Jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A., Ollier, J. C., & EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *The New England journal of medicine*, 355(11), (2006) 1114–1123. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060829>

- 87- Kapiteijn, E., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Putter, H., Steup, W. H., Wiggers, T., Rutten, H. J., Pahlman, L., Glimelius, B., van Krieken, J. H., Leer, J. W., van de Velde, C. J., & Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *The New England journal of medicine*, 345(9) (2001), 638–646. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010580>
- 88- Sebag-Montefiore, David, Richard J Stephens, Robert Steele, John Monson, Robert Grieve, Subhash Khanna, Phil Quirke, et al. « Preoperative Radiotherapy versus Selective Postoperative Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): A Multicentre, Randomised Trial ». *The Lancet* 373, n° 9666 (mars 2009): 811-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60484-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60484-0).
- 89- André, Thierry, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, et al. « Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial ». *Journal of Clinical Oncology* 27, n° 19 (1 juillet 2009): 3109-16. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771>.
- 90- Fernandez, Laura M. M.D.1; São Julião, Guilherme P. M.D.2,3,4; Renehan, Andrew G. M.D., Ph.D.5,6; Beets, Geerard L. M.D., Ph.D.7,8; Papoila, Ana L. Ph.D.9; Vailati, Bruna B. M.D.2,3,4; Bahadoer, Renu R. M.D.10; Kranenbarg, Elma Meershoek-Klein M.Sc.10; Roodvoets, Annet G. H. M.D.10; Figueiredo, Nuno L. M.D., Ph.D.1,10; Van De Velde, Cornelis J. H. M.D., Ph.D.7,10; Habr-Gama, Angelita M.D., Ph.D.2,4,12; Perez, Rodrigo O. M.D., Ph.D.2,3,4,13; On behalf of the International Watch & Wait Database (IWWD) Consortium. The Risk of Distant Metastases in Patients With Clinical Complete Response Managed by Watch and Wait After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: The Influence of Local Regrowth in the International Watch and Wait Database. *Diseases of the Colon & Rectum* 66(1):p 41-49, January 2023. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002494>

PARTIE II : ORIGINAL ARTICLE

Clinical and oncological impact of a protective ileostomy in patients undergoing adjuvant chemotherapy for rectal cancer A monocentric retrospective study

Alizée Zadoroznyj MD¹, Elias Karam, MD¹, Nicolas Michot, MD¹, Julien Thiery, MD¹, Thierry Lecomte, MD, PhD², Driffa Moussata, MD, PhD², Sophie Chapet, MD, Gilles Calais, MD, PhD, Urs Pabst-Giger, MD³, Ephrem Salame, MD¹, Mehdi Ouaissi, MD, PhD¹

- ¹ Department of Digestive, Oncological, Endocrine, Hepatobiliary and Liver transplant, Trousseau Hospital, University Hospital of Tours, France
- ² Department of Gastroenterology, University Hospital of Tours, France
- ³ Fliedner Fachhochschule, University of Applied Sciences, Düsseldorf, Germany

Correspondence to:

Prof. Mehdi Ouaissi, MD, PhD

Department of Digestive, Oncological, Endocrine, Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, and Liver Transplantation.

Colorectal Surgery Unit

Trousseau Hospital, Avenue de la République, F37044 Tours, France

Tel +33 (0)218370575

Fax +33 (0)247474641

Email: m.ouaissi@chu-tours.fr

KEY WORDS

Rectal cancer, protective ileostomy, adjuvant chemotherapy, ileostomy closure, renal failure, chemotherapy dose adjustment

ABBREVIATIONS

AC	adjuvant chemotherapy
AI	anastomotic insufficiency
CRP	c-reactive protein
CT	computed tomography
EUS	endoscopic (rectal) ultrasound
5-FU	5-fluoracil
IMA	inferior mesenteric artery
IMV	inferior mesenteric vein
LAR	low anterior rectal resection
MRI	magnetic resonance imaging
PCT	procalcitonin
PI	protective ileostomy
RCTx	radio-chemo therapy
RT	radio therapy
SCTx	systemic chemotherapy
OS	overall survival
Ox	oxaliplatin
WAC	without adjuvant chemotherapy

DISCLOSURE

All authors have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

MINI ABSTRACT

Introduction : During low anterior rectal resection for rectal cancer, a protective ileostomy is routinely created to reduce the severity of complications related to anastomotic insufficiency. The aim of this study is to investigate the effects of an ileostomy during adjuvant chemotherapy, possible adjustments to adjuvant chemotherapy due to complications from ileostomy.

Method : Between 2005 and 2022, patients operated on for non-metastatic rectal cancer with an ileostomy were collected retrospectively. Patients treated with adjuvant chemotherapy (AC) were compared with those not receiving adjuvant chemotherapy (WAC). A subgroup analysis was also performed between patients who had an earlier closure of their ileostomy before 10 weeks and those who had an ileostomy in place for the duration of chemotherapy.

Results : 242 patients were included, with 178 patients (73.6%) in the no-chemotherapy group and 64 patients (26.4%) in the chemotherapy group. History, tumor location, neoadjuvant treatment and postoperative follow-up were similar in both groups. The AC group had a greater risk of renal failure (37.5% vs. 14.6%, p 0.0002), ionic disorders (45.3% vs. 26.9% p 0.008), malnutrition (23.4% vs. 5.6%, p 0.0002) and rehospitalization (35.9% vs. 18.5% p 0.007) than the WAC group. The AC group also showed a significant dose adjustment of Oxaliplatin chemotherapy in 40.6% of patients, this dose adjustment being higher in patients with an ileostomy in place during chemotherapy than in patients with early closure (47.1 vs. 9.1%, p 0.021).

Conclusion : Renal failure is a recurrent event in patients with ileostomies, particularly those receiving FOLFOX chemotherapy. The presence of an ileostomy during chemotherapy predisposes to increased episodes of renal failure, and requires major adaptation of chemotherapy doses, particularly those of Oxaliplatin.

I- Introduction

Low anterior rectal resection (LAR) is the procedure of choice for low and mid rectal cancer. During LAR, a protective ileostomy (PI) is routinely created to reduce the severity of postoperative complications related to anastomotic insufficiency (AI), since postoperative occurs with a frequency of 7 - 24% of patients (1-4). Nevertheless, a PI itself can also cause complications such as severe dehydration, prerenal insufficiency, peristomal skin irritation, parastomal herniation (including incarceration), stoma bleeding, peristomal infection, and AI after PI reversal (5).

Most current multimodality therapeutic approaches for low and mid rectal cancer include adjuvant systemic chemotherapy (AC) (6) . It is clear that the earliest possible closure of a PI should be sought for patients. However, there are limited data on the optimal timing of PI closure, and therefore also therapy guidelines include no recommendations (7).

In patients undergoing AC, the PI is usually reversed at the end of chemotherapy (7). During AC itself, the presence of PI may also have a negative impact on the tolerability of chemotherapy which may lead to dose reduction or premature termination of AC (8). However, the latter is questioned by some authors (9).

The aim of this retrospective study is to investigate the postoperative effects of PI during AC, possible adjustments to AC due to complications from PI and to determine the best time for PI reversal

II- Materiels and methods

This study was conducted according to the ethical standards of the Committee on Human Experimentation of our institution and reported according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.

1) Study population

Between January 2005 and August 2022, a total of 254 patients underwent LAR + PI for rectal cancer surgery at the University Hospital of Tours, France. Preoperative examinations included a clinical examination with digital pelvic examination, a complete colonoscopy with biopsies, thoracoabdominal computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis, and rectal endoscopic ultrasound (EUS). T-stage evaluation based on preoperative MRI and EUS. These paraclinical examinations confirmed the location of rectal cancer (low: 0 to 5 cm from the anal verge; intermediate: 5 to 10 cm and high: 10 to 15 cm) and helped to assess lymph node involvement.

Exclusion criteria were patients who underwent additional organ resections for synchronous metastatic disease, patients who underwent emergency surgery, and patients with no PI. All data were retrospectively recorded in our hospital database. For each patient the demographic parameters, primary tumor characteristics, neoadjuvant treatment, pathology, perioperative morbidity intraoperative and pathologic variables, and short- and long-term oncologic outcomes were recorded.

2) Neoadjuvant treatment

Neoadjuvant treatment (10-12) was administered to patients with mid/low rectal tumors and/or T3/4 rectal tumors and/or lymph node involvement and consisted of long course treatment of radio-chemotherapy (RCTx), short course radiotherapy (RT) treatment or induction SCTx associated with long course RCTx (13). Long course RCTx was administered to 158 patients and consisted of an external pelvic RT of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks associated with 5-Fluoracil or Capecitabine (XELODA®). Surgery was scheduled seven to ten weeks after the end of neoadjuvant treatment. Short course RT was chosen for 26 patients and consisted of an external pelvic RT of 25 Gy in 5 fractions over one week followed by curative surgery one

week later. Systemic chemotherapy associated with long course RCTx was administered to 10 patients. Evaluation of pretreatment T and N staging was evaluated by pelvic MRI and thoracoabdominal CT according to RECIST (1.1 version criteria) (14) Forty-nine patients with of upper rectal cancer underwent up-front surgery without any neoadjuvant treatment.

3) Surgical approach

Rectal cancer surgery was performed as previously described in detail (15). All patients received mechanical preoperative bowel preparation. Laparoscopic tumor resection, the medial to lateral approach, was our preferred technique. Patients suffering from T4 tumors underwent primary open surgery. The inferior mesenteric artery (IMA) was ligated and transected in a manner that the left colic artery, whenever possible, was preserved. The inferior mesenteric vein (IMV) was transected at the inferior pancreatic boarder. The extent of mobilization of the splenic flexure was left to the surgeon's discretion. The rectum was transected using the double staple technique. The proximal colon was transected approximately 10 cm above the upper border of the tumor.

The resected specimen was removed from the abdominal cavity through a small abdominal incision (Pfannenstiel) with a wound edge protector. Depending on the tumor level, mechanical colorectal or manual colonic anastomosis was performed. Some patients with very low rectal cancer underwent complete or partial intersphincteric resection. Postoperatively, a closed suction drain was placed in the pelvis for 48 to 72 hours. A protective ileostomy was routinely created for patients with middle and lower rectal tumors.

4) Short-term outcomes

Anastomotic leakage was defined according to the International Study Group of Rectal Cancer (16). In the postoperative period, anastomotic leakage was suspected based on clinical (sepsis,

fever, peritonitis, pain, purulent discharge, pus, gas or feces leakage from the pelvic drain) or biological (elevated CRP or PCT) parameters and an immediate CT scan was performed (17). Depending on the symptoms of the anastomotic leak, antibiotic treatment, radiological percutaneous or transanal drainage, or even redo surgery was performed. The postoperative complication rate was recorded according to the Dindo-Clavien classification (18). The length of hospital stay was defined from the day of surgery including the day of discharge. Stays in the context of inpatient care were also recorded.

5) Pathological assessment

Primary tumors were analyzed using a standardized protocol. Samples were staged using the American Joint Committee of Cancer (AJCC) 8th edition classification (19). Circumferential and distal margins were defined as positive (R1) if they were ≤ 1 mm/1 cm for the circumferential and the distal margin, and negative (R0) if they were > 1 mm/1 cm, respectively. Complete or partial mesorectal, degree of differentiation, presence of vascular, lymphatic embolism and perinervous invasion were reported in the pathology report

6) Adjuvant chemotherapy (AC)

The decision to perform AC was based primarily on the histologic type of tumor and/or surgical margins (20-21). In our center, FOLFOX chemotherapy is preferred. Chemotherapy doses were collected for all patients who underwent AC and analyzed relative to theoretical doses. The total cumulative dose delivered was compared to the theoretical planned dose of $\geq 70\%$ (22). In our study, poor chemotherapy tolerance is defined by adverse effects $\geq$ grade 3. (23)

7) **Long-term outcomes**

After hospital discharge, all patients underwent regular clinical and laboratory examinations. Blood tests (a full red and with blood count including creatinine and electrolytes) were routinely performed 3 and 6 months postoperatively. If the ileostomy was closed before the third postoperative month, the clinical examination and blood tests were done immediately before scheduled surgery. Renal failure was defined according to the Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification (24). Additionally, patients were routinely screened for any unintentional body weight loss. A weight loss > 10% in 6 months compared to the pre-illness body weight was defined as severe malnutrition. (25)

Prior to PI closure, a CT scan with water-soluble contrast enema was performed. The time from primary rectal cancer surgery and ileostomy closure was documented. In case of any delay for PI closure, the reason for such a delay was also recorded. IP closure before 10 weeks postoperatively is reported as early closure (26). Once the treatment was completed, structured follow-up was performed every 3 months for the first 2 postoperative years, every 6 months up to 5 years postoperatively, and every year thereafter for a total of 10 years postoperatively, as recommended by the French National Agency for Health (HAS). Patients were monitored for disease recurrence. These follow up data were obtained from medical records, family doctors, oncologists and patients' consultation.

However, in the group AC, chemotherapy doses were analyzed, and a subgroup analysis was performed between patients with ileostomy closure is realized after the chemotherapy (53 patients) and patients with early ileostomy closure is realized (11 patients). Patients with early ileostomy closure received one course of chemotherapy, but recovery was not achieved due to fitting difficulties.

8) Statistical analysis

Patients who underwent adjuvant chemotherapy (AC) were compared to patients without adjuvant chemotherapy (WAC). Qualitative variables were compared using the Chi2 test with Bonferroni correction where necessary and Fisher's test. Quantitative variables are presented at median and interquartile range and compared using the Student or Wilcoxon test. The Kaplan-Meier method was used to estimate disease-free survival and overall survival which were compared using the log rank test. A p-value < 0.05 is considered as significant.

III- Results

1) Demographic and preoperative characteristics

During our study period, 242 patients underwent surgery for non-metastatic rectal cancer with PI. Of these patients, 64 patients (26.4%) received adjuvant chemotherapy (AC) and 178 patients (73.6%) underwent primary surgery without neoadjuvant chemotherapy (WAC). The median age of our patients was 66 years (range: 59-74), with a male/female ratio of 2.5/1. Patients had low (22.7%) or middle (63.2%) rectal cancer. A total of 193 patients (79.8%) received neoadjuvant therapy, 153 patients (81.3%) received long course RT, 26 patients (13.5%) received short course RT and 10 patients (5.2%) received FOLFIRINOX in combination with long course RT. There were no significant differences between our two groups in terms of patient characteristics, medical history, stage of disease or neoadjuvant treatment. The only significant difference was a more advanced tumour stage in patients who received neoadjuvant treatment ($p = 0.019$). Demographic and perioperative details are summarised in Table 1.

2) Surgical details

A total of 222 patients (91.7%) underwent minimally invasive surgery with no significant difference between group AC and WAC. The conversion rate was higher in the AC group (34.4% vs. 20.9%; $p = 0.022$). There was no difference in the rate of complete TME (78.5%), type of anastomosis (manual (19%) versus mechanical (81%), latero-terminal (51.2%) or termino-terminal (48.8%)). The number of colo-anal anastomosis was also similar between the AC and WAC group (20.3% vs. 18.6%; $p = 0.9$). Surgical details are summarized in Table 2.

3) Short-term early postoperative outcomes

Short-term early postoperative outcomes are summarized in Table 3. The overall morbidity in the entire study population was 44% with no significant difference between the two groups. While 32.5% of patients suffered from a Clavien-Dindo grade I-II complication another 15.5% had a Clavien-Dindo grade III-IV complication with no difference between the two study groups. Anastomotic leakage occurred in 17.1% of patients (AC group: 14.1% vs. WAC: 18.0%; $p = 0.6$). Anastomotic insufficiency was managed non-surgically in 59.5% of patients. Redo surgery was performed in 35.7% of patients with no significant difference between group AC vs. WAC. In the two study groups no significant differences were observed for the number of patients that required postoperative intensive care unit stay (11.1%) and the length of hospital stay with a median of 10 (range : 7-17,25) in the AC and 12 (range : 7-16) in the WAC group AC.

4) Pathology results

Rectal tumours were predominantly stage T3 (44.2%) and lymph node metastases were observed in 26% of patients. In the AC group, there was significantly more R1 resection (18.7%

vs. 1.1% $p < 0.0001$), more lymph node involvement (85.9% vs. 4.5%; $p < 0.0001$) and higher tumour stage with 64.1% vs. 37.1% stage T3 and 7.8% vs. 0.6% stage T4 ($p < 0.0001$). Patients receiving adjuvant chemotherapy also had more perineural invasion (34.4% vs. 11.8%; $p = 0.0001$) and more vascular emboli (42.2% vs. 14.6%; $p < 0.0001$). The median number of nodes analysed was 20 (range : 14 - 29) and did not differ significantly between the two groups. Details about pathological findings are presented in Table 4.

5) Late operative et survival outcomes

A total of 64 patients (26.4 %) underwent AC. These patients had significantly higher rates of rehospitalization (35.9% vs 18.5%; $p = 0.007$), episodes of renal failure (37.5% vs 14.6%; $p = 0.0002$), electrolyte imbalances (45.3% vs 26.9%; $p = 0.008$) and malnutrition (23,4.9% vs 5,6%; $p 0.0002$). Time to PI closure was significantly longer in the AC group (29 weeks vs 13 weeks; $p = 0.006$). A total of 46 patients (19%) underwent early PI closure (< 10 weeks), with no difference between the AC vs WAC group and no difference in the absolute number of closed PI (90.1%). Overall survival (OS) and disease-free survival were higher in the WAC group ($p < 0.0001$). The data are summarized in Table 5 and Figure 1.

6) Adjuvant chemotherapy (AC) (Table 6-7 and Figure 2)

Details about the subgroup analysis regarding chemotherapy dose adjustment is shown in Table 6. While all of our patients received their first AC with FOLFOX, 70.4% of them required chemotherapy dose adjustment during the course. For oxaliplatin (Ox), the total dose was reduced by 33.6%, patients received 66.4% ($\pm 30.6\%$) of the theoretical dose and 40.6% of patients received less than 70% of the theoretical dose. For 5-FU, 86% (± 18.8) of patients

received the theoretical dose. In 14.1% of cases, less than 70% of the theoretical 5-FU dose could be administered.

In a subgroup analysis (Table 7 and figure 2), we compared eleven patients who had to undergo early stoma closure because of stoma problems that made it impossible to continue AC before the administration of the second chemotherapy cycle and thus had to undergo early stoma closure with the other patients who later underwent stoma closure under ongoing AC or after completion of AC received. When comparing these two subgroups, the main difference was that the ASA score was significantly higher in the group with an ileostomy in place during chemotherapy and the pathological results with a pT score in the group with an ileostomy in place during the chemotherapy were higher (71.7% vs. 27.3% from pT3 and 15.1% vs. 54.5% from pT2 ($p = 0.005$)). Patients with a PI during AC suffered significantly more frequently from episodes of renal failure (43.1 vs. 9.1; $p = 0.04$). However, there was no significant difference in rehospitalization rates, electrolyte imbalances, malnutrition, and AC intolerance.

Chemotherapy dose adjustment was significantly more frequent in patients with PI (79.2% vs. 18.1%; $p = 0.0002$). For Ox, the number of patients receiving less than 70% of the theoretical dose was significantly higher in the group with PI (47.1% vs. 9.; $p = 0.021$). The dose of Ox was therefore significantly lower in this group (59.5% (47.1) vs. 95.9% (10.9); $p < 0.0001$). For 5-FU, the dose administered was significantly lower in this group (82.7% (20.8) vs. 99.3% (2.4); $p < 0.0001$). However, there was no significant difference in the number of patients receiving less than 70% of the theoretical 5-FU dose. Overall survival (OS) was similar in both groups, but recurrence-free survival was higher in the group without PI ($p = 0.0456$).

IV- Discussion

In this retrospective, monocentric study, we compared non-metastatic patients who had low anterior resection (LAR) with protective ileostomy (PI). One group received adjuvant chemotherapy (AC), the other with no additional chemotherapy (WAC). The aim of this work was to investigate the interactions between PI and AC in terms of the incidence of PI-associated complications and the need to adjust the duration and dosage of AC.

In our series, the two groups are comparable and differ only in tumour stage and pathological findings, which is obvious given the indications for adjuvant chemotherapy in non-metastatic patients. They also differ in the conversion rate, which is higher in the group with adjuvant chemotherapy, possibly due to greater difficulties in surgery because of the more advanced tumours. There were no differences in all other parameters, especially in the early postoperative phase, and the fistula and complication rates did not differ statistically between the two groups. The number of patients suffering from renal failure in our entire cohort was 20.7%. Similar observations are reported in other publications (26-31). However, patients treated with AC, the rate of renal failure and the number of rehospitalization increased significantly to 37.5% and 35.9%, respectively. In the medical literature it is widely reported, that patient age, arterial hypertension, major abdominal surgery, poorly controlled diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, or a major postoperative complication increase the risk of developing renal insufficiency (32-33). In our present work, however, the two patient groups are balanced with regard to these risk factors. Thus, our study data suggest that AC administered in the presence of a PI is most likely responsible for higher rates of renal failure, and therefore increased rehospitalization rates.

With regard to AC, it has previously been shown that rehospitalization leads to a delay in planned chemotherapy (34). Akesson et al. (29) also reported that 37.7% of patients receiving AC became dehydrated during treatment and 10% of patients required a chemotherapy dose reduction. In our series, the number of patients requiring dose reduction was even more pronounced. The study by Aspinall et al. observed that the risk of worse oncological outcome in the treatment of colon cancer increased when the administered chemotherapy dose was less than 70% (6). In our series, 40.6% of patients received less than 70% of the Ox dose and 14.1% of the 5-FU dose, thus representing a higher chance of worse oncological outcome for patients undergoing AC in the presence of a PI.

There is no evidence-based recommendation on the optimal time to close the PI, which is usually closed after completion of chemotherapy (7). In previous studies, the mean time to PI closure is around 16 weeks (26,36) and this was also the case in our study with 14 weeks for the entire patient population. The study by Vogel et al. (26) suggests that PI closure is optimal after 10-12 weeks. In 46 patients in our study population, ileostomy closure was performed before 10 weeks, mainly due to episodes of PI obstruction, difficulties with IP placement and high output.

In patients with AC, the PI had to be closed before the second cycle of chemotherapy in eleven of our patients due to stoma complications. A subgroup comparison of these patients showed that significantly greater dose adjustments of chemotherapy were required in the presence of a PI, raising the question of the benefit of early PI closure.

Several clinical trials have reported that early PI closure is feasible (37-45). Furthermore, meta-analyses based on prospective randomised trials have reported that there is no difference in morbidity between early and standard timing of ileostomy closure (43). In addition, while perioperative costs are lower in the early ileostomy closure group (46), there is an increased

risk of reoperation and ileus in the early group. This in turn leads to a delay in AC administration and a higher risk of poorer oncological outcome.

Studies by Yo Jin Choir et al and Hajibandeh et al looked at the ideal time for PI closure. Both authors reported that they observed no difference between the group who underwent PI closure during or after completion of AC. These studies showed no differences, particularly in terms of oncological outcomes. However, it should be noted that the two trials did not look at chemotherapy doses and possible adjustments to AC. In terms of free survival, there was a difference in the subgroup analysis, with less good survival in the group that had an ileostomy at the time of AC. However, as the pathological stage was higher in the group with PI, this may explain this (data not shown). There are no data on this in the literature (47-48).

The limitations of our present study are its retrospective, monocentric design. Data collection depends on the accuracy of medical records, and outpatient episodes of acute renal failure are difficult to assess, but all laboratory reports are included in the medical record to ensure that no information is lost. All our patients were treated with FOLFOX, the reference adjuvant chemotherapy in France and the preferred treatment at our tertiary referral centre. The results of this study cannot be extrapolated to other adjuvant chemotherapies. It would therefore be interesting to carry out further studies on other chemotherapies such as FOLFIRI in centres where this chemotherapy is preferred. Regarding the adjustment of chemotherapy dose, when data were missing, it was assumed that the patient had received more than 70% of the theoretical chemotherapy dose, which is a strong point for our study. As our study is not at level 1 evidence, further studies are needed before recommendations can be made, but a randomised STOMAD trial (7) is currently underway in Italy to assess the best time to close the ileostomy in patients receiving adjuvant chemotherapy. A further question is whether it is necessary to perform an ileostomy in all patients. The GRECCAR 17 trial (randomised phase 3 trial) (49), which is

currently evaluating systematic versus selective ileostomy after total removal of the mesorectum in rectal cancer, may change the indications for ileostomy.

V- Conclusion

In conclusion, renal failure is a recurrent event in patients with ileostomy, especially in those receiving FOLFOX chemotherapy. The presence of an ileostomy during chemotherapy predisposes to increased episodes of renal failure and requires a major adjustment of chemotherapy doses, especially those of oxaliplatin.

Treatment of rectal cancer is based on individualised management, and our study suggests that early ileostomy closure should be discussed on a case-by-case basis, especially in patients with an indication for adjuvant chemotherapy.

VI- References

- 1- Matthiessen, Peter, Olof Hallböök, Jörgen Rutegård, Göran Simert, et Rune Sjødahl. « Defunctioning Stoma Reduces Symptomatic Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer: A Randomized Multicenter Trial ». *Annals of Surgery* 246, n° 2 (août 2007): 207-14. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180603024>.
- 2- Tsalikidis, Christos, Athanasia Mitsala, Vasileios I. Mentonis, Konstantinos Romanidis, George Pappas-Gogos, Alexandra K. Tsaroucha, et Michail Pitiakoudis. « Predictive Factors for Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: Where Are We and Where Are We Going? » *Current Oncology* 30, n° 3 (7 mars 2023): 3111-37. <https://doi.org/10.3390/curroncol30030236>.
- 3- Chiarello, Maria Michela, Pietro Fransvea, Maria Cariati, Neill James Adams, Valentina Bianchi, et Giuseppe Brisinda. « Anastomotic Leakage in Colorectal Cancer Surgery ». *Surgical Oncology* 40 (mars 2022): 101708. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101708>.
- 4- Artus, Alice, Nicolas Tabchouri, Othman Iskander, Nicolas Michot, Olivier Muller, Urs Giger-Pabst, Pascal Bourlier, et al. « Long Term Outcome of Anastomotic Leakage in

- Patients Undergoing Low Anterior Resection for Rectal Cancer ». *BMC Cancer* 20, n° 1 (décembre 2020): 780. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07109-4>.
- 5- Nakamura, Takatoshi, Takeo Sato, Masanori Naito, Takahiro Yamanashi, Hirohisa Miura, Atsuko Tsutsui, et Masahiko Watanabe. « Risk Factors for Complications after Diverting Ileostomy Closure in Patients Who Have Undergone Rectal Cancer Surgery ». *Surgery Today* 47, n° 10 (octobre 2017): 1238-42. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1510-1>.
 - 6- Aspinall, Sherrie L, Chester B Good, Xinhua Zhao, Francesca E Cunningham, Bernadette B Heron, Mark Geraci, Vida Passero, et al. « Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: Relative Dose Intensity and Survival among Veterans ». *BMC Cancer* 15, n° 1 (décembre 2015): 62. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1038-y>.
 - 7- Massucco, Paolo, Andrea Fontana, Michela Mineccia, Serena Perotti, Giovannino Ciccone, Claudia Galassi, Maria Carmela Giuffrida, et al. « Prospective, Randomised, Multicentre, Open-Label Trial, Designed to Evaluate the Best Timing of Closure of the Temporary Ileostomy (Early versus Late) in Patients Who Underwent Rectal Cancer Resection and with Indication for Adjuvant Chemotherapy: The STOMAD (STOMa Closure before or after ADjuvant Therapy) Randomised Controlled Trial ». *BMJ Open* 11, n° 2 (février 2021): e044692. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044692>.
 - 8- Borucki, Joseph P., Sarah Schlaeger, Jasmine Crane, James M. Hernon, et Adam T. Stearns. « Risk and Consequences of Dehydration Following Colorectal Cancer Resection with Diverting Ileostomy. A Systematic Review and Meta-analysis ». *Colorectal Disease* 23, n° 7 (juillet 2021): 1721-32. <https://doi.org/10.1111/codi.15654>.
 - 9- Hajibandeh, Shahin, Shahab Hajibandeh, Diwakar Ryali Sarma, Jamie East, Shafquat Zaman, Rajnish Mankotia, Christopher Vaun Thompson, Andrew W Torrance, et Rajeev Peravali. « Meta-Analysis of Temporary Loop Ileostomy Closure during or after Adjuvant Chemotherapy Following Rectal Cancer Resection: The Dilemma Remains ». *International Journal of Colorectal Disease* 34, n° 7 (juillet 2019): 1151-59. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03321-2>.
 - 10- The French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR), Jérémie H Lefevre, Alexandra Rousseau, Magali Svrcek, Yann Parc, Tabassome Simon, et Emmanuel Tiret. « A Multicentric Randomized Controlled Trial on the Impact of Lengthening the Interval between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathological Response in Rectal Cancer (GRECCAR-6 Trial): Rationale and Design ». *BMC Cancer* 13, n° 1 (décembre 2013): 417. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-417>.
 - 11- Ceelen, Wim P, Yves Van Nieuwenhove, et Kjell Fierens. « Preoperative Chemoradiation versus Radiation Alone for Stage II and III Resectable Rectal Cancer ». In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, édité par The Cochrane Collaboration, CD006041.pub2.

Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006041.pub2>.

- 12- Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes, et D. Arnold. « Corrections to “Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up” ». *Annals of Oncology* 29 (octobre 2018): iv263.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161>.
- 13- Conroy, Thierry, Jean-François Bosset, Pierre-Luc Etienne, Emmanuel Rio, Éric François, Nathalie Mesgouez-Nebout, Véronique Vendrely, et al. « Neoadjuvant Chemotherapy with FOLFIRINOX and Preoperative Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial ». *The Lancet Oncology* 22, n° 5 (mai 2021): 702-15.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6).
- 14- Eisenhauer, E.A., P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, et al. « New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1) ». *European Journal of Cancer* 45, n° 2 (janvier 2009): 228-47.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
- 15- Carmichael, Joseph C., Deborah S. Keller, Gabriele Baldini, Liliana Bordeianou, Eric Weiss, Lawrence Lee, Marylise Boutros, James McClane, Scott R. Steele, et Liane S. Feldman. « Clinical Practice Guideline for Enhanced Recovery after Colon and Rectal Surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) ». *Surgical Endoscopy* 31, n° 9 (septembre 2017): 3412-36. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5722-7>.
- 16- Rahbari, Nuh N., Jürgen Weitz, Werner Hohenberger, Richard J. Heald, Brendan Moran, Alexis Ulrich, Torbjörn Holm, et al. « Definition and Grading of Anastomotic Leakage Following Anterior Resection of the Rectum: A Proposal by the International Study Group of Rectal Cancer ». *Surgery* 147, n° 3 (mars 2010): 339-51.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.012>.
- 17- Maggiori, L., F. Bretagnol, J. H. Lefèvre, M. Ferron, E. Vicaut, et Y. Panis. « Conservative Management Is Associated with a Decreased Risk of Definitive Stoma after Anastomotic Leakage Complicating Sphincter-Saving Resection for Rectal Cancer: Conservative Management Is Associated with a Decreased Risk of Definitive Stoma ». *Colorectal Disease* 13, n° 6 (juin 2011): 632-37. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02252.x>.
- 18- Dindo, Daniel, Nicolas Demartines, et Pierre-Alain Clavien. « Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey ». *Annals of Surgery* 240, n° 2 (août 2004): 205-13.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.

- 19- Weiser, Martin R. « AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer ». *Annals of Surgical Oncology* 25, n° 6 (juin 2018): 1454-55. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6462-1>.
- 20- Hong, Yong Sang, Byung-Ho Nam, Kyu-pyo Kim, Jeong Eun Kim, Seong Joon Park, Young Suk Park, Joon Oh Park, et al. « Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Fluorouracil and Leucovorin as Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer after Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): An Open-Label, Multicentre, Phase 2, Randomised Controlled Trial ». *The Lancet Oncology* 15, n° 11 (octobre 2014): 1245-53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70377-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70377-8).
- 21- Hofheinz, Ralf-Dieter, Frederik Wenz, Stefan Post, Axel Matzdorff, Stephan Laechelt, Jörg T Hartmann, Lothar Müller, et al. « Chemoradiotherapy with Capecitabine versus Fluorouracil for Locally Advanced Rectal Cancer: A Randomised, Multicentre, Non-Inferiority, Phase 3 Trial ». *The Lancet Oncology* 13, n° 6 (juin 2012): 579-88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70116-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70116-X).
- 22- Aspinall, Sherrie L, Chester B Good, Xinhua Zhao, Francesca E Cunningham, Bernadette B Heron, Mark Geraci, Vida Passero, et al. « Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: Relative Dose Intensity and Survival among Veterans ». *BMC Cancer* 15, n° 1 (décembre 2015): 62. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1038-y>.
- 23- Basch, E., B. B. Reeve, S. A. Mitchell, S. B. Clauser, L. M. Minasian, A. C. Dueck, T. R. Mendoza, et al. « Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 106, n° 9 (29 septembre 2014): dju244-dju244. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju244>.
- 24- Lin, Chan-Yu. « Acute Kidney Injury Classification: AKIN and RIFLE Criteria in Critical Patients ». *World Journal of Critical Care Medicine* 1, n° 2 (2012): 40. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v1.i2.40>.
- 25- Weimann, Arved, Marco Braga, Franco Carli, Takashi Higashiguchi, Martin Hübner, Stanislaw Klek, Alessandro Laviano, et al. « ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Surgery ». *Clinical Nutrition* 40, n° 7 (juillet 2021): 4745-61. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>.
- 26- Vogel, Irene, Peter G. Vaughan-Shaw, Katherine Gash, Kathleen L. Withers, Grace Carolan-Rees, Michael Thornton, Pawan Kumar Dhruvao Rao, et al. « Improving the Time to Ileostomy Closure Following an Anterior Resection for Rectal Cancer in the UK ». *Colorectal Disease* 24, n° 1 (janvier 2022): 120-27. <https://doi.org/10.1111/codi.15921>.

- 27- Shabbir, J., et D. C. Britton. « Stoma Complications: A Literature Overview: Stoma Complications ». *Colorectal Disease* 12, n° 10 (octobre 2010): 958-64. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02006.x>.
- 28- Felnbeg, StanleyM, RobinS McLeod, et Zane Cohen. « Complications of Loop Ileostomy ». *The American Journal of Surgery*, s. d.
- 29- Åkesson, Oscar, Ingvar Syk, Gudrun Lindmark, et Pamela Buchwald. « Morbidity Related to Defunctioning Loop Ileostomy in Low Anterior Resection ». *International Journal of Colorectal Disease* 27, n° 12 (décembre 2012): 1619-23. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1490-y>.
- 30- Gessler, Bodil, Eva Haglind, et Eva Angenete. « A Temporary Loop Ileostomy Affects Renal Function ». *International Journal of Colorectal Disease* 29, n° 9 (septembre 2014): 1131-35. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1949-0>.
- 31- Gessler, Bodil, Eva Haglind, et Eva Angenete. « Loop Ileostomies in Colorectal Cancer Patients–Morbidity and Risk Factors for Nonreversal ». *Journal of Surgical Research* 178, n° 2 (décembre 2012): 708-14. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.08.018>
- 32- Aniort, Julien, Anne-Élisabeth Heng, Patrice Deteix, Bertrand Souweine, et Alexandre Lautrette. « Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë ». *Néphrologie & Thérapeutique* 15, n° 1 (mars 2019): 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.11.002>.
- 33- Canaud, B. « Insuffisance rénale aiguë périopératoire : définition, critères diagnostiques et pronostiques ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 24, n° 2 (février 2005): 125-33. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2004.11.016>.
- 34- Phatak, Uma R., Lillian S. Kao, Y. Nancy You, Miguel A. Rodriguez-Bigas, John M. Skibber, Barry W. Feig, Sa Nguyen, Scott B. Cantor, et George J. Chang. « Impact of Ileostomy-Related Complications on the Multidisciplinary Treatment of Rectal Cancer ». *Annals of Surgical Oncology* 21, n° 2 (février 2014): 507-12. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3287-9>.
- 35- Phatak, Uma R., Lillian S. Kao, Y. Nancy You, Miguel A. Rodriguez-Bigas, John M. Skibber, Barry W. Feig, Sa Nguyen, Scott B. Cantor, et George J. Chang. « Impact of Ileostomy-Related Complications on the Multidisciplinary Treatment of Rectal Cancer ». *Annals of Surgical Oncology* 21, n° 2 (février 2014): 507-12. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3287-9>.
- 36- Rubinkiewicz, Mateusz, Jan Witowski, Michał Wysocki, Magdalena Pisarska, Stanisław Kłęk, Andrzej Budzyński, et Michał Pędziwiatr. « Investigating Risk Factors for Complications after Ileostomy Reversal in Low Anterior Rectal Resection Patients: An

- Observational Study ». *Journal of Clinical Medicine* 8, n° 10 (1 octobre 2019): 1567. <https://doi.org/10.3390/jcm8101567>.
- 37- Alves, A, Y Panis, B Lelong, B Dousset, S Benoist, et E Vicaut. « Randomized Clinical Trial of Early *versus* Delayed Temporary Stoma Closure after Proctectomy ». *British Journal of Surgery* 95, n° 6 (29 avril 2008): 693-98. <https://doi.org/10.1002/bjs.6212>.
- 38- Ahmadi-Amoli, Hadi, Mohsen Rahimi, Raziye Abedi-kichi, Nazli Ebrahimian, Seyed-Mohammad Hosseiniasl, Reza Hajebi, et Ehsan Rahimpour. « Early Closure Compared to Late Closure of Temporary Ileostomy in Rectal Cancer: A Randomized Controlled Trial Study ». *Langenbeck's Archives of Surgery* 408, n° 1 (14 juin 2023): 234. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02934-0>
- 39- Keane, C, J Park, S Öberg, A Wedin, D Bock, G O'Grady, I Bissett, J Rosenberg, et E Angenete. « Functional Outcomes from a Randomized Trial of Early Closure of Temporary Ileostomy after Rectal Excision for Cancer ». *British Journal of Surgery* 106, n° 5 (25 mars 2019): 645-52. <https://doi.org/10.1002/bjs.11092>.
- 40- Liu, Yishu, Kang Sun, Lei Cui, Xu Wang, et Dong Wang. « Closure Timing of a Temporary Ileostomy in Patients with Rectal Cancer Undergoing Anus-Preserving Operation: A Retrospective Cohort Study ». *Surgery Today* 53, n° 1 (janvier 2023): 116-29. <https://doi.org/10.1007/s00595-022-02543-2>.
- 41- Kłęk, Stanisław, Magdalena Pisarska, Katarzyna Milian-Ciesielska, Tomasz Cegielný, Ryszard Choruz, Jerzy Sałówa, Piotr Szybinski, et Michał Pędziwiatr. « Early Closure of the Protective Ileostomy after Rectal Resection Should Become Part of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol: A Randomized, Prospective, Two-Center Clinical Trial ». *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 13, n° 4 (2018): 435-41. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.79574>.
- 42- Nelson, Thirugnanasambandam, AmudaR Pranavi, Sathasivam Sureshkumar, GubbiS Sreenath, et Vikram Kate. « Early *versus* Conventional Stoma Closure Following Bowel Surgery: A Randomized Controlled Trial ». *Saudi Journal of Gastroenterology* 24, n° 1 (2018): 52. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_445_17.
- 43- O'Sullivan, N. J., H. C. Temperley, T. S. Nugent, E. Z. Low, D. O. Kavanagh, J. O. Larkin, B. J. Mehigan, P. H. McCormick, et M. E. Kelly. « Early *vs.* Standard Reversal Ileostomy: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Techniques in Coloproctology* 26, n° 11 (novembre 2022): 851-62. <https://doi.org/10.1007/s10151-022-02629-6>.
- 44- Podda, Mauro, Federico Coccolini, Chiara Gerardi, Greta Castellini, Michael Samuel James Wilson, Massimo Sartelli, Daniela Pacella, et al. « Early *versus* Delayed Defunctioning Ileostomy Closure after Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Safety and Functional Outcomes ». *International Journal of*

Colorectal Disease 37, n° 4 (avril 2022): 737-56. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04106-w>.

- 45- Sun, Zhen, Yufeng Zhao, Lu Liu, et Jichao Qin. « Clinical Outcomes of Ileostomy Closure before Adjuvant Chemotherapy after Rectal Cancer Surgery: An Observational Study from a Chinese Center ». Édité par Zhongguang Luo. *Gastroenterology Research and Practice* 2021 (13 juillet 2021): 1-9. <https://doi.org/10.1155/2021/5592721>.
- 46- Park, Jennifer, Eva Angenete, David Bock, Adielia Correa-Marinez, Anne K. Danielsen, Jacob Gehrman, Eva Haglind, et al. « Cost Analysis in a Randomized Trial of Early Closure of a Temporary Ileostomy after Rectal Resection for Cancer (EASY Trial) ». *Surgical Endoscopy* 34, n° 1 (janvier 2020): 69-76. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06732-y>.
- 47- Choi, Yoo Jin, Jung-Myun Kwak, Neul Ha, Tae Hoon Lee, Se Jin Baek, Jin Kim, et Seon Hahn Kim. « Clinical Outcomes of Ileostomy Closure According to Timing During Adjuvant Chemotherapy After Rectal Cancer Surgery ». *Annals of Coloproctology* 35, n° 4 (31 août 2019): 187-93. <https://doi.org/10.3393/ac.2018.10.18.1>.
- 48- Hajibandeh, Shahin, Shahab Hajibandeh, Diwakar Ryali Sarma, Jamie East, Shafquat Zaman, Rajnish Mankotia, Christopher Vaun Thompson, Andrew W Torrance, et Rajeev Peravali. « Meta-Analysis of Temporary Loop Ileostomy Closure during or after Adjuvant Chemotherapy Following Rectal Cancer Resection: The Dilemma Remains ». *International Journal of Colorectal Disease* 34, n° 7 (juillet 2019): 1151-59. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03321-2>.
- 49- Denost, Quentin, Dienabou Sylla, Christina Fleming, Helene Maillou-Martinaud, Nathalie Preaubert-Hayes, Antoine Benard, et the GRECCAR group. « A Phase III Randomized Trial Evaluating the Quality of Life Impact of a Tailored versus Systematic Use of Defunctioning Ileostomy Following Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer— GRECCAR 17 Trial Protocol ». *Colorectal Disease* 25, n° 3 (mars 2023): 443-52. <https://doi.org/10.1111/codi.16428>.

VII- Tables and figures

1) **Table 1 : Comparison of demographic and perioperative characteristics between patients treated with adjuvant chemotherapy or not patients**

	Overall Population	Adjuvant chemotherapy (AC)	No chemotherapy (WAC)	<i>p</i>
N (%)	242	64 (26,4)	178 (73,6)	
Age (years), median (IQR)	66 (14)	64,5 (14,25)	67 (14,75)	0,45
- ≥60 years, n (%)	177 (73,1)	44 (68,75)	133 (74,7)	
- < 60 years, n (%)	65 (26,9)	20 (31,25)	45 (25,3)	
Sexe ratio Female/Male, n (%)	69 (28,5)/173 (71,5)	21 (32,8)/43 (67,2)	48 (27)/130 (73)	0,46
BMI (kg/m ²), median (IQR)	25,5 (4,9)	25 (4,7)	25,9 (4,5)	0,29
ASA score, n (%)				
- 1	102 (42,1)	24 (38,5)	78 (43,8)	0,61
- 2	112 (46,3)	33 (51,6)	79 (44,4)	
- 3	28 (11,6)	7 (10,9)	21 (11,8)	
WHO functional classification, n (%)				
- 0	192 (79,3)	46 (71,8)	146 (82,0)	0,162
- 1	44 (18,2)	17 (26,6)	27 (15,2)	
- 2	5 (2,1)	1 (1,6)	4 (2,2)	
- 3	1 (0,4)	0	1 (0,56)	
Arteriopathy, n (%)	19 (7,9)	4 (6,2)	15 (8,4)	0,78
Stroke, n (%)	12 (5)	3 (4,7)	9 (5,1)	1
High blood pressure, n (%)	90 (37,2)	19 (29,6)	71 (39,9)	0,19
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	16 (6,6)	6 (9,4)	10 (5,6)	0,46
Diabetes, n (%)	27 (11,2)	8 (12,5)	19 (10,7)	0,86
Chronic renal failure, n (%)	7 (2,9)	1 (1,6)	6 (3,3)	0,67
Diagnosis:				
- Weight loss, n (%)	31 (12,8)	7 (10,9)	24 (13,4)	0,76
- Rectal bleeding, n (%)	153 (63,2)	41 (64,1)	112 (62,9)	0,99
- Rectal syndrome, n (%)	48 (19,8)	13 (20,3)	35 (19,7)	1
- Disorders of transit, n (%)	44 (18,2)	14 (21,9)	30 (16,8)	0,48
- Screening test, n (%)	51 (21,1)	14 (21,9)	37 (20,8)	0,99
Rectal adenocarcinoma location:				
- Upper (10-15 cm), n (%)	34 (14,1)	9 (14,1)	25 (14)	0,86
- Mid (5-10 cm), n (%)	153 (63,2)	42 (65,6)	111 (62,4)	
- Low (< 5 cm), n (%)	55 (22,7)	13 (20,3)	42 (23,6)	
T stage:				
- T1, n (%)	14 (5,8)	0	14 (7,9)	0,019
- T2, n (%)	41 (16,9)	7 (10,9)	34 (19,1)	
- T3, n (%)	183 (75,6)	56 (87,5)	127 (71,3)	
- T4, n (%)	4 (1,7)	1 (1,6)	3 (1,7)	
Neoadjuvant radiation therapy, n (%)	193 (79,8)	53 (82,8)	140 (78,7)	0,59
- Long-course RT, n (%)	157 (81,3)	44 (83)	113 (80,7)	0,9
- Short-course RT, n (%)	26 (13,5)	6 (11,3)	20 (14,3)	
- Induction chemotherapy associated with long-course RT, n (%)	10 (5,2)	3 (5,7)	7 (5)	

2) **Table 2: Comparison of intraoperative parameters between patients treated with adjuvant chemotherapy or not**

	Overall Population	Adjuvant chemotherapy (AC)	No chemotherapy (WAC)	<i>p</i>
N (%)	242	64 (26,4)	178 (73,6)	
Surgical approach				
- Minimally invasive surgery, n (%)	222 (91,7)	60 (93,8)	162 (91)	0,67
- Laparotomy, n (%)	20 (8,3)	4 (6,2)	16 (9)	
Conversion to laparotomy, n (%)	56 (25,2)	22 (36,7)	34 (20,9)	0,021
Complete TME, n (%)	190 (78,5)	51 (79,7)	139 (78,1)	0,93
Partial TME, n (%)	52 (21,5)	13 (20,3)	39 (21,9)	
Colo-anal anastomosis, n (%)	46 (19)	13 (20,3)	33 (18,6)	0,9
Rectal anastomosis technique:				
- Mechanical (stapled) , n (%)	196 (81)	51 (79,7)	145 (81,5)	0,9
- Manual, n (%)	46 (19)	13 (20,3)	33 (18,5)	
- Latero-terminal, n (%)	124 (51,2)	31 (48,4)	93 (52,2)	0,71
- Termino-terminal, n (%)	118 (48,8)	33 (51,6)	85 (47,8)	

3) Table 3 : Comparison of short-term outcomes between patients treated with adjuvant chemotherapy or not

	Overall Population	Adjuvant chemotherapy (AC)	No chemotherapy (WAC)	<i>p</i>
N (%)	242	64 (26,4)	178 (73,6)	
Complications, n (%)	111 (44)	33 (51,6)	72 (40,4)	0,21
Complications Clavien I-II, n (%)	82 (32,5)	25 (39,1)	54 (30,3)	0,26
Complications Clavien III-IV, n (%)	39 (15,5)	8 (12,5)	28 (15,7)	0,67
Sepsis, n (%)	46 (18,3)	10 (15,6)	35 (19,7)	0,6
Anastomotic fistula, n (%) :	42 (17,1)	9 (14,1)	32 (18)	0,6
- Antibiotics treatment only, n (%)	25 (59,5)	5 (55,6)	19 (57,6)	0,82
- CT-guided drainage, n (%)	2 (4,8)	0	2 (6,1)	
- Emergency surgery, n (%)	15 (35,7)	4 (44,4)	11 (33,3)	
Ileus, n (%)	20 (7,9)	7 (10,9)	13 (7,3)	0,52
Colic ischemia, n (%)	4 (1,6)	1 (1,6)	3 (1,7)	1
Hospital stay :				
- <10 days, n (%)	106 (42,1)	33 (51,6)	70 (39,3)	0,14
- 5-10 days, n (%)	71 (28,2)	13 (20,3)	57 (32)	
- >15 days, n (%)	75 (29,7)	18 (28,1)	51 (28,7)	
Hospital stay, median (IQR)	11 (9,75)	10 (10,25)	12 (9)	0,65
Hospitalization in an intensive care unit, n (%)	28 (11,1)	6 (9,4)	18 (10,1)	1

4) **Table 4 : Comparison of pathology results between patients treated with adjuvant chemotherapy or not**

	Overall Population	Adjuvant chemotherapy (AC)	No chemotherapy (WAC)	<i>p</i>
N (%)	242	64 (26,4)	178 (73,6)	
Rectal pT stage :				
- pT0, n (%)	40 (16,5)	2 (3,1)	38 (21,3)	<0,0001
- pT1, n (%)	28 (11,6)	2 (3,1)	26 (14,6)	
- pT2, n (%)	61 (25,2)	14 (21,9)	47 (26,4)	
- pT3, n (%)	107 (44,2)	41 (64,1)	66 (37,1)	
- pT4, n (%)	6 (2,5)	5 (7,8)	1 (0,6)	
Rectal pN stage :				
- N+, n (%)	63 (26)	55 (85,9)	8 (4,5)	<0,0001
- N0, n (%)	179 (74)	9 (14,1)	170 (95,5)	
Lymph nodes, median (IQR)	20 (15)	21 (15)	19 (13)	0,64
Resection marge :				
- R1, n (%)	14 (5,8)	12 (18,7)	2 (1,1)	< 0,0001
- R0, n (%)	228 (94,2)	52 (81,3)	176 (98,9)	
Venous emboli, n (%)	53 (21,9)	27 (42,2)	26 (14,6)	<0,0001
Perinervous invasion, n (%)	43 (17,8)	22 (34,4)	21 (11,8)	0,0001

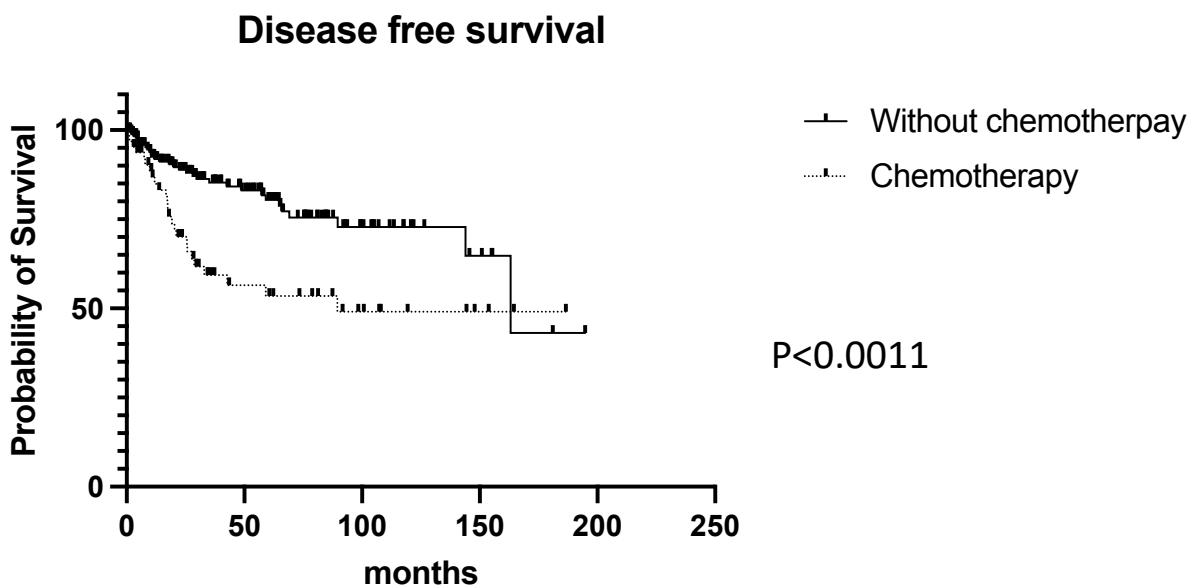
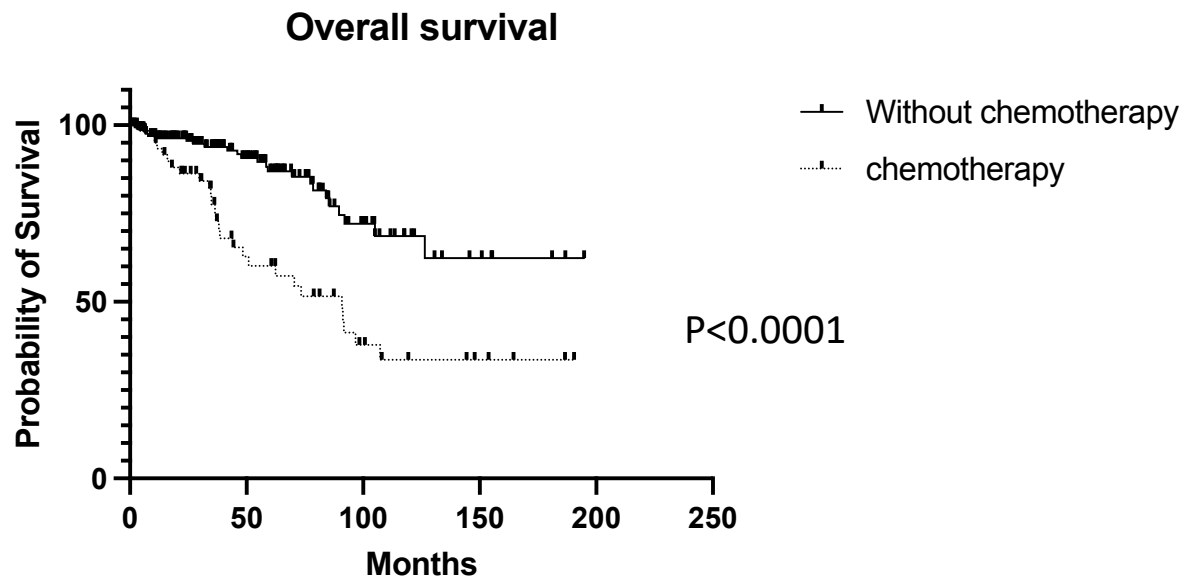
IQR : interquartile range

5) **Table 5 : Comparison of late operative outcomes between patients treated with adjuvant chemotherapy or not**

	Overall Population	Adjuvant chemotherapy (AC)	No chemotherapy (WAC)	p
N (%)	242	64 (26,4)	178 (73,6)	
Rehospitalization, n (%)	56 (23,1)	23 (35,9)	33 (18,5)	0,007
Renal failure, n (%)	50 (20,7)	24 (37,5)	26 (14,6)	0,0002
Ionic disorders, n (%)	77 (31,8)	29 (45,3)	48 (26,9)	0,008
Malnutrition (>10%), n (%)	25 (10,3)	15 (23,4)	10 (5,6)	0,0002
Ileostomy closure, n (%)	218 (90,1)	54 (84,4)	164 (92,1)	0,12
Time to ileostomy closure (week), median (IQR)	14 (18)	29 (36,5)	13 (14)	0,006
Earlier ileostomy closure < 10 weeks, n (%)	46 (19)	11 (17,2)	35 (19,7)	0,6

IQR : interquartile range

6) **Figure 1 : Overall and disease free survival between patients treated with adjuvant chemotherapy or not**



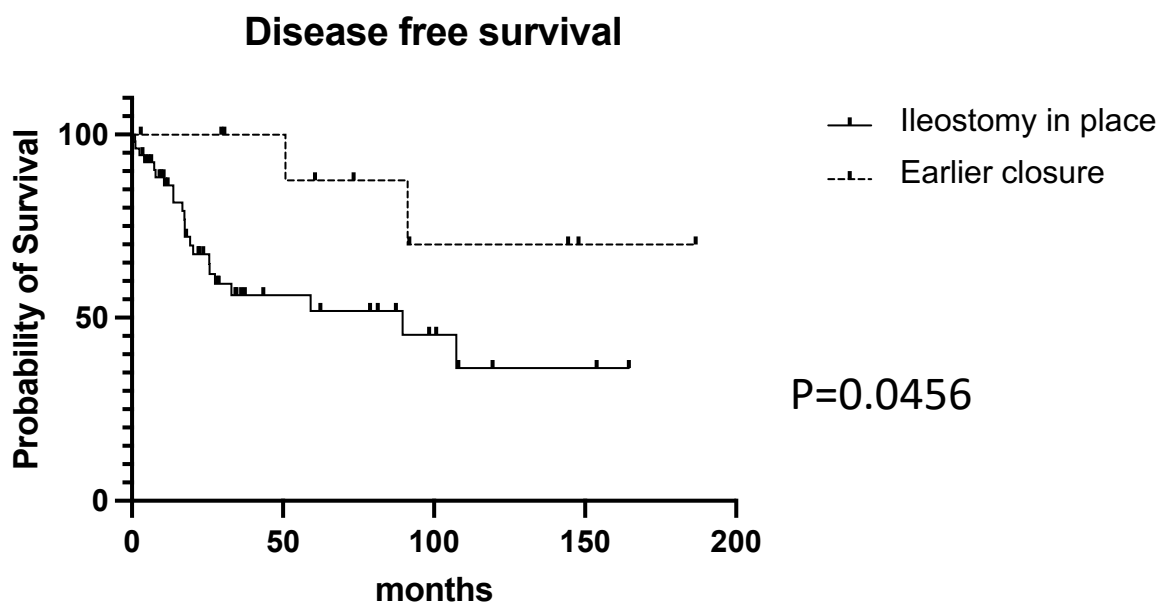
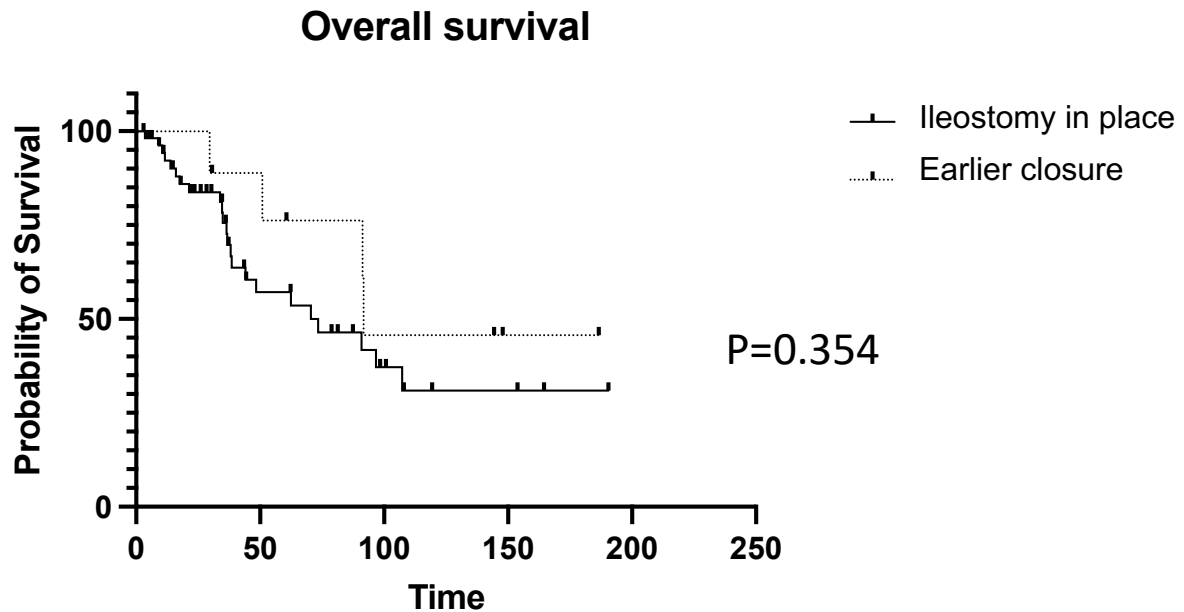
7) **Table 6 : Doses adjustment of chemotherapy of the 64 patients with rectal cancer and treated with adjuvant chemotherapy**

	Adjuvant chemotherapy (AC)
N (%)	64 (26,4)
First-line Folfox chemotherapy	64 (100)
Doses adjusted, n (%)	52 (70,4)
Doses adjustment with <70% reduction in theoretical Oxaliplatin doses, n (%)	26 (40,6)
Oxaliplatin doses administered versus theoretical doses, mean in % (standard deviation)	66,4 (30,6)
Doses adjustment with <70% reduction in theoretical 5FU doses, n (%)	9 (14,1)
5FU doses administered versus theoretical doses, mean in % (standard deviation)	86 (18,1)
Chemotherapy tolerance, n (%)	30 (46,8)

8) Table 7 : Subgroup analysis : Comparison of late operative outcomes between patients with ileostomy in place during chemotherapy and patients with earlier closure

	Adjuvant chemotherapy with ileostomy	Earlier closure of ileostomy	p
N (%)	53 (82,8)	11 (17,1)	
Doses adjusted, n (%)	42 (79,2)	2 (18,1)	0,0002
Doses adjustment with <70% reduction in theoretical Oxaliplatin doses, n (%)	25 (47,1)	1 (9,1)	0,021
Oxaliplatin doses administered versus theoretical doses, mean in % (standard deviation)	59,5 (29)	95,9 (10,7)	<0,0001
Doses adjustment with <70% reduction in theoretical 5FU doses, n (%)	14 (26,4)	0	0,11
5FU doses administered versus theoretical doses, mean in % (standard deviation)	82,7 (20,8)	99,3 (2,4)	<0,0001
Chemotherapy tolerance, n (%)	23 (43,4)	7 (63,6)	0,2
Rehospitalization, n (%)	21 (39,6)	2 (18,1)	0,3
Renal failure, n (%)	23 (43,4)	1 (9,1)	0,04
Ionic disorders, n (%)	26 (49)	3 (27,3)	0,31
Malnutrition (>10%), n (%)	14 (26,4)	1 (9,1)	0,44

9) **Figure 2 : Subgroup analysis : Overall and disease free survival between patients with ileostomy in place during chemotherapy and patients with earlier closure**



aut'sh


Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

ZADOROZNYJ Alizée

97 pages – 9 tableaux – 8 figures – 5 illustrations

Résumé :

Introduction : La réalisation d'une iléostomie de protection est le standard actuel pour la prise en charge des cancers du rectum. L'objectif de ce travail est d'analyser les effets d'une iléostomie pendant la chimiothérapie adjuvante et les ajustements possibles de doses de chimiothérapie.

Méthodes : Entre 2005 et 2022, les patients opérés d'un cancer du rectum non métastatique avec une iléostomie de protection ont été recueilli rétrospectivement. Les patients traités par une chimiothérapie adjuvante (AC) ont été comparés à ceux n'en recevant pas (WAC). Une analyse en sous-groupe dans le groupe AC entre ceux ayant une iléostomie en place pendant toute la durée de la chimiothérapie et ceux avec une fermeture plus précoce avant 10 semaines a été réalisée.

Résultats : 242 patients ont été inclus avec 178 patients (73,6%) dans le groupe WAC et 64 patients (26,4%) dans le groupe AC. Aucune différence n'a été observé en termes d'antécédents, de localisation tumorale, de traitement néoadjuvant, de suites post opératoires. Le groupe AC présentait un risque d'insuffisance rénale (37,5% vs 14,6%, p 0,0002), de trouble ioniques ((45,3% vs 26,9% p 0,008), de dénutrition (23,4% vs 5,6%, p 0,0002) et de ré-hospitalisation (35,9 % vs 18,5 % p 0,007) plus important que dans le groupe WAC. Le groupe AC présentait également une adaptation significative des doses d'Oxaliplatine chez 40,6% des patients, cette adaptation des doses étant plus élevée chez les patients avec une iléostomie en place durant la chimiothérapie par rapport à ceux ayant une fermeture précoce (47,1 vs 9,1%, p 0,021).

Conclusion : Les iléostomies présentent une morbi-mortalité en particulier chez les patients traités par chimiothérapie adjuvante par FOLFOX avec une augmentation des épisodes d'insuffisance rénale et d'adaptation des doses de chimiothérapie.

Mots clés : Cancer du rectum, iléostomie, insuffisance rénale, doses de chimiothérapie

Jury :

Président du Jury : Professeur Ephrem SALAME

Directeur de thèse : Pofesseur Mehdi OUAISSI

Membres du Jury : Docteur Alban ZARZAVADJIAN LE BIAN
Docteur Nicolas TABCHOURI

Date de soutenance : 18/10/2023