
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Salah BOUBNIDER – Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



THÈSE
en vue de l'obtention du
DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES EN ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIE

**INTENSIFICATION DU TRAITEMENT
NÉOADJUVANT DU CANCER DU RECTUM
LOCALEMENT AVANCÉ:
ÉTUDE PROSPECTIVE**

Soutenue publiquement le : 26.01.2026

DR TALEB SELOUA

MAITRE-ASSISTANTE EN ONCOLOGIE-RADIOTHÉRAPIE

Composition du Jury

Présidente du Jury :	Pr FERDI Nadia	Faculté de médecine Constantine
Examineurs :	Pr BENZAAD Djamel	Faculté de médecine Constantine
	Pr LEMDAOUI Naouel	Faculté de médecine Setif
	Pr HAMDOUCHE Souad	Faculté de médecine Constantine
Directeur de thèse :	Pr DJEKKOUN Rachid	Faculté de médecine Constantine

Année universitaire 2025- 2026



Dédicaces

À ma mère Messaouda, le flambeau
illuminant mon chemin.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours.
En ce jour j'espère réaliser, chère maman, un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrai
faire ou dire ne saurait égaler ce que tu m'as donné. Je te dédie mon travail de soutenance, en
espérant te rendre fière.

À ma famille, mes adorables enfants,
Le cadeau le plus précieux que le grand DIEU m'a offert:
ALAA eddine, Mohamed Achref et Israe
Que DIEU vous bénisse et vous préserve inchaa ALLAH

A la mémoire de mon père Mebarek et ma très chère sœur Salima
J'aurai aimé que vous soyez présents
Puisse Dieu tout puissant vous accorde sa clémence, sa
miséricorde et vous accueille dans son saint paradis.

À ma famille, mes frères et sœurs, mes neveux et nièces
À mes amis, à Sousou mon amie éternelle, et à mes collègues, ainsi qu'à tous ceux qui me
sont proches.
Je vous prie d'accepter l'aboutissement de ce modeste travail.

Une pensée particulière pour mes patients à qui je souhaite une prompte guérison.

Remerciements

A ALLAH tout puissant Qui m'a inspiré et m'a guidé

Je vous dois ce que je suis

Louanges et remerciements pour votre clémence et votre miséricorde

À mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur Djekkoun Rachid

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour vos précieux conseils et votre capacité à me remotiver afin que nous puissions finalement y arriver. Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de ma reconnaissance et de mon respect le plus sincère.

À la Présidente du jury, Madame la Professeure FERDI Nadia

C'est un immense honneur de vous voir présider ce jury. Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre soutien indéfectible, particulièrement dans les moments de doute. Vos encouragements constants m'ont poussée à me surpasser. Recevez, Madame la Présidente, l'expression de mon affection sincère, de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur, BENSAAD Djamel

Vous avez été présent dès l'acceptation du thème préliminaire de cette étude. Aujourd'hui, vous nous faites l'honneur d'en juger l'aboutissement. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de mes respects les plus distingués.

À Madame la Professeure , LEMDAOUI Naouel

Nous nous réunissons une nouvelle fois autour de ces patients que vous connaissez si bien, pour avoir vous-même œuvré au sein de leur équipe thérapeutique. J'espère que vous trouverez dans cette étude les résultats que vous espériez. Je vous remercie du fond du cœur d'avoir accepté d'examiner ce travail qui nous tient tant à cœur.

À Madame la Professeure , HAMDOUCHE Souad

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'évaluer la pertinence et la qualité de cette thèse. Votre regard critique et votre expertise honorant ce travail, recevez, Madame la Professeure, l'assurance de mon respect le plus sincère.

À toute l'équipe du service de Radiothérapie

À tous mes collègues et amis qui m'ont apporté aide, soutien technique et réconfort durant ces années de recherche. Ce travail est aussi le fruit de notre collaboration quotidienne.

À tous mes patients

À ceux qui m'ont tant appris sur la dignité et le courage face à la maladie. Ce travail vous est dédié. Je vous souhaite de tout cœur un prompt rétablissement.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures:

Liste des tableaux:

Liste des abréviations:

INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE.....1

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. INTRODUCTION :6

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :6

2.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE :.....6

2.2. FACTEURS DE RISQUE :.....7

2.2.1. Facteurs de risque liés à l'âge :.....7

2.2.2. Facteurs de risques liés à une mutation génétique :..... 7

2.2.3. Facteurs de risques liés à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :...8

2.2.4. Facteurs de risque liés à un antécédent familial ou personnel de l'adénome ou de cancer colorectal:.....9

2.2.5. Facteurs de risque liés au mode de vie :.....9

2.2.6. Facteur de risque lié à l'acromégalie :.....10

2.2.7. Trois niveaux de risque définis pour le cancer colorectal :.....10

2.3. ÉPIDÉMIOLOGIE D'INTERVENTION :.....11

2.3.1. La prévention :.....11

2.3.2. Le dépistage du cancer colorectal :.....11

3. ANATOMIE DU RÉCTUM.....12

3.1. CLASSIFICATION ANATOMIQUE.....12

3.2. LE MÉSOPECTUM :12

3.3. LA VASCULARISATION DU RECTUM :.....13

3.4. LE DRAINAGE LYMPHATIQUE DU RECTUM :.....15

3.5. INNERVATION DU RECTUM :.....16

4. LA FONCTION DU RECTUM :.....16

5. L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU RECTUM :.....16

6. LES DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES :.....17

6.1. LA STRUCTURE DE LA PAROI RECTALE :.....17

6.1.1. La Macroscopie :.....17

6.1.2. La Microscopie :	18
6.2. LE STADE PTNM :	18
6.3. LES FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES :	18
6.4. LA RÉPONSE PATHOLOGIQUE :	20
6.5. TESTS MOLÉCULAIRES :	21
7. DIAGNOSTIQUE ET EXPLORATIONS PRÉTHÉRAPEUTIQUES :	22
7.1. LE TOUCHER RECTAL (TR) :	22
7.2. LA RECTOSCOPIE :	22
7.3. IRM PELVIENNE :	22
7.4. ÉCHOGRAPHIE ENDO-RECTALE :	24
7.5. LE BILAN D'EXTENSION :	24
8. MOYENS THÉRAPEUTIQUES :	25
8.1. LA RADIOTHÉRAPIE:	25
8.1.1. Objectif de la radiothérapie :	26
8.1.2. Le choix des protocoles de radiothérapie néoadjuvante :	28
8.1.3. Évolution des indications avec le TNT:	31
8.1.4. Les techniques de radiothérapie :	31
8.2. LA CHIMIOTHÉRAPIE :	36
8.2.1. La chimiothérapie concomitante:	36
8.2.2. La chimiothérapie adjuvante :	37
8.3. LE TRAITEMENT TOTAL NÉOADJUVANT (TNT):	37
8.3.1. Séquençage du traitement néoadjuvant total (TNT):	38
8.3.2. L'intensification de la chimiothérapie par le FOLFORINOX dans le TNT :	39
8.3.3. La radiothérapie préopératoire de courte durée contre la CRT dans le TNT:	40
8.3.4. Omission sélective de de la radiothérapie dans TNT:	41
8.3.5. APPROCHE NON CHIRURGICALE DE SURVEILLANCE ACTIVE POUR LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE RÉPONSE CLINIQUE COMPLÈTE.....	43
8.3.6. Les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés dans le TNT:	45
8.3. LES THÉRAPIES CIBLÉES :	47
8.4. IMMUNOTHÉRAPIE :	48
8.5. LA CHIRURGIE :	50
9. LA SURVEILLANCE :	52
9.1. PENDANT LE TRAITEMENT :	52
9.2. SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT CURATIF :	53

CHAPITRE II : ÉTUDE PRATIQUE

1. OBJECTIFS.....	56
2. PATIENTS ET MÉTHODES.....	56
2.1. TYPE DE L'ÉTUDE :.....	56
2.2. LA POPULATION DE L'ÉTUDE :.....	56
2.2.1. Le recrutement:.....	56
2.2.2. Les critères d'inclusion :.....	57
2.2.3. Les critères de non inclusion :.....	57
2.2.4. Les critères d'exclusion:.....	57
2.3. ECHANTILLON DE L'ÉTUDE :.....	57
2.4. LA COLLECTE DES DONNÉES : (VARIABLES DE L'ÉTUDE) :.....	57
2.4.1. Interrogatoire :.....	58
2.4.2. Le bilan standard :.....	58
2.4.3. La Stadification de la tumeur:.....	59
2.5. LE DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE :.....	59
2.5.1. Les aspects thérapeutiques :.....	60
2.5.2. Examen anatomo-pathologique.....	62
2.5.3. Évaluation du traitement néoadjuvant :.....	63
2.6. LES MOYENS :.....	64
2.7. TRAITEMENT DES DONNÉES : ANALYSE STATISTIQUE:.....	65
2.8. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES :.....	66
2.9. PROGRAMMATION DE L'ÉTUDE :.....	66
3. RÉSULTATS :	67
3.1. ÉTUDE DESCRIPTIVE GLOBAL :.....	67
3.1.1. Identification de la population recrutée :	67
3.1.2. Les Facteurs de risque	71
3.1.3. Les caractéristiques de la maladie :.....	74
3.2. LES TRAITEMENTS :.....	82
3.2.1. Délais de Consultation.....	82
3.2.2. La répartition des traitements.....	83
3.2.3. La radiothérapie :.....	85
3.2.4. La Chimiothérapie :.....	89
3.2.5. La prise en charge chirurgicale :.....	90
3.3. ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT NÉOADJUVANT :	92
3.3.1. Évaluation de la réponse radiologique à l'IRM d'évaluation.....	92

3.3.2. Évaluation des résultats pathologiques :	94
3.4. LES RÉCIDIVES LOCALES ET MÉTASTASES :	101
3.5.1. Les récidives locales :	101
3.5.2. Les métastases :	102
3.5. ANALYSE BIVARIÉE:	105
3.5.1. La corrélation des critères personnels:	105
3.5.2. La réponse radiologique par groupe thérapeutique:	107
3.5.3. Type de chirurgie par groupe thérapeutique:	116
3.5.4. Le downstaging pathologique par groupe thérapeutique:	120
3.5.5. Les effets indésirables du traitement néoadjuvant par groupe thérapeutique:	122
3.5.6. Les complications per et postopératoires par groupe thérapeutique:	132
3.5.7. Les effets secondaires chroniques par groupe thérapeutique:	133
3.5.8. Les récidives locales et métastatiques par groupe thérapeutique:	134
3.6. ANALYSE DE LA SURVIE (KAPLAN-MEIER):	136
3.6.1. La survie de l'échantillon de l'étude :	136
3.6.2. La survie par schéma thérapeutique :	139
3.6.3. La survie en fonction de la dose de radiothérapie:	142
3.6.4. La survie en fonction de l'observance de la radiothérapie :	144
3.6.5. La survie en fonction des caractéristiques de la population: (Age, genre, IMC):	146
3.6.6. La survie en fonction des caractéristiques de la tumeur:	147
3.6.7. La survie en fonction de la chirurgie :	169
3.6.8. La survie globale de la réponse radiologique:	171
3.6.9. La survie en fonction de la réponse pathologique :	173
3.6.10. La survie en fonction des facteurs histo-pronostiques.	181
3.6.11. La survie globale de la récidive locale et/ou métastatique :	183
3.7. ANALYSE MULTIVARIÉE (MODÈLE DE COX) :	184
3.7.1. Résultats de l'analyse multivariée de la SG	184
3.7.2. Résultats de l'analyse multivariée de la SSR	195
4. DISCUSSION:	182
5. CONCLUSION- PERSPECTIVES:	217
RÉFÉRENCES:	222
ANNEXES :	238
ANNEXE 1.	239
ANNEXE 2.	240
ANNEXE 3.	241

ANNEXE 4.....	243
ANNEXE 5.....	243
ANNEXE 6.....	245
Summary.....	247
ملخص :.....	248
Résumé:	249

Liste des figures

Figure -1 : Répartition de l'incidence standardisée des cancers colorectaux par tranches d'âge chez les deux sexes (Réseau cancer Est et Sud-Est) [10].....	7
Figure -2 : Coupe horizontale du mésorectum chez l'homme.[18]	13
Figure -3 : Le plexus artériel (A) et plexus veineux (B) rectal. [19]	14
Figure -4 : Drainage lymphatique du rectum. [21].....	15
Figure -5 : La qualité de l'excision mésorectale, vue macroscopique[30].....	19
Figure -6 : Schéma de l'invasion extra-mural=EMS (extra mural spread) [37].....	23
Figure -7 : CTV du cancer du moyen et bas rectum selon la RTOG.[89]	34
Figure -8 : Dosimétrie et balistique d'une tumeur du rectum [93]	35
Figure -9 : Traitement à l'accélérateur linéaire par RT3D d'un cancer du rectum au centre de Radiothérapie du CHU Constantine.....	61
Figure -10 : Répartition des malades par sexe/âge	68
Figure -11 : Les villes de Provenance des patients.....	69
Figure -12 : Antécédents Personnels médicaux	70
Figure -13 : Répartition des malades selon les classes IMC.....	71
Figure -14 : Degrés de parenté des antécédents familiaux de cancer.....	72
Figure -15 : Les différents cancers familiaux.....	73
Figure -16 : Évolution de la maladie en mois	74
Figure -17 : Fréquence de l'anémie initiale par grade.....	76
Figure -18 : Répartition des adénopathies satellites	78
Figure -19 : Classification TNM.....	79
Figure -20 : Groupement par stade TNM.....	80
Figure -21 : Diagnostic histologique.....	81
Figure -22 : Délai de Consultation (jours)	82
Figure -23 : Délai consultation début du traitement (jours).....	82
Figure -24 : Délai entre la consultation et le début du traitement par groupe thérapeutique..	83
Figure -25 : Les deux groupes thérapeutiques.....	84
Figure -26 : Étalement de la RT par jours.....	85
Figure -27 : Respect de l'étalement de la RT	86
Figure -28 : Respect de l'étalement du traitement par groupe thérapeutique.....	86

Figure -29: Volumes du PTV 45 en mm ³	87
Figure -30: Volume du PTV réduit en mm ³	87
Figure -31 : Volume de la vessie en mm ³	87
Figure -32: Volume du sac intestinal en mm ³	87
Figure -33: Planification des faisceaux de traitement du volume réduit.....	88
Figure -34: Respect de l'indication chirurgicale initiale en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant.....	90
Figure -35: Type de chirurgie.....	91
Figure -36: Le downstaging au traitement néoadjuvant à l'IRM d'évaluation.....	92
Figure -37: Stade clinique à l'IRM d'évaluation yTNM.....	93
Figure -38: Le type histologique sur la pièce opératoire	94
Figure -39: Score DWORAK.....	95
Figure -40: Les différents facteurs histopronostiques.....	96
Figure -41: Fréquence de l'atteinte ganglionnaire ypN.....	97
Figure -42 : Nombre des adénopathies prélevées et étudiées.....	98
Figure -43: Le downstaging pathologique aux traitements néoadjuvants.....	99
Figure -44: Stade ypTNM.....	100
Figure -45 : Délai de la récurrence locale (mois).....	101
Figure -46 : Délai d'apparition des métastases (mois).....	103
Figure -47 : Corrélation entre le genre et la classe d'âge < ou > à 50 ans.....	105
Figure -48: Corrélation entre le genre et les classes IMC.....	105
Figure -49: Corrélation entre antécédents familiaux et l'âge	106
Figure -50: Corrélation entre antécédents familiaux et sexe.....	106
Figure -51 : Réponse radiologique sur la CRM.....	108
Figure -52 : Réponse ganglionnaire radiologique par sous groupes thérapeutique.....	109
Figure -53 : L'indication chirurgicale initiale prévue par régime thérapeutique.....	116
Figure -54 : Croisement entre les différents types de chirurgie et le régime thérapeutique.....	117
Figure -55: Croisement entre Indication chirurgicale initiale * Type de chirurgie réalisée après traitement néoadjuvant.....	119
Figure -56: Croisement entre l'atteinte sphinctérienne initiale et le type de chirurgie après traitement néoadjuvant.....	119
Figure - 57: L'anémie par grade sur les 5 semaines de traitement.....	122

Figure -58: Fréquence et grades de la neutropénie sur les 5 semaines de traitement.....	123
Figure - 59: Fréquence et grades de la thrombopénie sur les 5 semaines de traitement.....	124
Figure -60 : Fréquence des diarrhées par semaine et par groupe thérapeutique.....	125
Figure -61 : Fréquence et grade de l'épithélite en cours de traitement.....	126
Figure -62 : (A) Épithélite G1 à S2 (B) Épithélite G2 à S4.....	127
Figure -63: Fréquence des troubles urinaires en cours de traitement.....	128
Figure -64: Fréquence des vomissements par semaine pour les deux traitements.....	129
Figure -65 : Fréquence des nausées en cours de traitement.....	130
Figure -66 : Corrélation de la douleur avec le régime thérapeutique.....	131
Figure -67 : Fréquence des complications per et postopératoires/ régime thérapeutique...	132
Figure -68: Fréquence des Récidives locales et métastatiques/ régime thérapeutique	134
Figure -69 : Corrélation entre l'ascension des ACE et la récurrence métastatique.....	135
Figure -70: La survie globale	136
Figure -71: La survie sans récurrence.....	137
Figure -72: la survie sans métastases (mois).....	138
Figure -73: La survie globale par groupe thérapeutique.....	139
Figure -74 : La survie sans récurrence par groupe thérapeutique.....	140
Figure -75: La survie sans métastases par groupe thérapeutique.....	141
Figure -76 : La survie globale par dose de radiothérapie reçue.....	142
Figure -77: la survie sans récurrence en fonction de la dose de radiothérapie.....	143
Figure -78 : La survie globale pour l'observance de la radiothérapie.....	144
Figure -79 : La survie sans récurrence pour l'observance de la radiothérapie.....	145
Figure -80: La survie SSR par âge.....	146
Figure -81: La survie globale par âge.....	146
Figure -82 : La survie globale selon la taille tumorale initiale.....	147
Figure -83: La survie sans récurrence selon la taille tumorale initiale.....	148
Figure -84 : La survie globale en fonction de la CRM.....	149
Figure -85 : La survie sans récurrences en fonction de la CRM.....	150
Figure -86 : Distributions de survie SG pour les différents niveaux des ADPs satellites....	151
Figure -87: Distributions de survie SSR pour les différents niveaux de ADP satellites.....	152
Figure -88 : La survie globale en fonction des adénopathies latérales.....	153
Figure -89: La survie sans récurrence des adénopathies latérales	154

Figure -90: la survie globale en fonction du stade de la tumeur (T).....	155
Figure -91: La survie sans récurrence en fonction du stade de la tumeur (T).....	156
Figure -92: La survie globale par stade TNM.....	157
Figure -93 : la survie sans récurrences par stade TNM.....	158
Figure -94: La survie globale par localisation de la tumeur.....	159
Figure -95: La survie sans récurrences en fonction de la localisation de la tumeur.....	160
Figure -96: La survie globale en fonction des nodules satellites.....	161
Figure -97: La survie sans récurrences en fonction des nodules satellite.....	162
Figure -98 : La survie globale en fonction du grade histologique.....	163
Figure -99: La survie sans récurrence en fonction du grade histologique.....	164
Figure -100 : La survie globale en fonction du type histologique.....	165
Figure -101 : La survie sans récurrence en fonction du type histologique.....	166
Figure -102: La survie globale en fonction de la valeur des ACE.....	167
Figure -103: La survie sans récurrence en fonction de la valeur des ACE	168
Figure -104: La survie globale en fonction du type de chirurgie.....	169
Figure -105: La survie sans récurrence en fonction du type de chirurgie.....	170
Figure -106: La survie globale en fonction de la réponse radiologique.....	171
Figure -107: La survie sans récurrence en fonction de la réponse radiologique.....	172
Figure -108: La survie globale en fonction de la réponse pathologique.....	173
Figure -109 : La survie sans récurrence en fonction de la réponse pathologique.....	174
Figure -110: la survie globale des pCR par dose de radiothérapie.....	175
Figure -111 : La survie sans récurrences des pCR par dose de radiothérapie.....	176
Figure -112 : La survie globale en fonction des facteurs histopronostiques.....	177
Figure -113 : La survie sans récurrence en fonction des facteurs histopronostiques.....	178
Figure -114 : La survie globale des récurrences.....	179

Liste des tableaux

Tableau -1 : La réponse pathologique selon le grade de Dworak [31].....	20
Tableau -2 : La réponse pathologique selon le score de régression modifié de Ryan [32]. ...	20
Tableau -3 : Intensification de la radiothérapie dans le cancer du rectum: synthèse des études.....	30
Tableau -4 : Détermination et délimitation des volumes cibles (Consensus RTOG/ ICRU) [80, 87, 88, 89, 90, 91, 92].....	33
Tableau -5 : Les contraintes de dose aux organes à risque [93].....	34
Tableau -6 : Caractéristiques méthodologiques et cliniques des principales études évaluant le TNT dans le cancer du rectum	46
Tableau -7 : Résultats des principales études évaluant le TNT dans le cancer du rectum	47
Tableau -8 : Répartition des patients par Classes d'âge	67
Tableau -9 : Répartition des malades par sexe.....	68
Tableau -10 : Situation familiale des malades	69
Tableau -11 : Antécédents Personnels médicaux et chirurgicaux	70
Tableau -12 : Les facteurs de risque liés au niveau socio-économique et aux habitudes des patients	71
Tableau -13 : Degrés de parenté des Antécédents familiaux de cancer.....	72
Tableau -14 : Type de cancer dans les antécédents familiaux.....	73
Tableau -15 : Évolution de la maladie (mois)	74
Tableau -16 : les signes fonctionnels et cliniques de la maladie.....	75
Tableau -17 : Les facteurs biologiques liés à la maladie	76
Tableau -18 : Caractéristiques radiologiques des tumeurs à l'IRM initiale	77
Tableau -19 : Classification TNM.....	79
Tableau -20 : Le stade TNM.....	80
Tableau -21 : Diagnostic histologique.....	81
Tableau -22 : Délais de Consultation et de traitement (jours).....	82
Tableau -23 : Les deux groupes thérapeutiques.....	84

Tableau -24: Étalement de la RT par jours.....	85
Tableau -25: Volumes des PTV et des OAR en mm ³	87
Tableau -26: Chimiothérapie d'induction et adjuvante.....	89
Tableau -27 : L'indication chirurgicale initiale.....	90
Tableau -28: Type de chirurgie.....	91
Tableau -29: La régression radiologique au traitement néoadjuvant.....	92
Tableau -30: Le type histologique	94
Tableau -31: Score DWORAK.....	95
Tableau -32: Les différents facteurs histo-pronostiques.....	96
Tableau -33: Fréquence de l'atteinte ganglionnaire ypN.....	97
Tableau -34: Les métastases découvertes en peropératoire.....	98
Tableau -35: Le downstaging pathologique aux traitements néoadjuvants.....	99
Tableau -36: Stade ypTNM.....	100
Tableau -37 : Délai de la récurrence locale (mois).....	101
Tableau -38 : Délai d'apparition des métastases (mois).....	102
Tableau -39 : Les différentes localisations métastatiques.....	104
Tableau -40: Le downsizing tumorale après traitement néoadjuvant.....	107
Tableau -41: Le downsizing tumorale par groupe thérapeutique.....	107
Tableau -42: La réponse radiologique sur la CRM.....	108
Tableau -43: La réponse radiologique sur les adénopathies satellites.....	109
Tableau -44: La réponse radiologique sur les Nodules satellites.....	110
Tableau -45 : Tableau croisé de la réponse radiologique sur l'atteinte sphinctérienne	111
Tableau -46: Tableau croisé de la réponse radiologique sur le mésorectum.....	112
Tableau -47: Tableau croisé de la réponse radiologique sur la localisation de la tumeur/ marge anale.....	113
Tableau -48: Croisement entre les stades cliniques avant et après traitement néoadjuvant par groupe thérapeutique.....	114
Tableau -49: Croisement entre la réponse clinique * Groupe thérapeutique.....	115

Tableau -50 : La chirurgie prévue initialement*le groupe thérapeutique.....	116
Tableau -51 : Croisement entre le type de chirurgie après réponse aux traitements néoadjuvants et groupe thérapeutique.....	117
Tableau -52: croisement entre Indication chirurgicale initiale * Type de chirurgie réalisée après traitement néoadjuvant.....	118
Tableau -53: Croisement entre la Réponse pathologique * Groupe thérapeutique	120
Tableau -54 : Downstaging pathologique, Stade ypTNM par groupe thérapeutique.....	121
Tableau -55: L'anémie sur les 5 semaines de traitement* groupe thérapeutique.....	122
Tableau -56 : La Neutropénie sur les 5 semaines *groupe thérapeutique.....	123
Tableau -57: La Thrombopénie sur les 5 semaines * groupe thérapeutique	124
Tableau -58: Diarrhées sur les 5 semaines * groupe thérapeutique.....	125
Tableau -59 : Épithélite sur les 5 semaines * groupe thérapeutique	126
Tableau -60: Les troubles urinaires sur les 5 semaines *groupe thérapeutique.....	128
Tableau -61: Vomissements sur les 5 semaines * groupe thérapeutique	129
Tableau -62: Nausées par 5 semaines * groupe thérapeutique	130
Tableau -63 : Perte de poids et douleurs* groupe thérapeutique.....	131
Tableau -64 : Complications per et postopératoires* groupe thérapeutique.....	132
Tableau -65: Effets secondaires après six mois*groupe thérapeutique.....	133
Tableau -66: Récidives*groupe thérapeutique.....	134
Tableau -67: Croisement entre l'Ascension des ACE * Récidive.....	135
Tableau -68: La survie globale	136
Tableau -69: La survie sans récidive.....	137
Tableau -70: la survie sans métastases.....	138
Tableau -71: La survie globale par groupe thérapeutique.....	139
Tableau -72 : La survie sans récidive par groupe thérapeutique.....	140
Tableau -73: La survie sans métastases par groupe thérapeutique.....	141
Tableau -74 : La survie globale par dose de radiothérapie reçue.....	142
Tableau -75: la survie sans récidive en fonction de la dose de radiothérapie.....	143
Tableau -76 : La survie globale pour l'observance de la radiothérapie.....	144

Tableau -77 : La survie sans récurrence pour l'observance de la radiothérapie.....	145
Tableau -78 : La survie des patients selon les critères cliniques (Age, Sexe et IMC).....	146
Tableau -79 : La survie globale selon la taille tumorale initiale.....	147
Tableau -80 : La survie sans récurrence selon la taille tumorale initiale.....	148
Tableau -81 : La survie globale en fonction de la CRM.....	149
Tableau -82 : La survie sans récurrences en fonction de la CRM.....	150
Tableau -83 : Distributions de survie SG pour les différents niveaux des ADPs satellites.	151
Tableau -84 : Distributions de survie SSR pour les différents niveaux des ADPs satellites	152
Tableau -85 : La survie globale en fonction des adénopathies latérales.....	153
Tableau -86 : La survie sans récurrence des adénopathies latérales par rapport aux autres localisations ganglionnaires.....	154
Tableau -87 : la survie globale en fonction du stade de la tumeur (T).....	155
Tableau -88 : La survie sans récurrence en fonction du stade de la tumeur (T).....	156
Tableau -89 : La survie globale par stade TNM.....	157
Tableau -90 : la survie sans récurrences par stade TNM.....	158
Tableau -91 : La survie globale par localisation de la tumeur.....	159
Tableau -92 : La survie sans récurrences en fonction de la localisation de la tumeur.....	160
Tableau -93 : La survie globale en fonction des nodules satellites.....	161
Tableau -94 : La survie sans récurrences en fonction des nodules satellite.....	162
Tableau -95 : La survie globale en fonction du grade histologique.....	163
Tableau -96 : La survie sans récurrence en fonction du grade histologique.....	164
Tableau -97 : La survie globale en fonction du type histologique.....	165
Tableau -98 : La survie sans récurrence en fonction du type histologique.....	166
Tableau -99 : La survie globale en fonction de la valeur des ACE.....	167
Tableau -100 : La survie sans récurrence en fonction de la valeur des ACE	168
Tableau -101 : La survie globale en fonction du type de chirurgie.....	169
Tableau -102 : La survie sans récurrence en fonction du type de chirurgie.....	170
Tableau -103 : La survie globale en fonction de la réponse radiologique.....	171

Tableau -104: La survie sans récurrence en fonction de la réponse radiologique.....	172
Tableau -105 : La survie globale en fonction de la réponse pathologique.....	173
Tableau -106 : La survie sans récurrence en fonction de la réponse pathologique.....	174
Tableau -107 : La survie globale des pCR par dose de radiothérapie.....	175
Tableau -108 : La survie sans récurrences des pCR par dose de radiothérapie.....	176
Tableau -109 : La survie globale en fonction des facteurs histo-pronostiques.....	177
Tableau -110 : La survie sans récurrence en fonction des facteurs histo-pronostiques.....	178
Tableau -111 : La survie globale des récurrences.....	179
Tableau -112 : Résultats de l'analyse multivariée de la SG (modèle de Cox).....	180
Tableau -113 : Résultats de l'analyse multivariée de la SSR (modèle de Cox).....	181
Tableau -114: Une proposition de traitement centrée sur le patient pour sélectionner la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer du rectum localisé [194]	219

Liste des abréviations, sigles et acronyme

ACE: Antigène Carcino Embryonnaire

ADNtc: Acide Désoxyribonucléique tumoral circulant =La Biopsie Liquide

ADP: Adénopathie

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Comité mixte américain sur le cancer)

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASTRO : The American Society for Radiation Oncology

CCR : Cancer colorectal

cCR : Réponse clinique complète

CR : Cancer du rectum

CRM : Marge de résection Circonférentielle

CSCO: Clinical Oncology Council

CTV: Cible Target Volume ou Volume cible anatomo-clinique

dMMR : Réparation des mésappariements déficients

EIN : Ganglions lymphatiques iliaques externes

EMS: Extra Mural Spread (invasion extra-murale)

EMVI : Invasion veineuse extra-murale

EOCRC: Early-Onset Colorectal Cancer

EORTC : The European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESMO: European Society for Medical Oncology

ESTRO : The European Society of Radiotherapy & Oncology

FIR : Fosse ischio-rectale

I IN : Internes Iliques Nodes ou Ganglions lymphatiques iliaques internes

IMC: Indice de Masse Corporel

IARC: Locally advanced rectal cancer

ICRU : International Commission Radiation Unit

IMRT : Radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI)

INCa: Institut National du cancer, France

INCRT : Chimiothérapie d'induction ou de consolidation avec chimioradiothérapie

INSP: Institut Nationale de Santé Publique, Algérie

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LARS : Low Anterior Rectal Résection Syndrome

LLN : Ganglions lymphatiques latéraux ou pelviens

LVI : Invasion lympho-vasculaire

M : Mésorectum

MPR : Réponse pathologique majeure

MSI-H : Instabilité élevée des microsatellites

MSI-L : Instabilité microsatellite faible

MSS : Microsatellite stable

NCCN Guidelines : National Comprehensive Cancer Network Guidelines

NOM : Non-Operative Management (Méthode non opératoire)

NR : Non enregistrer.

OAR: Organe à risque

ON : Ganglions obturateurs

ORR : Taux de réponse objectif

pCR : Pathologic complete response (Réponse pathologique complète)

pMMR : Réparation efficace des mésappariements

PN : Presacré Node (Ganglions lymphatiques présacrés)

PTV: Planning Target Volume ou volume cible de planification

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCT/ RCC : Radio-Chimiothérapie Concomitante

RT: Radiothérapie

RT3D : Radiothérapie conformationnelle en trois dimension

RTOG : The Radiotherapy Oncology Group

Score DWORAK: Score de réponse pathologique

SEER : Surveillance, Epidemiology, End Results

SG: Survie Globale

SSM: Survie Sans Métastases

SSR: Survie Sans Récidives

SRT : Short radiotherapy (Radiothérapie courte durée)

TNM: T,tumor; N, nodes; M, metastasis

TNT: Total Neoadjuvant Treatment ou traitement néoadjuvant total

TRG : Thérapeutic Response Grade

TROG : The Trans Tasman Radiation Oncology Group

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy

UICC: Union International Contre le Cancer

WCRF: World Cancer Research Fund

ypTNM: Classification TNM pathologique après traitement néoadjuvant

INTRODUCTION

PROBLÉMATIQUE

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) suscite à ce jour un grand intérêt dans la recherche clinique et thérapeutique, étant l'une des tumeurs les plus fréquentes, avec une incidence en constante augmentation. Il se classe au troisième rang des cancers les plus diagnostiqués, avec plus de 1,9 million de nouveaux cas en 2022 ^[1] en particulier, le cancer du rectum (CR) qui représente une proportion significative de ces CCR, avec un taux de survie globale à cinq ans de 55 à 65 %, tous stades confondus. Cependant, ce taux varie fortement selon le stade, il atteint plus de 85 % au stade I, chute à 50-60 % au stade II, 30-40 % au stade III, et tombe à 7 % au stade IV ^[2].

Ce cancer est non seulement associé à une forte diffusion métastatique, mais expose également à des récidives locales (RL), souvent invalidantes et non résécables. Le traitement classique repose principalement sur une résection chirurgicale carcinologique, précédée d'un traitement néoadjuvant associant radiothérapie et chimiothérapie concomitante (RCT) ou, dans certains cas, une radiothérapie courte (SRT). La chirurgie seule est réservée aux patients présentant un cancer à un stade précoce (environ 15 % des cas). Dans les années 1980, après résection chirurgicale, les taux de récurrence locale et de métastases (M) à cinq ans atteignaient chacun environ 30 % ^[3].

Face à l'inefficacité des chimiothérapies adjuvantes de l'époque, l'effort s'est alors concentré sur la réduction des RL. Depuis les années 1990, trois avancées majeures ont révolutionné la prise en charge de ce cancer. D'une part, l'exérèse complète du mésorectum (TME) est devenue un standard, permettant de réduire significativement le taux de récurrences. D'autre part, la radiochimiothérapie postopératoire a prouvé son efficacité pour les stades pT4N0 et pTxN1-2, devenant ainsi un traitement standard ^[4] enfin, la radiochimiothérapie préopératoire s'est imposée comme une avancée clé dans les stades II et III, démontrant, à travers six grandes études, une réduction significative des RL de l'ordre de 50 % ^[5].

Le choix de la chimiothérapie associée à la radiothérapie préopératoire a fait l'objet d'importants essais cliniques, notamment l'essai NSABP R-04 (2004-2008), cet essai a comparé deux traitements néoadjuvants; la radiothérapie associée à la Capecitabine avec ou sans Oxaliplatine, et la radiothérapie avec perfusion continue de 5-FU avec ou sans Oxaliplatine. Les résultats publiés en 2014 n'ont montré aucune différence significative en termes de contrôle locorégional, de toxicité, de survie sans maladie, ni de survie globale ^[6].

Dans l'essai EORTC, la chimiothérapie, quelle que soit la séquence administrée, a permis d'améliorer le contrôle local, mais aucun effet significatif n'a été observé sur la survie sans maladie et la survie globale^[7].

Malgré ces avancées, la majorité des récurrences (quatre sur cinq) sont des métastases. Ainsi, la prise en charge de la maladie micro-métastatique est devenue prioritaire; une autre question s'est alors imposée, comment définir les patients à haut risque de métastases ?. La méta-analyse de Gunderson (2004), a repris les résultats de cinq essais américains, et a permis de définir trois groupes pronostiques en fonction de la survie globale à cinq ans et a permis ainsi d'identifier le groupe à haut risque métastatique^[8].

Face à ces limites, des nouvelles stratégies d'intensification du traitement néoadjuvant sont actuellement explorées. Deux essais randomisés de phase III présentés à l'ASCO 2020 ont évalué des schémas thérapeutiques expérimentaux intégrant une chimiothérapie néoadjuvante. L'étude PRODIGE23 a testé une chimiothérapie d'induction pour les stades II et III, tandis que l'étude RAPIDO a examiné un schéma de radiothérapie courte suivi d'une chimiothérapie de consolidation pour les tumeurs à haut risque métastatique. Les deux essais ont montré une réduction significative du risque de récurrence métastatique, justifiant récemment, l'intégration de ces protocoles dans les nouveaux standards thérapeutiques^[9].

Bien que ces protocoles soient devenus les standards dans la prise en charge du cancer du rectum localement avancé (LARC), leur faisabilité et leur bénéfice réel en pratique courante nécessitent encore une analyse approfondie. C'est dans ce contexte de mutation des pratiques que s'inscrit notre recherche.

Problématique de l'étude:

Dans quelle mesure une stratégie de prise en charge stratifiée basée sur le T, N et la CRM, permet-elle d'améliorer le pronostic du LARC ?.

En intensifiant le traitement néo-adjuvant pour les formes à haut risque par une chimiothérapie d'induction et une surimpression de dose de radiothérapie; et en maintenant la radio-chimiothérapie (RCT) comme traitement standard pour les tumeurs considérées de bon pronostic ouvrant ainsi la voie à une personnalisation thérapeutique.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal: Apprécier **l'impact de la stratification** sur le **contrôle local** et **systémique**, et par conséquent sur l'amélioration des taux de **survie**.

Les objectifs secondaires sont:

- ◆ Évaluer la réponse tumorale (pCR) et le downstaging ganglionnaire (ypN0) sous traitement intensifié pour les formes initialement défavorables.
- ◆ Évaluer la sécurité thérapeutique du schéma intensifié.
- ◆ Apprécier l'influence du traitement intensifié sur la préservation sphinctérienne et la modification des indications chirurgicales initiales.
- ◆ Améliorer les délais de prise en charge après l'instauration précoce de la chimiothérapie d'induction pour les patients à haut risque.

CHAPITRE I

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Introduction :

Le cancer du rectum demeure une pathologie préoccupante du fait de sa fréquence, sa gravité et des séquelles fonctionnelles altérant la qualité de vie des patients et ce malgré les progrès récents des thérapeutiques et l'amélioration du pronostic vital.

2. Epidémiologie

2.1. Épidémiologie descriptive :

Les cancers colorectaux occupent le troisième rang en terme d'incidence (GLOBOCAN 2022), représentant environ 10 % de l'ensemble des nouveaux cas $\approx 1,926$ million de nouveaux cas et, avec un taux de mortalité estimé à 9,4 % $\approx 904\ 000$ décès ^[1].

En Algérie, l'incidence brute de l'ensemble des cancers est en augmentation constante au cours de la dernière décennie. Selon les données du registre des cancers de l'Est et du Sud-Est algérien (Réseau Est et Sud-Est), 19 033 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés en 2017 pour les deux sexes confondus ^[10].

L'incidence brute des cancers colorectaux suit également une tendance à la hausse chez les deux sexes. Chez la femme, elle a presque doublé en l'espace de trois ans, passant d'un taux brut de 8,2/100 000 h à 15,9/100 000 h. Le cancer du rectum représentait environ 48 % de l'ensemble des cancers colorectaux; néanmoins, la majorité des registres algériens rapportent une prédominance des cancers coliques par rapport aux cancers du rectum, avec un ratio variant entre 1,5 et 2 ^[10].

Ce même registre renseigne que le cancer colorectal occupait la deuxième position chez l'homme, après le cancer broncho-pulmonaire, et également la deuxième position chez la femme, après le cancer du sein, dans la région de l'Est algérien . Par ailleurs, les registres de l'institut nationale de santé publique (l'INSP publié en 2024) ^[11] enregistrent environ 6500 nouveaux cas par an de cancer colorectal, avec près de 3500 hommes et 3000 femmes, confirmant une tendance à la hausse et classe le CCR à la 1ère place devant le cancer du poumon chez l'homme et au 2ème rang, après le cancer du sein chez la femme. Le CCR constitue également la troisième cause de décès par cancer en Algérie (INSP) ^[11].

l'incidence du cancer colorectal augmente significativement avec l'âge, en particulier à partir de 50 ans, et ce pour les deux sexes ^[10].

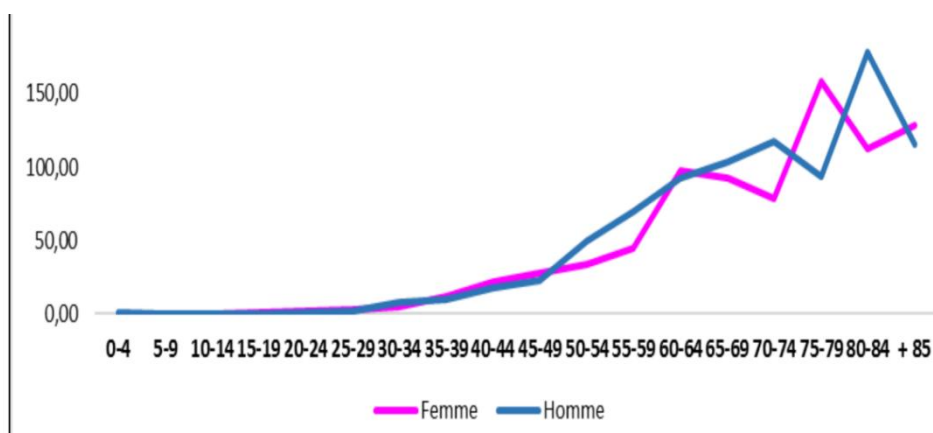


Figure-1 : Répartition de l'incidence standardisée des cancers colorectaux par tranches d'âge chez les deux sexes (Réseau cancer Est et Sud-Est), 2017 ^[10].

2.2. Facteurs de risque :

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, ils surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et ils sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas ^[12].

2.2.1. Facteurs de risque liés à l'âge :

L'âge supérieur à 50 ans est le principal facteur de risque de cancer colorectal. 90 % des cancers colorectaux sont diagnostiqués à partir de 50 ans. Le risque d'avoir un cancer colorectal dans la population âgée de 50 à 75 ans sans autre facteur de risque que l'âge a été estimé à 3,5 % ^[12].

2.2.2. Facteurs de risque liés à une mutation génétique :

- Le syndrome de Lynch (Hereditary non-polyposis colorectal cancer HNPCC ou cancer colorectal héréditaire sans polypose): est la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires, le risque de cancer colorectal serait de 80 %. Sa transmission est autosomique dominante. L'anomalie touche les gènes des protéines de réparation des mésappariements (MMR) des erreurs de réplication de l'ADN : MSH2, MLH1, MSH6 (dont la mutation BRAF V600E). Ce syndrome est défini par la présence de l'ensemble des critères d'Amsterdam, au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre HNPCC

(côlon-rectum, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales) histologiquement prouvés ; les sujets atteints doivent être unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations et un des cancers doit avoir été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans. Les formes incomplètes sont fréquentes [12].

- La polypose adénomateuse familiale (PAF) est caractérisée par la présence de centaines ou de milliers d'adénomes au niveau du côlon ou du rectum, elle est liée à 2 types de mutations, du gène APC (5q21-q22), et du gène MUTYH (1p34.1). Dans les deux cas, il existe des manifestations extra-coliques bénignes et malignes qui peuvent être responsables d'une morbidité importante (tumeur desmoïde et tumeur duodénale). En l'absence de traitement, le risque de cancer colorectal est de 100 %. La fréquence cumulée de cancer sur le rectum restant après colectomie serait comprise, selon les données de la littérature, entre 5 % et 10 % à 50 ans et entre 14 % et 30 % à 60 ans [13].

2.2.3. Facteurs de risque liés à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

Ils regroupent deux maladies qui se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif évoluant par poussées; la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces maladies touchent environ une personne sur mille (incidence de 5 cas/100 000 habitants/an) à un âge compris entre 20 et 30 ans. Elles seraient secondaires à une prédisposition génétique à laquelle peuvent s'associer des cofacteurs immunologiques et environnementaux [14].

- La maladie de Crohn : l'augmentation du risque de cancer colorectal est observée après 7 à 10 ans d'évolution, notamment en cas d'atteinte colique au-delà du sigmoïde. Le risque de cancer colorectal varie avec l'âge de début de la maladie, l'augmentation du risque est de 3 % si début à 30 ans et de 10 % si début à 45 ans [14].
- La rectocolite hémorragique : l'augmentation du risque de cancer colorectal est observée après 7 à 10 ans d'évolution. Il est estimé à 2 % après 10 ans (IC 95 % = 1-3 %), 8 % après 20 ans (IC 95 % = 4-13 %) et 18 % après 30 ans (IC 95% = 8-27 %). À durée d'évolution égale, le risque de cancer colorectal est d'autant plus élevé que la maladie a commencé à un âge jeune [14].

2.2.4. Facteurs de risque liés à un antécédent familial ou personnel de l'adénome ou de cancer colorectal :

- Antécédent familial de cancer colorectal : le risque de cancer dépend du nombre et de l'âge des parents touchés et du degré de parenté avec ce ou ces derniers, soit 2,25% si un seul parent au 1er degré a eu un cancer colorectal ; 4,25% si plusieurs parents ont eu un cancer colorectal ; 3,87% si le cancer du parent a été diagnostiqué avant l'âge de 45 ans ; 2,25% si le cancer du parent a été diagnostiqué entre 45 et 59 ans. Il existe également un sur-risque de cancer dans la fratrie et chez les enfants d'une personne ayant eu un adénome rectocolique de diamètre > 10 mm ou à contingence villeuse.
- Antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal : chez un malade qui a eu une résection complète d'un cancer colorectal, le risque d'un nouveau cancer colorectal est significativement plus élevé dans les cinq premières années suivant le traitement du cancer colorectal initial. En cas d'antécédent personnel d'adénome colorectal, le risque d'un nouvel adénome colorectal est multiplié par 4 si l'adénome avait une structure villeuse ou était d'un diamètre > 10 mm, et est multiplié par 7 si les adénomes étaient multiples ^[14].

2.2.5. Facteurs de risque liés au mode de vie :

- Hygiène de vie : alcool et tabac
L'éthanol, classé cancérigène de groupe 1, accroît l'incidence du cancer colorectal (CCR) de 9 %. Cette toxicité s'explique par sa métabolisation en acétaldéhyde par la flore colique et par l'induction d'une carence en folates. Parallèlement, le tabagisme constitue un facteur de risque autonome pour le développement d'adénomes et de carcinomes rectocoliques. Le risque est ici corrélé à une relation dose-effet, mesurée par la durée de l'exposition et le nombre de paquets-années.
- Syndrome métabolique et obésité
L'excès pondéral corrèle fortement avec la cancérogénèse colorectale : chaque élévation de l'IMC de 5 kg/m² augmente le risque de 15 %, culminant à un sur risque de 33 % chez les sujets obèses (IMC > 30 kg/m²). L'adiposité abdominale joue un rôle prédominant via un état inflammatoire chronique et des désordres endocriniens.

L'hyperinsulinémie et l'élévation de l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) stimulent la prolifération cellulaire tout en inhibant l'apoptose.

- Facteurs nutritionnels : viandes et fibres

Une alimentation riche en viandes rouges et transformées (charcuteries) est associée à une hausse du risque de 29 % et 21 % respectivement par portion quotidienne. La toxicité résulte de l'excès de fer héminique, favorisant la production de composés N-nitrosés et de radicaux libres. À l'inverse, une consommation insuffisante de végétaux et de fibres, couplée à la sédentarité, favorise l'oncogénèse [14].

2.2.6. Facteurs de risque lié à l'acromégalie :

L'exposition prolongée à des taux supranormaux d'hormone de croissance et d'IGF-1 chez les patients acromégales multiplie par 2 à 3 la prévalence des adénomes et des cancers coliques, soulignant l'importance d'un dépistage spécifique dans cette population [15].

2.2.7. Trois niveaux de risque définis pour le cancer colorectal :

Le dépistage repose sur trois niveaux de risque établis [16] :

- Risque moyen : concerne la population générale de plus de 50 ans (de 50 à 74 ans) sans antécédent particulier (risque estimé à 3,5 %).
- Risque élevé : inclut les patients avec des antécédents personnels de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), d'acromégalie ou d'adénomes avancés (> 10 mm). Ce groupe comprend aussi les apparentés au premier degré de patients atteints de CCR.
- Risque très élevé : concerne les syndromes génétiques prédisposants, principalement la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch.

2.3. Épidémiologie d'intervention :

2.3.1. La prévention primaire et mesures hygiéno-diététiques

La réduction de l'incidence du CCR repose sur une modification des comportements de santé :

- **Activité physique** : une pratique régulière (modérée ou intense) réduit le risque de 18 % à 50 %. Elle doit être couplée à une lutte contre la sédentarité.
- **Équilibre nutritionnel** : il est préconisé de limiter la viande rouge à moins de 500 g/semaine et de favoriser les sources de calcium (lait) et les fibres (céréales complètes, légumineuses) qui exercent un rôle protecteur probable.
- **Éviction des toxiques** : sevrage tabagique et limitation de la consommation d'alcool.
- **Prévention pharmacologique (Chimio-prévention)**: l'aspirine a démontré une capacité de réduction du risque relatif de carcinogénèse (13 % à 39 %) par l'inhibition de la voie des prostaglandines et la stimulation de l'apoptose. Toutefois, son utilisation à large échelle reste limitée par le risque iatrogène d'hémorragies intracrâniennes ^[16].

2.3.2. Le dépistage du cancer colorectal :

La détection précoce du cancer colorectal repose sur deux approches complémentaires, dictées par le niveau de risque du consultant :

- **Le dépistage organisé (Stratégie de santé publique)**
Ce programme s'adresse à la population à risque moyen, ciblant les individus asymptomatiques âgés de 50 à 74 ans. La procédure standard repose sur le test immunologique fécal (iFOBT), qui a supplanté l'ancien test au gaïac (Hemoccult) grâce à sa meilleure sensibilité et une ergonomie simplifiée (un seul prélèvement requis). En cas de test négatif, une surveillance bisannuelle est préconisée. Un résultat positif (observé dans 2 à 3 % des cas) impose systématiquement la réalisation d'une coloscopie totale afin d'identifier l'origine du saignement occulte.
- **Le dépistage individuel et ciblé (Approche opportuniste)**
Cette modalité concerne les sujets à risque élevé ou très élevé, identifiés par leurs antécédents personnels, familiaux ou l'apparition de signes d'appel cliniques. Pour ces patients, la coloscopie d'emblée constitue l'examen de référence.

Face à une suspicion de prédisposition génétique (Syndrome de Lynch, PAF), une consultation d'oncogénétique est indispensable pour identifier d'éventuelles mutations germinales. En cas de confirmation moléculaire, la surveillance s'appuie sur la chromocoloscopie, une technique optimisant la détection des lésions dysplasiques planes [16, 17].

3 . Anatomie du rectum :

3.1. Classification anatomique

Le rectum est la partie terminale du tube digestif, il fait suite au colon sigmoïde en regard de la 3^{ème} vertèbre sacrée. Il est formé de 2 parties, le rectum pelvien, c'est l'ampoule rectale, réservoir des matières fécales, qui mesure 12 à 15 cm , dérivé de l'intestin primitif ayant donc un méso dorsal (le mésorectum), et le rectum périnéal qui est le canal anal, il mesure 2-4 cm , muni d'un système sphinctérien performant assurant la continence anale parfaitement repérable par le toucher rectal, dérivé de l'ectoderme et n'ayant donc pas de méso. La localisation des tumeurs du rectum est étalonnée par rapport à la marge anale ou par rapport au bord supérieur du sphincter. On peut diviser le rectum en trois parties :

- Bas rectum : Qui se termine au bord supérieur des releveurs et correspond au rectum sous-péritonéal à 5 cm de la marge anale
- Moyen rectum : > 5 à 10 cm de la marge anale
- Haut rectum : Grossièrement sus péritonéale, situé au-dessus du cul-de-sac de Douglas à > 10 à 15 cm de la marge anale
- Jonction rectum-sigmoïde : > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3^{ème} vertèbre sacrée [18].

3.2. Le mésorectum :

C'est l'espace cellulo-graisseux compris entre le fascia recti et le rectum pelvien ; il contient les lymphatiques et les branches de division des vaisseaux et des nerfs à destinée rectale. Il est essentiellement développé en arrière, et sur les côtés, il disparaît sur les 2 derniers centimètres de l'ampoule rectale, le péritoine recouvre la face antérieure et les faces latérales du tiers supérieur du rectum qui est donc dit, à tort, intra-péritonéal par opposition aux deux tiers inférieurs situés sous le cul-de-sac de Douglas entièrement sous-péritonéal. Le rectum pelvien est donc entouré soit par le péritoine soit par le feuillet viscéral du fascia pelvien ou fascia propria encore appelé fascia recti. Le feuillet pariétal est parfois

appelé fascia présacré bien qu'il recouvre la totalité des parois de la cavité pelvienne et pas seulement le sacrum. C'est le fascia de Waldeyer des Anglo-Saxons. Cependant le rectum périnéal n'a pas de fascias propre.

Les limites anatomiques du mésorectum sont :

- Latéralement : Les lames sacro-recto-génito-pubiennes ;
- En arrière : Le fascia rétro rectal (aponévrose présacrée, sous S3) ;
- En avant : La vessie et le vagin (femme : cloison recto-vaginale) ou la prostate (homme : aponévrose de Denonvilliers) ;
- En dessous : L'insertion des releveurs de l'anus ^[18].

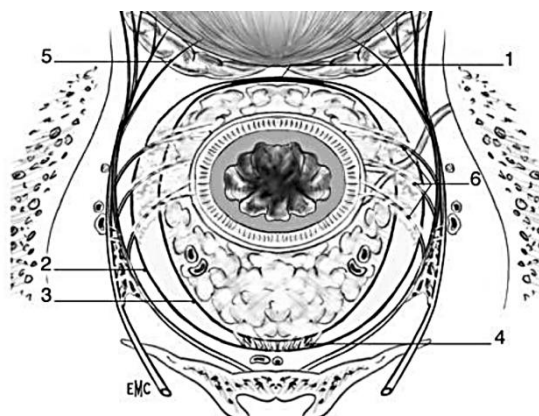


Figure - 2 : Coupe horizontale du mésorectum chez l'homme ^[18].

1. Aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers; 2. Feuille pariétal du fascia pelvien; 3. Feuille viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien; 4. Fascia présacré de Waldeyer; 5. Nerfs érecteurs d'Erkardt; 6. Ailerons ou ligaments latéraux du rectum.

3.3. La vascularisation du rectum :

La vascularisation, sanguine et lymphatique, du rectum pelvien se fait essentiellement dans le mésorectum, d'où l'intérêt des techniques actuelles de proctectomie comprenant une résection « totale » du mésorectum.

3.3.1. Vascularisation artérielle:

Elle est essentiellement assurée par l'artère rectale supérieure, branche terminale de l'artère mésentérique inférieure, l'artère rectale moyenne naît de l'artère iliaque interne (hypogastrique), l'artère rectale inférieure naît de l'artère honteuse interne (pudendale); et de

l'artère sacrale médiane branche terminale de l'aorte qui descend verticalement en arrière du rectum et se termine sur la face postérieure du canal anal.

3.3.2. Vascularisation Veineuse :

Le plexus veineux rectal est développé dans la tunique sous-muqueuse. Surtout dans le canal anal, la dilatation variqueuse de ces veines constitue les hémorroïdes. Le drainage veineux du rectum est tributaire des systèmes cave inférieur et porte. On distingue, les veines rectales supérieures tributaires du système porte qui se terminent dans la veine mésentérique inférieure ; les veines rectales moyennes tributaires du système cave inférieur qui se jettent dans les veines iliaques internes (hypogastrique) ; les veines rectales inférieures, tributaires du système cave inférieur qui se jettent dans les veines honteuses internes, elles-mêmes tributaires des veines iliaques internes ; et la veine sacrale médiane naît en arrière du rectum qui monte verticalement jusqu'à la bifurcation de la veine cave inférieure et se termine dans la veine commune gauche [19].

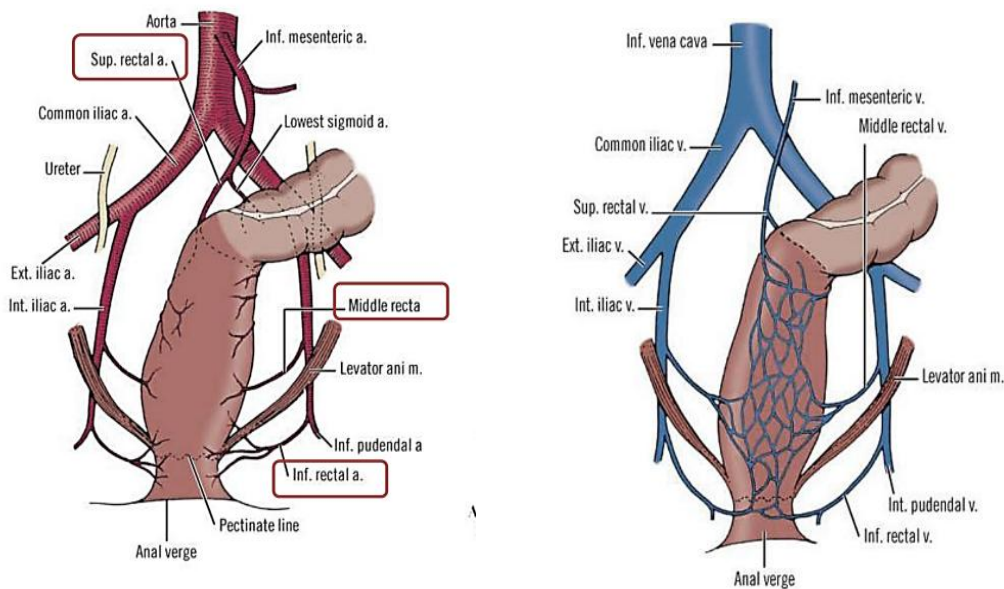


Figure - 3 : Le plexus artériel (A) et plexus veineux (B) rectal [19].

3.4. Le drainage lymphatique :

L'écoulement lymphatique du rectum se produit dans quatre directions principales :

Des parties inférieures du rectum dans les ganglions lymphatiques inguinaux ;

Des parties supérieures aux ganglions lymphatiques sacrés ;

Des parties antérieures aux ganglions lymphatiques rectaux supérieurs ;

Des parties centrales aux réservoirs iliaques inférieurs.

Les principaux nœuds lymphatiques sont :

Les ganglions rectales (hémorroïdal) supérieur, moyen et inférieur, situés dans le mésorectum.

Les ganglions iliaques internes (hypogastrique)

Les ganglions sacrés (latéraux, présacrés et promontoire (Gerota))

Les ganglions mésentériques inférieurs (En fait très à distance du rectum et jamais inclus dans les champs d'irradiation mais toujours enlevés lors du curage chirurgical et ayant une forte valeur pronostique).

Les métastases ganglionnaires autres que celles listées ci-dessus sont classées comme métastases à distance (Ganglions obturateurs ou iliaques externes ou inguinaux).

Le curage iliaque n'est pas recommandé car il augmente les séquelles et n'améliore pas la survie après traitement néo adjuvant [20].

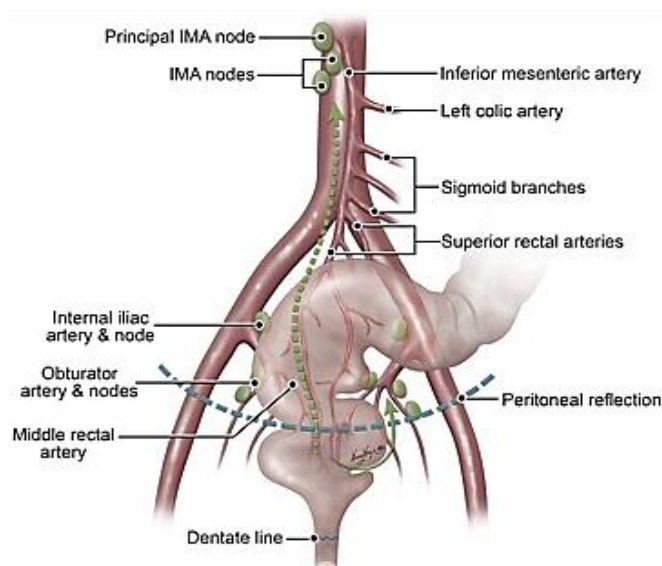


Figure -4 : Drainage lymphatique du rectum [21]

3.5. L'innervation du rectum :

Elle se fait essentiellement à partir des plexus hypogastriques qui sont communs au rectum, à la vessie et aux organes sexuels, mais également des plexus rectaux supérieur, moyen et inférieur. L'innervation sympathique est issue de L1, L2 et L3 ; l'innervation parasympathique est constituée des branches de S2, S3 et S4. La préservation de l'innervation pelvienne est possible en l'absence d'envahissement direct, mais elle repose sur des connaissances anatomiques précises, elle doit permettre de diminuer les séquelles urinaires et sexuelles de la chirurgie du cancer du rectum, estimées respectivement à 21 % et 44 % [22].

4 . La fonction du rectum :

Le rectum et le canal anal permettent de stocker puis d'évacuer les matières fécales. L'ampoule rectale se remplit, provoquant une sensation de besoin, le sphincter anal interne se relâche et aussitôt le sphincter externe se contracte, en parallèle, le muscle pubo-rectal se relâche afin d'ouvrir l'angle ano-rectal ; sous le contrôle de la volonté, le sphincter externe se relâche lors de l'exonération des selles, l'exonération finie, le sphincter externe et le muscle pubo-rectal se contractent [23].

5 . Histoire naturelle du cancer du rectum :

Le cancer colorectal est une prolifération cellulaire non contrôlée, auto-induite, à croissance infinie dont le point de départ se situe au niveau des glandes lieberkühniens. Il s'agit donc d'un adénocarcinome ou plus précisément d'un adénocarcinome lieberkühnien qui se développe à partir d'une muqueuse glandulaire normale, un CCR se constitue le plus souvent en passant par une étape préalable qui est celle de l'adénome. Il s'agit d'une lésion bénigne précancéreuse faisant l'objet d'un dépistage et d'une éradication dans le but d'éviter l'apparition d'un cancer. L'adénome peut être bien visible lors d'une coloscopie, en prenant une forme surélevée ou polype, on l'appelle alors polype adénomateux. Mais il est parfois plan, sans relief apparent, et donc difficile à détecter. On parle alors d'adénome plan. Le CCR connaît, à partir de la muqueuse colique qui lui a donné naissance, une extension d'abord pariétale à travers les différentes couches de la paroi rectale. Dès la couche sous-

muqueuse, la prolifération tumorale est en rapport avec la vascularisation artérioveineuse et lymphatique exposant aux risques patents de diffusion ganglionnaire et même viscérale.

La classification TNM est basée sur ces trois niveaux d'extension :

T = extension Trans pariétale

N = extension aux ganglions lymphatiques

M = extension métastatique à distance (foie, poumons, os...).

Ainsi, on distingue en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi rectale et de l'atteinte ganglionnaire et métastatique quatre stades:

Stade I : envahissement jusqu'à la musculature rectale

Stade II : envahissement de la graisse pérectale

Stade III : envahissement ganglionnaire

Stade IV : maladie métastatique (M+) [24].

6. Données anatomopathologiques et moléculaires :

Elles sont indispensables pour orienter la thérapeutique, ils ont une valeur pronostique et servent également à évaluer l'efficacité du traitement néoadjuvant. Elles nous renseignent sur :

6.1. La structure de la paroi rectale :

La paroi du rectum est constituée de 5 tuniques, la muqueuse, la musculature muqueuse, la sous muqueuse, la musculature destinée à assurer le péristaltisme digestif puis la séreuse. La muqueuse du rectum comporte un épithélium de revêtement majoritairement constitué de cellules calciformes qui s'invaginent pour former les glandes lieberkühniens et un tissu conjonctif sous-jacent, le chorion, riche en tissu lymphoïde diffus et follicules lymphoïdes débordant vers la musculature muqueuse [24].

6.1.1. La Macroscopie :

C'est une tumeur le plus souvent ulcérée à sa partie centrale, avec un bourgeonnement plus ou moins marqué en périphérie et une infiltration pariétale qui s'étend vers la séreuse, elle est rarement végétante. Elle occupe une partie ou la totalité de la circonférence colique[24].

6.1.2. La Microscopie :

L'adénocarcinome « lieberkühnien » (ADK), ou adénocarcinome sans autre précision « NOS » est le type histologique le plus fréquent du cancer du rectum, il représente 95% des cas, c'est une prolifération généralement bien différenciée, faite de grandes cellules basophiles, cylindriques, disposées en structures glandulaires, papillaires ou polyadénoïdes. Il existe parfois une mucosécrétion très abondante, dissociant les formations épithéliales et le stroma, on décrit deux variantes, l'adénocarcinome mucineux, anciennement appelé adénocarcinome colloïde muqueux, il contient de grandes quantités de mucus en extracellulaire et représente 17% des ADK colorectaux ; et l'adénocarcinome à cellules en bague à chaton dans lequel les cellules contiennent, de grandes quantités de mucus en intracellulaire. Les autres types de tumeurs sont beaucoup plus rares, tel que les lymphomes, les sarcomes (<1%), les tumeurs carcinoïdes (1%), et les mélanomes [24].

6.2. Le stade pTNM :

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N, le pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement. En cas de traitement néoadjuvant, le stade TNM sur la pièce opératoire sera exprimé en ypTNM [25].

6.3. Les facteurs histopronostiques :

Le grade de différenciation, l'infiltration pariétale, les embolies vasculaires et lymphatiques et l'engainement périnerveux.

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Si ce nombre n'est pas atteint, la pièce doit être réexaminée par l'anatomo-pathologiste. Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de 12 ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, l'UICC (2002) et l'AJCC recommandent de classer N0 et non Nx les patients sans ganglions envahis; le nombre de ganglions est souvent diminué après traitement néo adjuvant, par conséquent le nombre de 12 ganglions habituellement requis malgré une recherche minutieuse peut ne pas être atteint [25]. Les données récentes du registre SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results) aux USA montrent une relation complexe entre le degré d'extension dans la paroi et l'envahissement ganglionnaire. Les lésions pT2N1 ayant ainsi une meilleure survie à 5 ans (72%) que les pT3N0 (64%) [7].

L'état de la marge distale et de la marge circonférentielle de résection est mesurée en mm, une marge distale ou circonférentielle ≤ 1 mm est considérée comme envahie . Une marge circonférentielle < 2 mm est également prédictive de rechute locale. La marge distale correspond à la distance entre la tranche de section distale et l'infiltration pariétale. La marge circonférentielle ou clairance correspond à la distance entre la zone de pénétration tumorale la plus profonde et l'encre de Chine [26]. Cette marge peut être mesurée à partir de l'extension directe de la tumeur dans la paroi ou bien à partir d'une structure tumorale séparée de la tumeur (nodule tumoral ou ganglion métastatique). Une résection R1 expose cependant plus à un risque de métastases que de rechute locale [27].

L'intégrité macroscopique ou non du mésorectum : pour les résections mésorectales, l'examen histopathologique doit inclure un enregistrement photographique de la pièce opératoire et l'évaluation de la qualité de la totale excision mésorectale (TME) (Figure -5). La classification de P.Quirk de l'intégrité du mésorectum comporte trois grades basés sur l'exhaustivité de l'ablation du mésorectum et/ou du plan d'exérèse chirurgicale (Tableau en annexe), et sur les impacts à la fois sur la récurrence locale et la survie. Avec la CRM (≤ 1 mm), la qualité de la TME représente un paramètre de substitution pour des bons résultats oncologiques [28, 29], [30].

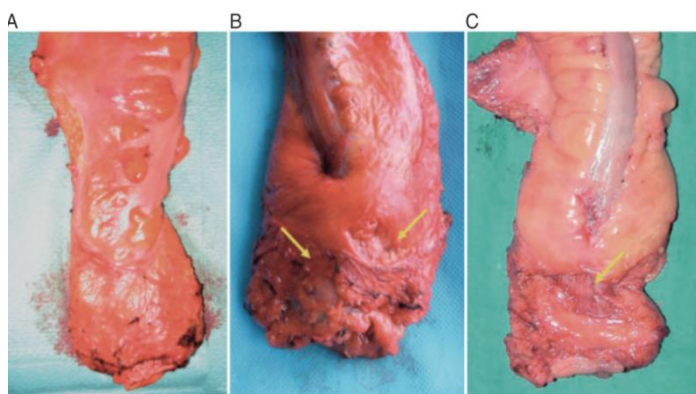


Figure- 5 : La qualité de l'excision mésorectale, vue macroscopique [30].

(A). Une excision mésorectale complète montre une bonne masse de mésorectum avec une surface lisse et aucun défaut. (B) Une excision mésorectale presque complète montre un bon volume de mésorectum, mais certains défauts ou irrégularités de la surface (flèches) sont présents. (C) Une excision mésorectale incomplète démontrant un défaut profond sur le mésorectum sous la réflexion péritonéale, ce qui permet la visualisation de la musculature propria (flèche).

6.4. La réponse pathologique :

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néoadjuvant. Elle est différente de l'évaluation du stade ypTNM. Elle s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur. Elle s'appuie sur différentes classifications dont la plus ancienne correspond à celle de Dworak 1997 et celle de Ryan en 2005, modifiée et proposée par l'AJCC en 2017. Ces classifications comportent 3 à 5 grades et vont des réponses complètes à l'absence de réponse. Elles fournissent un bon témoin de radiosensibilité et de chimio sensibilité de la tumeur. Il est recommandé de prélever au minimum 5 blocs au site tumoral et pour les tumeurs mesurant moins de 3 cm, ou en cas d'absence de tumeur résiduelle, d'inclure la totalité de la lésion ou de la cicatrice [31, 32].

Tableau -1 : La réponse pathologique selon le grade de Dworak [31].

Dworak 0 : Absence de signe de régression

Dworak 1 : Tumeur majoritaire avec fibrose et/ou mucine

Dworak 2 : Fibrose ou mucine majoritaire, quelques cellules ou structures tumorales

Dworak 3 : Très rares cellules tumorales avec fibrose et/ou mucine majoritaire

Dworak 4 : Réponse complète : absence de cellules tumorales, fibrose et/ou mucine uniquement

Tableau -2: La réponse pathologique selon le score de régression modifié de Ryan [32].

TRG0, réponse complète, absence de cellules carcinomateuses viables

TRG1, réponse presque complète, présence de cellules isolées ou de rares amas tumoraux

TRG2, réponse partielle, cancer résiduel avec des signes évidents d'une régression tumorale

TRG3, peu ou pas de réponse, cancer résiduel sans signes évidents de régression

Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables. Elle est associée à un très bon pronostic. Ces classifications actuelles ne prennent pas en considération les phénomènes de régression pouvant concerner

des ganglions initialement métastatiques qui peuvent présenter des régressions partielles ou totales (stérilisation). Ceci pourrait refléter l'impact des traitements d'induction mais reste à valider [33].

Des réponses particulières au traitement d'induction telles que la réponse colloïde peuvent s'observer dans les adénocarcinomes du rectum. Il s'agit de plaques de mucine contenant des cellules adénocarcinomeuses ou acellulaires. Ce type de réponse est observé dans environ 30% des adénocarcinomes du rectum après traitement néoadjuvant. Selon le collège des pathologistes américains une réponse colloïde acellulaire devrait être considérée comme une réponse histologique complète ; cette réponse colloïde peut s'objectiver dans les ganglions lymphatiques [34].

6.5. Tests moléculaires :

La recherche d'un déficit de mésappariement de l'ADN dont l'instabilité des microsatellites (Statut MSI) peut s'effectuer aussi bien par biologie moléculaire que par immunohistochimie (détection des protéines hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2), les deux méthodes étant à la fois complémentaires et très bien corrélées. La régression tumorale (observée dans les cancers du rectum après traitement néoadjuvant) peut gêner la détermination du statut MSI par biologie moléculaire mais non par immunohistochimie. L'ensemble de ces arguments incite à réaliser dès le bilan initial des biopsies fixées et incluses en paraffine, dédiées à la pathologie moléculaire. La recherche d'une instabilité des microsatellites est indiquée chez les patients présentant un cancer colorectal avant 60 ans ou un cancer colorectal de stade II. Toutes les tumeurs avec perte d'expression des protéines ou MSI ne sont pas des syndromes de Lynch, ces anomalies peuvent être acquises avec le vieillissement et dites alors sporadiques. Lorsque l'immunohistochimie révèle une perte d'expression isolée de la protéine MLH1 ou couplée des protéines MLH1 et PMS2, une analyse génétique complémentaire est alors nécessaire sur la pièce tumorale ; la recherche de la mutation V600E du gène BRAF et la recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, qui si elles sont présentes, sont en faveur du caractère sporadique de la tumeur. L'instabilité des microsatellites MSI ou dMMR est beaucoup plus rare dans les cancers du rectum (1 à 3%) que dans les cancers du côlon [35].

L'étude des mutations de RAS et BRAF sera aussi utile en cas de maladie métastatique. En cas de réponse histologique complète ou majeure, ce statut sera déterminé sur des biopsies pré-thérapeutiques afin d'éviter les faux négatifs [36].

7. Diagnostique et explorations pré thérapeutiques :

7.1. Le toucher rectal (TR) :

Le TR est le temps primordial de l'examen clinique ; il est réalisé sur un rectum vide, en décubitus dorsal cuisses fléchies, ou en décubitus latéral gauche, ou en position genu-pectorale. Il évalue la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale, la taille de la tumeur est mesurée en cm ; l'aspect macroscopique est précisé (polyploïde, sessile, parfois pédiculé, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant, purement infiltrant). Le TR apprécie la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds, une fixation pariétale (parois pelviennes ou organes pelviens antérieurs) évoque un risque de résection R2, le TR apprécie également l'extension circonférentielle de la tumeur (les tumeurs circonférentielles ayant un pronostic plus défavorable) ^[16].

7.2. La rectoscopie au tube rigide :

Elle permet la réalisation de biopsies multiples, est réalisée en position genu-pectorale ou en décubitus latéral gauche sur un rectum vide. Elle apprécie l'extension circonférentielle, la taille et l'aspect de la lésion, et mesure la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anal ^[17].

7.3. IRM pelvienne :

Elle est quasi systématique. Elle est réalisée en séquence T2 et T1 en saturation de graisse, avec injection de gadolinium, coupes dans les 3 plans de l'espace et notamment coupes axiales perpendiculaires à l'axe du rectum et de la tumeur, éventuellement séquence de diffusion axiale centrée sur la tumeur (calcul du coefficient apparent de diffusion). C'est un examen indispensable pour les tumeurs circonférentielles, sténosantes, suspectes d'être T3 ou T4. Le compte-rendu d'IRM pourra être standardisé selon le modèle de la Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD), qui détermine le stade cT (ou mrT), et doit préciser:

- La marge latérale ou circonférentielle (CRM): Distance la plus courte en mm du bord externe de la tumeur de l'adénopathie ou de l'invasion vasculaire extramurale (EMVI) par rapport au fascia recti.
- La distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur du muscle pubo-rectal et la ligne de réflexion péritonéale ; ainsi on définit sur l'IRM: le bas rectum de 0 à 2 cm

du bord supérieur du muscle pubo-rectal ; le moyen rectum de 2 à 7 cm du muscle pubo-rectal et le haut rectum, au-delà de 7 cm du muscle pubo-rectal

- Elle permet également d'individualiser les sous-groupes T3 par invasion extra murale (EMS) de la graisse péri-rectale sur plus ou moins 5 mm de profondeur : T3 faible {T3a<1mm, T3b 1-5mm} ; T3 fort ou avec extension au contact du fascia recti {T3c 5-15mm, T3d > 15mm}.

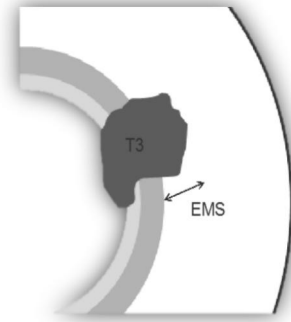


Figure - 6 : Schema de l'invasion extra-mural=EMS (extra mural spread) [37].

- La présence ou l'absence d'invasion vasculaire extra-murale (EMVI) doit être précisée.
- Sa fiabilité est en revanche imparfaite pour déterminer les envahissements ganglionnaires pelviens. Une adénopathie est considérée comme suspecte si sa densité est hétérogène (Intérêt de l'injection), à contours spiculés et mal limités, de taille > 5mm de diamètre pour les ganglions du mésorectum , > à 1cm pour les autres et jusqu'à > 1,5cm pour les inguinaux,. Tous les ganglions sont mesurés selon leur petit axe. Pour les ganglions du mésorectum, l'examen doit préciser le nombre, la taille et le siège des trois plus gros (>3mm), et la distance du ganglion par rapport au fascia recti.
- La marge latérale ou circonférentielle (CRM), qui est la distance la plus courte en mm du bord externe de la tumeur, de l'adénopathie, ou de l'invasion vasculaire extramurale (EMVI) par rapport au fascia recti.
- L'IRM est essentielle pour la fusion d'image avec le scanner de simulation lors du contournage des volumes cibles [37].
- Après traitement néoadjuvant, l'IRM pourrait permettre d'évaluer la réponse tumorale à la RCT avec une corrélation aujourd'hui imparfaite avec la réponse histologique. L'IRM avec séquence de diffusion est en faveur d'une poursuite évolutive si elle montre la persistance d'une restriction de diffusion [38].

L'examen clinique par toucher rectal et rectoscopie est l'examen le plus précis pour identifier une réponse clinique complète. L'IRM avec séquence de diffusion permet de renforcer ce diagnostic de réponse clinique complète^[39].

7.4. L'échographie endo-rectale :

Elle permet un bilan d'extension précis notamment pour les tumeurs encore limitées à la paroi rectale. Elle utilise une classification uTN dérivée du TNM (uT1 muqueuse_et sous muqueuse, uT2 : musculuse, uT3 : graisse périrectale, uT4 : organe de voisinage). Sa précision diagnostique est évaluée à 87,5% pour l'extension pariétale. Les sondes de hautes fréquences (15, 20, voire 30 Mhz), permettent de distinguer les tumeurs intramuqueuses (m) des cancers envahissant la sous muqueuse (sm), et parmi celles-ci d'établir une subdivision en 3 degrés selon la profondeur de l'atteinte (sm1, 2, 3)^[40].

7.5. Le bilan d'extension et préthérapeutique :

- Comporte la recherche des métastases par une TDM thoraco-abdominale, en pratique, aucun examen d'imagerie n'est totalement fiable pour détecter les adénopathies péri-rectales métastatiques, avec une concordance radio-histologique d'au mieux 60%^[41,42]. Les lésions coliques associées sus-jacentes sont recherchées par la coloscopie totale.
- Le dosage des ACE (antigène carcino-embryonnaire), lorsqu'il est élevé avant traitement attire l'attention sur une possible maladie métastatique ou T3-4 de grand volume ; son évolution après traitement est utile pour la surveillance des récives locales et métastatiques.
- Le poids et la taille sont renseignés ainsi que l'état général du patient (Score OMS).
- L'avis de cardiologie avec échocardiographie (FE), apprécie l'état des coronaires
- Le bilan sanguin pré-chimiothérapie seront demandés (FNS, bilan rénale et hépatique..).
- L'IRM hépatique et le TEP peuvent être demandé en cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion suspecte (Pas de TEP en routine selon NCCN 2023).
- L'échographie abdominale et la radiographie de thorax, en alternative à la TDM^[16, 17].
- Dans le contexte de la RCT, l'utilisation de fluoropyrimidines induit une toxicité digestive de grade ≥ 3 chez 10–40 % des patients, 5,3% de ces toxicités de grade 3 semblent être liées à un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Cette enzyme permettant l'élimination de ce type de médicaments, lorsqu'il y a un déficit en DPD, l'élimination ne se fait plus et la toxicité apparaît^[43, 44]. Pour éviter ce genre de préjudices et selon le rapport d'évaluation de la HAS et de l'INCa de décembre 2018 ; la recherche

systematique de déficit de l'enzyme DPD est préconisée chez les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines (5-fluorouracile dit 5-FU ou Capecitabine) par dosage de l'uracilémie par simple prise de sang (Phénotypage), avec ajustement des doses du 5FU et de la Capecitabine en cas de déficit partiel et contre indication en cas de déficit complet, il est également indiqué de réaliser le génotypage du gène DPYD si phénotype DPD (Uracilémie) anormal^[44].

Au terme de ce bilan la classification TNM est établie selon la 7^{ème} édition 2009^[45] (en annexe); la classification actuellement en vigueur est celle de l'UICC (TNM 8^{ème} édition 2017)^[46] . Elle a introduit:

- le stade M1c, spécifiquement dédié aux métastases péritonéales (avec ou sans atteinte d'autres organes), cette modification reconnaît que l'atteinte péritonéale a un pronostic distinct.
- La définition des dépôts tumoraux (tumor deposits ou TD) a été affinée en 2017 :un dépôt tumoral (N1c) ne doit présenter aucune preuve histologique de structure vasculaire, nerveuse ou de tissu ganglionnaire résiduel. S'il existe des traces de paroi vasculaire ou de structures nerveuses, il doit être classé respectivement comme embolies vasculaires (EMVI) ou engrainements périnerveux plutôt que N1c.
- Le statut MSI/dMMR , les Mutations génétiques KRAS, NRAS et BRAF, comme indicateurs pronostiques et prédictifs de réponse aux thérapies ciblées.
- La Qualité de l'exérèse totale du mésorectum (TME) et du score de régression tumorale post-néoadjuvant sont désormais indispensables pour la stratification du risque.

8.Moyens thérapeutiques:

8.1. La radiothérapie

Les adénocarcinomes rectaux sont des tumeurs modérément radiosensibles. L'ensemble des études portant sur l'escalade de doses de radiothérapie au-delà de 35 Gy puis 45 Gy montrent clairement deux phénomènes : l'escalade de dose dans un petit volume < 1000 cm³, augmente régulièrement la réponse tumorale clinique et pathologique et améliore le contrôle local; alors que l'irradiation de grands volumes pelviens > 1500 cm³, augmente fortement la

toxicité radique précoce et tardive [46]. Bien que la radiothérapie exclusive ait un potentiel curatif pour les adénocarcinomes rectaux à un stade précoce, son utilisation dans ce contexte reste limitée. Ainsi l'association des deux thérapies locorégionales (chirurgie et RT) représente la situation clinique la plus fréquemment rencontrée [47]. L'effet de la RT peut être apprécié par différents paramètres:

- Dans la stérilisation des résidus microscopiques, cet effet ressort des études postopératoires où le contrôle local est obtenu même en cas de marges chirurgicales positives [48].
- Dans la réduction du stade tumoral, l'effet de la radiothérapie préopératoire peut être apprécié par le taux de réponse pathologique complète, qui est de l'ordre de 8 à 37% en fonction de la dose de RT [49].
- Dans la stérilisation des ganglions métastatiques, l'effet de la radiothérapie préopératoire est mis en évidence par l'étude randomisée de Horn et coll, qui après une radiothérapie de 31,5 Gy en trois semaines et demie suivie d'une chirurgie, trouve que l'incidence des ganglions positifs est significativement moins élevée dans le groupe RT que dans le groupe chirurgie seule (18% versus 28%, $P < 0,05$) [50].

8.1.1. Objectif de la radiothérapie :

L'objectif de la radiothérapie dans le traitement du cancer du rectum est d'améliorer le contrôle local, d'augmenter la survie et de favoriser la conservation sphinctérienne

8.1.1.1. Efficacité de la radiothérapie préopératoire sur le contrôle local :

La radiothérapie préopératoire diminue de moitié (5% vs 11%) la fréquence des récidives locales quel que soit la qualité de la chirurgie avec ou sans TME [51, 52]. Jusqu'en 2005 était recommandé une radiothérapie préopératoire seule, soit classique délivrant 45 Gy en fractions de 1,8 Gy et 5 semaines, soit courte délivrant 25 Gy en fractions de 5 Gy et 5 jours.

L'efficacité de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie préopératoire a été démontrée par deux grands essais multicentriques de phase III EORTC et FFCD (2004, 2006). L'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie classique augmente la réponse tumorale et diminue encore de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%), au prix d'une légère sur-toxicité [53, 54].

L'essai allemand CAO/ARO/AIO-94 [55, 56] a démontré que la radio-chimiothérapie préopératoire était plus efficace que la radio-chimiothérapie postopératoire pour les patients présentant un adénocarcinome du rectum de stades cliniques II et III. Cette étude a montré un bénéfice en termes de contrôle local (6% versus 13%) pour l'approche préopératoire. Par ailleurs, il n'y avait pas de différences en termes de survie globale à 5 ans (76 versus 74%), ni de survie sans maladie (65% versus 65%). Ces résultats se confirment avec un suivi à 10 ans [56]. De plus, les toxicités aiguës grades 3-4, (27% versus 40%) et tardives (14% versus 24%) sont nettement plus importantes dans le groupe adjuvant [55].

8.1.1.2. Efficacité de la radiothérapie sur la survie :

La radiothérapie et la RCT ne semblent pas influencer la survie globale. Les seuls gains de survie avaient été observés dans des études où le taux de récurrence locale était prohibitif (tumeurs résécables, chirurgie conventionnelle), dans le swedish trial [57] et le Duch trial [52]. Depuis l'amélioration de l'exérèse chirurgicale (TME) et la diminution du taux de récurrence locale au voisinage de 5%, aucun essai effectué au cours de ces 20 dernières années n'a montré une amélioration de la survie liée au traitement néoadjuvant jusqu'à l'avènement des derniers résultats du TNT en 2023 [58, 59].

8.1.1.3. Efficacité de la radiothérapie sur la conservation sphinctérienne :

La radiothérapie ou la radio-chimiothérapie préopératoire n'ont pas démontré la possibilité d'augmenter la conservation sphinctérienne, mais le manque de standardisation de la chirurgie est un défaut dans ces études [60]. L'essai Lyon R96-02 sur 88 patients avec un recul de 10 ans montre qu'une escalade de dose par une radiothérapie de contact augmente la conservation sphinctérienne et même la conservation du rectum pour les tumeurs T2-T3 du bas rectum [61, 62].

Dans le même esprit de conservation Habr Gama propose une chimio-radiothérapie de 54 Gy avec Capecitabine suivie d'une chimiothérapie de consolidation pendant 6 semaines. Une stratégie de « Watch and Wait » en cas de réponse clinique complète lui permet d'obtenir dans 40 à 50% des cas une conservation de l'ensemble de l'organe et non seulement de l'appareil sphinctérien. [63].

La chimiothérapie d'induction par (FOLFOX ou XELOX) peut être discutée pour les tumeurs non résécables, ce d'autant que les premiers résultats des essais de phase II randomisés, de chimiothérapie d'induction sont encourageants en termes de toxicité et d'observance. La chimiothérapie première ne réduit pas l'efficacité de la RCT, le taux de downstaging et de réponse complète histologique est supérieur avec une chimiothérapie d'induction qu'avec une radiochimiothérapie d'emblée ce qui permet d'augmenter le taux de conservation sphinctérienne [64].

8.1.2. Le choix des protocoles de la radiothérapie néoadjuvante :

8.1.2.1. Radio-chimiothérapie classique (RCT) ou radiothérapie courte (SRT)

Depuis 2005, il existe deux grandes approches de traitement préopératoire de radiothérapie pelvienne pour le cancer du rectum. Le choix entre radio-chimiothérapie classique (RCT) et radiothérapie courte 25/5 (SRT), n'est pas tranché de façon nette. L'essai polonais [65] a comparé ces deux approches chez les patients atteints de cT3 résécables [66]. Bien que le bras de radio-chimiothérapie a eu une incidence plus faible de marges circonférentielles positives (4% v 13% ; P = 0,017), il n'y avait pas de différences significatives sur les taux de récurrence locale ou de survie à 4 ans [67]. Les partisans de la RT courte ont cité le confort des patients et le moindre coût. Les partisans de la radio-chimiothérapie ont souligné la diminution de la morbidité chirurgicale, l'augmentation de la préservation du sphincter, et la possibilité de combiner en toute sécurité la RT avec la chimiothérapie systémique concomitante.

L'essai australien, qui a inclus 326 patients [68] ne montre pas de différence en termes de tolérance immédiate et un taux de rechute locale à 3 ans de 7,5 % avec 25 /5 et 4,4 % avec radio-chimiothérapie (50,4 Gy /28 fr et 5-FU). Toutefois, pour les tumeurs distales, le taux

de rechute locale a été de 12,5 % pour les tumeurs traitées par 25/5 versus 0% pour celles traitées par radio-chimiothérapie préopératoire; le taux de contrôle local semble meilleur avec la radio-chimiothérapie.

L'étude clinique randomisée multicentrique de phase III, Stockholm 3, vise à déterminer la fraction optimale de radiothérapie préopératoire et le délai optimal entre la radiothérapie et la chirurgie pour le cancer du rectum. Les résultats montrent que retarder la chirurgie après une radiothérapie de courte durée donne des résultats oncologiques similaires à une radiothérapie de courte durée avec une chirurgie immédiate. De plus, la RCT est similaire aux deux régimes de radiothérapie de courte durée, mais prolonge considérablement le temps de traitement. Les complications postopératoires sont significativement réduites avec la radiothérapie de courte durée avec chirurgie différée par rapport à la radiothérapie de courte durée avec chirurgie immédiate. Les auteurs suggèrent donc que la radiothérapie de courte durée avec chirurgie différée est une meilleure alternative ^[69].

Comme la radiothérapie de courte durée ne peut pas être combinée avec la chimiothérapie systémique en toute sécurité, les approches de séquençage alternatives ont été examinées, le colorectal groupe néerlandais a traité 50 patients présentant un cancer du rectum avec métastases résécables synchrones dans un essai de phase II par le protocole 25/5 suivi par six cycles de Capécitabine, Oxaliplatine et de Bevacizumab (restadification après deux cycles) puis résection de la tumeur primaire et de la métastase. Parmi les 41 patients ayant subi une chirurgie, 44% ont obtenu une nette régression de la tumeur ^[70] ; cette approche fut alors testée dans le cadre de la phase III par l'essai RAPIDO.

8.1.2.2. L'intensification de la radiothérapie :

Sur la base des modèles dose-réponse pour le cancer du rectum qui ont montré de meilleures réponses en augmentant la dose totale de la radiothérapie ^[70] diverses techniques de RT ont été introduites pour délivrer des doses plus élevées afin d'augmenter le contrôle local. Les résultats sont prometteurs en termes de faisabilité et de bon profil de toxicité; cependant nous devrions attendre les résultats à long terme en termes de RL, de SG et de toxicités chroniques. Le tableau ci dessous résume les essais d'intensification de la radiothérapie dans le traitement du cancer du rectum localement avancé, pour la plus part de phase II.

Tableau -3: Intensification de la radiothérapie dans le cancer du rectum; synthèse des études

Étude	Méthodologie	Population	Dose RT	Résultats principaux	p-value
INTERACT Valentini et al [71]	Essai randomisé multicentrique préopératoire	cT2–cT3 localement avancé (N0-2)	Pelvis : 45 Gy/25 fr ; boost concomitant +10 Gy (1 Gy ×2 /sem)	TRG 1-2 significativement plus élevé dans le bras boost (61,7 % vs 52,3 %)	p = 0,039
MD Anderson Experience Janjan NA et al. [72]	Phase rétrospective/préliminaire	LARC	45 Gy pelvien + perfusion continue 5-FU (300 mg/m ²) + boost 7,5 Gy au GTV	Faisabilité et bon taux de préservation sphinctérienne	ND
Yang et al. [73]	Étude prospective, un seul bras	LARC	50 Gy (2 Gy/fraction) pelvien + boost VMAT 58,75 Gy (2,35 Gy)	Haute pCR ; bonne tolérance	ND
Hernando-Requejo et al. [74]	Étude prospective, un seul bras	LARC	46 Gy pelvien + boost 57,5 Gy + capécitabine	Boost bien toléré ; pas d'amélioration OS ou SSM significative	NS
Osti et al. [75]	Étude rétrospective, un seul bras	LARC	45 Gy/25 fr (zones intermédiaires) + boost 10 Gy (10 fr)	Effet biologique positif suggéré ; suivi nécessaire	ND
Alongi et al. [76]	Étude prospective non randomisée	LARC à <10 cm de l'anus	54 Gy (zones prophylactiques) + boost 6 Gy (SUV-based)	Faisabilité ; SUVmax associé au downstaging	NS
Badakhshi et al. [77]	Étude rétrospective comparative	LARC	45 Gy pelvien + 5,4 Gy boost GTV/mésorectum	Amélioration de la survie globale avec boost	ND
Wang et al. [78]	Essai randomisé	LARC	IMRT 50 Gy (A) vs 50 Gy + boost 5 Gy (B) + CAPOX	Meilleur taux de pCR dans le bras boost	Significatif (p non précisé)
Étude allemande (RT endocavitaire) Auteurs allemands [79]	Étude prospective	T2-T3 sans proctectomie (n=40)	60 Gy externe + brachythérapie 5 Gy	Récidive à 1 an : 15 % ; rectite : 7 % ; bonne continence	ND

ND : non disponible ; NS : non significatif ; LARC : cancer du rectum localement avancé ; TRG : Tumor Regression Grade ; pCR : réponse complète pathologique ; OS : survie globale ; DFS : survie sans maladie.

8.1.3. Évolution des indications:

Avec l'avènement du traitement néoadjuvant total (TNT) en 2020, la stratégie thérapeutique des stades II et III a profondément évolué. Selon les dernières recommandations des référentiels (Thésaurus 2023, NCCN version 4.2023) le TNT est reconnu comme option préférentielle chez les LARC à risque intermédiaire ou élevé validé par RAPIDO, PRODIGE-23, et OPRA. Le NCCN guideline garde la RCT comme traitement standard pour les cT3, N0-N2, CRM- et les cT1-T2, N1-2, M0 résécables, Le schéma court 25/5 est également bien adapté à la population âgée et fragile ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie [16,80,81,82].

Pour les tumeurs du bas et moyen rectum stades II, III jugées d'emblée non résécables (tumeur fixée au toucher rectal ou avec une marge circonférentielle ≤ 1 mm à l'IRM ou T4 ou EMVI+) , le FOLFORINOX est suggéré pour les malades éligibles. Une escalade de dose peut également être proposée si cela est techniquement réalisable; suivie d'une exérèse chirurgicale type TME, si celle-ci est réalisable après une nouvelle évaluation et CT adjuvante.

En l'absence de traitement néoadjuvant : Une radiochimiothérapie adjuvante peut être discutée pour les PN+, PT4, et les R1, pour les R2 soit en alternative à la reprise chirurgicale soit comme traitement préopératoire avant la reprise chirurgicale, et pour les PT3N0 si critères histopathologiques de mauvais pronostic [83]. La technique d'irradiation est voisine de celle en préopératoire, elle englobe largement l'anastomose en cas de résection antérieure et la cicatrice périnéale en cas d'AAP [84].

8.1.4. Techniques de radiothérapie :

8.1.4.1. La radiothérapie conformationnelle 3D (3DRT):

La technique la plus utilisée est la radiothérapie tridimensionnelle conformationnelle, son bénéfice réside dans la possibilité d'épargner au mieux les organes à risque et de documenter la dose qui leur est délivrée par les histogrammes dose-volume.

a) La simulation virtuelle :

L'acquisition va de L4-L5 jusqu'à sous les petits trochanters en coupes de 2.5 mm d'épaisseur, le malade en décubitus dorsal avec les bras sur la poitrine ou en procubitus avec bras autour de la tête. La contention se fait par cale sous les pieds et les genoux, L'utilisation du matelas de contention est possible, mais pas de moule thermoformé. La simulation se fait avec vessie semi pleine et un rectum vide et peut comporter une opacification rectale et injection de produit de contraste pour améliorer la visualisation de la tumeur primitive. Le repérage de la marge anale et du sphincter est recommandé. Un rectum anormalement distendu oblige à refaire l'acquisition ^[88].

b) Détermination des volumes cibles

La détermination des volumes cibles est liée aux voies d'extension tumorale (transpariétale, via le mésorectum, et les chaînes iliaques internes), à la localisation tumorale (bas/moyen et haut rectum), à l'extension aux organes de voisinage (la marge anale...) et aux sites de prédilection de récurrence locale (pelvis inférieur, région présacrée, périanastomotique). La délimitation repose sur une fusion d'images CT-IRM ^[89], les critères de délimitation sont basés sur les rapports de l'ICRU 50 et 62 (International Commission Radiation Unit) qui déterminent les différents volumes d'intérêt en radiothérapie.

L'ICRU recommande de réaliser une planification de manière à ce que la dose au PTV se trouve entre 95% et 107% de la dose prescrite ^[90, 91].

c) La délimitation des volumes cibles :

Elle est basée sur les recommandations des sociétés savantes à savoir le consensus de contourage du groupe de l'Oncologie radiothérapie (RTOG) ^[89] et de l'International consensus guidelines on Clinical Target Volume délimitation in rectal cancer^[92]. Ces recommandations de contourage sont reprises de manière concordante par les référentiels ESTRO-ACROP, RTOG et NCCN, qui soulignent l'importance d'une adaptation individualisée des volumes cibles en fonction de la topographie tumorale, du stade initial et des facteurs de risque anatomiques ^[80,92].

Les volumes cibles pour le traitement du cancer du rectum par radiothérapie conformationnelle sont décrits dans le tableau ci-dessous:

Tableau -4 : Détermination et délimitation des volumes cibles (Consensus RTOG/ ICRU)
[80, 87, 88, 89, 90, 91, 92]

Volume Cible	indication & risque	Limites Anatomiques Principales
GTV (gross tumor volume)	Tumeur macroscopique et ganglions suspects.	Repérage de la distance GTV / Marge Anale (MA) sur coupes sagittales.
CTVT (clinical target volume tumor)	Moyen rectum Bas rectum, Inclut le canal anal et le complexe sphinctérien (SI, SE, MRA).	Haut : Jonction recto-sigmoïdienne, +2cm/GTV. Bas : Insertion des releveurs (MRA). Lat : Fascia recti. Ant : +1 cm dans la paroi postérieure vésicale. Bas : Inclusion totale du canal anal. Si T4 : Marge de 1-2 cm dans les organes adjacents ou organe total.
CTVN (clinical target volume node) Espace Présacré (PS)	Risque 22% . Inclus systématiquement.	Haut : Bifurcation aortique ou +5mm au-dessus d'une ADP. Bas : Bord inférieur du mésorectum. Ant : 1 cm en avant du corps vertébral.
CTVN Mésorectum (M)	Site principal de récurrence (87%).	Sa limite inférieure correspond à l'insertion du muscle releveur de l'anus (MRA) dans le sphincter externe, marquée par la disparition de la graisse mésorectale
LLN Postérieur (Iliques Internes ou latéraux)	Risque 27% . Inclus systématiquement.	Haut : Bifurcation iliaque commune (L5-S1). Bas : Insertion des MRA dans le plancher pelvien. Post : Bord latéral de la jonction sacro-iliaque.
LLN Antérieur (Obturbateurs)	Si cT4, cN2 (mésorectal), ou IIN+.	Ant : Paroi postérieure des vaisseaux iliaques externes jusqu'à leur sortie du bassin.
CTVB (Iliques Externes)	Risque 9% . Si cT4 ou Obturbateurs+.	Haut : Bifurcation iliaque commune. Bas : Traversée de la veine circonflexe profonde sur l'artère iliaque externe (entre acétabulum et rameau pubien).
CTVC (Inguinal)	Risque <1%. Si atteinte du SE, MA, ou tiers inférieur du vagin.	Haut : Terminaison de l'iliaque externe. Bas : Abouchement de la grande saphène dans la veine fémorale (+20 mm de marge ant. aux vaisseaux).
Fosse Ischio-rectale	Risque 8% . Si tumeur <6 cm de la MA, atteinte du SE ou MRA.	Lat : Muscle sartorius ou ilio-psoas. Haut : Tubérosité ischiale.

ADP: adénopathie; N:node; T:tumor; MA: marge anale; SI:sphincter interne; SE:sphincter externe; MRA:muscle releveur de l'anus

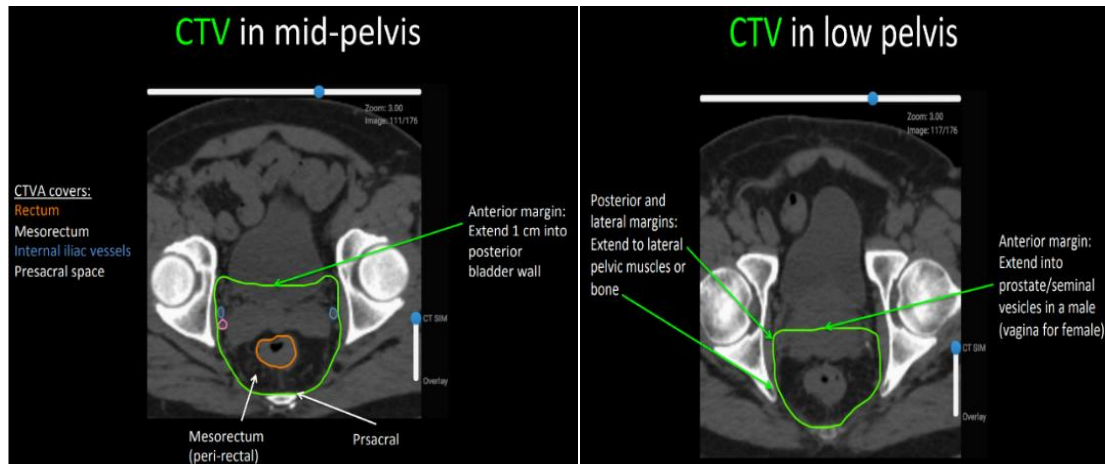


Figure -7: CTVT du cancer du moyen et du bas rectum selon la RTOG [89].

La surimpression ou boost : permet d'augmenter la régression tumorale et favorise une chirurgie conservatrice, Le boost est bien toléré s'il est distribuée dans un volume limité vers le haut à l'interligne S2- S3 [87], ce volume prend en compte la tumeur macroscopique, avec une marge minimale de 2 cm en cephalo-caudale, les adénopathies macroscopiques (> ou = 1 cm immédiatement péri-tumorales), le mesorectum en totalité et la région présacrée (PS). La dose de 45 Gy donne des taux de ypCR inférieurs à la dose de 50 Gy avec 11,3% de ypT0 dans l'essai PETACC-6 (CAP45) vs 19,2 % dans l'essai ACCORD 12 (CAP50) [85].

d) Les organes à risque (OAR) et contraintes de dose :

Les organes à risque sont principalement l'intestin grêle, la vessie, les têtes et les cols fémoraux. Les contraintes de dose posent peu de problème dans l'irradiation des tumeurs Rectale car la dose totale délivrée reste modérée [93]:

Tableau -5: Les contraintes de dose aux organes à risque[93]

Organe à risque	Délimitation	Contrainte de dose
Intestin grêle (sac péritonéal)	Délimité jusqu'à 2 cm au-dessus du CTV	Dmax ≤ 45 Gy; V45 Gy < 150-195 cc ou V15Gy<830cc
Vessie	Volume vésical total	V60 Gy < 50 % ou Dmax < 65 Gy
Têtes et cols fémoraux	Volume osseux délimité du sommet des têtes fémorales jusqu'au petit trochanter exclu	V50 Gy < 10 %
Colon sigmoïde	délimité entre le rectum et le côlon ascendant latéralement.	V40<90cc (peut augmenter à 60% selon RTOG)

Dmax:dose max; Gy: Gray; V: volume; CTV:volme tumoral anato-m-clinique, cc:mm³

e) Planification du traitement :

La balistique fait appel à trois ou quatre faisceaux, la dose (D) est prescrite selon L'ICRU 62 [90], 100% au point de concours des faisceaux, D100% , PTV: 95% prescrite, Dmax < 107% de la dose prescrite; La marge du PTV varie de 0.7 à 10 mm en respectant la peau, le PTV pelvis reçoit 44 ou 45 Gy, et le PTV boost 50,4 Gy, 54Gy ou plus selon indication. . Après 75 ans la dose de radiothérapie peut éventuellement être réduite à 45 Gy (1,8 Gy/F), bien que la relative radio-résistance de l'adénocarcinome rectal justifie une dose de 50 Gy [46, 94].

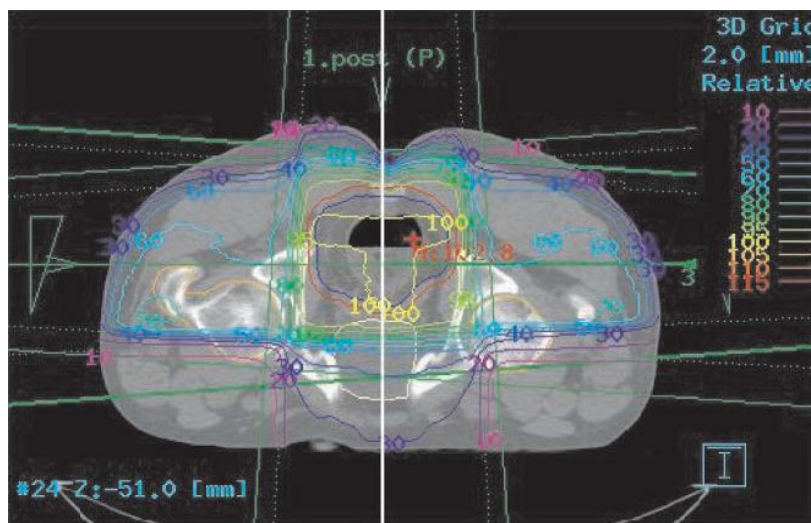


Figure - 8 : Dosimétrie et balistique d'une tumeur du rectum [93]

8.1.4.2. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT) :

Grâce à la Radiothérapie avec Modulation d'Intensité (RCMI) et à la VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) il est désormais possible de délivrer une surimpression de dose focalisée sur la tumeur (jusqu'à 60-66 Gy) tout en protégeant les organes à risque adjacents (vessie, grêle, têtes fémorales). Malgré qu'il n'y ait pas d'études de phase III, les données sont claires sur la réduction de la toxicité [95], elle peut être alors intéressante en cas de surimpression intégrée simultanée pour des T4 ou des gros T3 inextirpables, dans les situations où la chirurgie est contre-indiquée (comorbidités lourdes) ou refusée par le patient (souhait de préservation sphinctérienne).

8.1.4.3. La radiothérapie de contact endocavitaire (50 kV) :

Elle est reconnue pour les lésions T1-2 ou T3. Elle peut être utilisée seule pour les lésions T1N0 bien différenciées, elle est toujours associée à la RCT en cas de lésion T2-3. Une étude danoise montre avec un long recul que la radiothérapie endocavitaire à la dose de 5 Gy associée à la radiochimiothérapie externe 60 Gy augmente les réponses cliniques complètes et augmente significativement (70 % vs 40 %) le taux de conservation sphinctérienne et permet parfois de conserver le rectum soit après exérèse locale soit dans le cadre d'une simple surveillance minutieuse (wait and watch) après réponse clinique complète [78].

8.1.4.4. La curiethérapie:

Quelle soit interstitielle ou endocavitaire, la curiethérapie peut être utilisée après exérèse locale ou radiothérapie externe, voire en préopératoire [96].

8.2. La chimiothérapie :

8.2.1. La chimiothérapie concomitante

Les essais randomisés publiés depuis plus de 10 ans (German Margit Trial, NSABP-R-04, ACCORD12) permettent les constatations suivantes : la Capecitabine donne des résultats équivalents à ceux du 5Fu [97] (ASCO 2012, ASCO 2013, STAR01). La Capecitabine est utilisée en concomitant au même titre que le 5Fu. L'Oxaliplatine associée à la Capecitabine ou au 5Fu en concomitant augmente la toxicité précoce de grade 3 ou plus et n'améliore pas le taux de pièces opératoires stérilisées ni le contrôle local [98-99],[100-101] (ASCO 2012, PETACC-6 ASCO 2013). L'Oxaliplatine ne doit pas être utilisée avec la radiothérapie. Les autres schémas, Fluoropyrimidines avec Irinotécan, et les associations avec les biothérapies (anti VEGF ou anti EGFr) ne doivent être utilisées que dans le cadre d'études contrôlées. Les schémas de chimiothérapie concomitante sont par fréquence d'utilisation :

- RT avec infusion continue de 5Fu : 5Fu 225 mg/m² IV/ 24 h chaque jour, de 1 à 5 jour ou de 1 à 7 jour pendant 5 semaines avec la RT [102].
- RT avec Capecitabine : Capecitabine 825 mg/m² peros, 5 jours/7 avec la RT (Soit 28 à 30 jours de traitement selon le stade de la maladie) [103, 104] .

- RT + 5Fu/leucovorin : 5Fu 400 mg/m² en IV avec la leucovorin 20 mg/m² IV en bolus sur 4 jours durant la 1^{ère} et la 5^{ème} semaine de RT [105].

8.2.2. La chimiothérapie adjuvante :

Malgré la diminution du risque de récurrence locale, le risque métastatique après exérèse du rectum reste de l'ordre de 20 % à 40 %, en fonction du stade TNM initial. Dans les essais thérapeutiques [55, 56], [59, 84] [106], ce risque pour les T3 et T4 est de l'ordre de 32 à 38 %. Contrairement au cancer du côlon, il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum sauf pour le cancer du rectum sus-péritonéal (haut rectum) où les indications sont les mêmes que le cancer du côlon. Pour les cancers du moyen et du bas rectum, la discussion en RCP d'une chimiothérapie adjuvante ou d'une surveillance est nécessaire des stades II et III en fonction des facteurs histopronostiques (stade ypTNM, nombre de ganglions analysés, rapport nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés, différenciation tumorale, marge circonférentielle, état du mésorectum, présence des embolus vasculaires et/ou envahissements péri-nerveux). Les protocoles les plus utilisés sont: le FOLFOX4 simplifié (FOLFOX6 modifié), le CAPEOX, le LV5FU2 simplifié ou les fluoropyrimidines orales.

8.3. Le traitement néoadjuvant total (TNT):

Une chimiothérapie d'induction par CAPEOX ou FOLFOX améliore l'observance par rapport à une chimiothérapie adjuvante. Par contre, elle n'augmente pas le taux de réponse complète histologique et ne réduit pas le taux d'évolutions métastatiques selon l'essai Fernandez Martos, 2019^[107,108].

D'autres études de phase II randomisées ont confirmé l'absence d'augmentation du taux de réponse complète histologique avec des chimiothérapies de type CAPEOX ou FOLFOX (Maréchal 2012, Dewdney 2012, Borg 2019) ^{[109, 110],[111]}.

Par contre les essais randomisés de phase III les plus récents ont montré une significativité statistique du TNT sur la pCR, le contrôle de la maladie systémique, la survie sans récurrence et une amélioration de la survie globale^[9].

8.3.1. Séquençage du traitement néoadjuvant total (TNT)

À ce jour, aucun schéma de séquençage du traitement néoadjuvant total (TNT) n'a démontré de supériorité formelle. Les deux stratégies chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie, ou radiochimiothérapie suivie d'une chimiothérapie de consolidation sont considérées comme équivalentes. Le choix du séquençage devant être individualisé en fonction des objectifs thérapeutiques (préservation d'organe), des facteurs tumoraux et de la tolérance attendue.

L'essai de phase II OPRA a suggéré qu'une radiochimiothérapie initiale suivie d'une chimiothérapie de consolidation pourrait améliorer la survie sans exérèse totale du mésorectum (TME-free survival), favorisant les stratégies de préservation d'organe. Toutefois, cet essai n'était pas conçu pour une comparaison directe entre les deux séquences de TNT, et ses résultats doivent être interprétés avec prudence ^[112,113].

L'essai randomisé de phase II CAO/ARO/AIO-12 a comparé une chimiothérapie d'induction par FOLFOX suivie d'une radiochimiothérapie concomitante à une stratégie inverse associant radiochimiothérapie initiale et chimiothérapie de consolidation. L'initiation par radiochimiothérapie était associée à un meilleur taux d'achèvement de la radiochimiothérapie, mais à un taux d'achèvement plus faible de la chimiothérapie systémique^[114].

Dans l'ensemble, les données disponibles suggèrent que les schémas de TNT intégrant une chimiothérapie de consolidation après radiochimiothérapie sont associés à des taux plus élevés de réponse pathologique complète (pCR), mais sans bénéfice démontré sur la survie sans maladie, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance ou la toxicité globale. La pCR ne constitue pas un critère de substitution validé pour la survie dans ces études.

8.3.2. L'intensification de la chimiothérapie par le FOLFIRINOX dans le TNT :

L'étude randomisée de phase III, PRODIGE 23^[115] a évalué l'intérêt d'un traitement néoadjuvant total (TNT) par chimiothérapie d'induction type FOLFIRINOX, puis radiochimiothérapie, les patients recevaient obligatoirement un traitement adjuvant après la chirurgie par 6 cycles de mFOLFOX6 ou 4 cycles de Capecitabine pour le bras expérimental et 12 cycles de mFOLFOX6 ou 8 cycles de Capecitabine pour le bras standard. Les patients étaient opérés à 7 semaines de la fin de leur traitement néoadjuvant. Le TNT s'est avéré un traitement sûr avec des toxicités gérables. Il n'affecte ni la faisabilité de l'ensemble du traitement ni sa tolérance, ni la qualité de vie globale qui est plutôt en faveur du bras traitement néoadjuvant total selon cette étude, (mais non significatif, $p=0,076$). La chimiothérapie adjuvante était mieux tolérée dans le groupe TNT (toxicité grade 3-4 : 44,4 % vs 74,1, $p<0,001$; neuropathie périphérique 11,7 % vs 20,7 %, $p=0,033$), et la dose cumulée médiane d'Oxaliplatine administrée était supérieure dans le groupe TNT (808 mg/m² vs 745 mg/m², $p=0,009$). Il n'y avait plus de chirurgies non thérapeutiques (découverte peropératoire de métastases multiples ou tumeur non-résécable ou résection R2) dans le groupe standard (3,7 % vs 0 %, $p=0,007$).

Les résultats anatomopathologiques montraient des taux de réponses complètes (ypT0N0) nettement supérieurs dans le groupe TNT (27,8 % vs 12,1 %, $p<0,001$). Les résultats oncologiques à 3 ans étaient en faveur du groupe TNT avec une amélioration de la survie sans maladie (75,7 % vs 68,5 %, HR=0,69 [0,49-0,97], $p=0,034$) et une amélioration de la survie sans métastases (78,8 % vs 71,7 %, HR=0,64, $p=0,017$). Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de récurrence locale (4,3 % vs 5,7 %) ni sur la survie globale à 3 ans (bien que proche de la significativité : 90,8 % pour le groupe TNT vs 87,7, HR 0,65 [0,40-1,05], $p=0,077$).

Le traitement néoadjuvant total peut donc être considéré comme une option thérapeutique pour les ADK du rectum T3-T4Nx. Les résultats actualisés de survie à 7 ans présentés à l'ASCO 2023^[116,117] confirment que la chimiothérapie néoadjuvante avec mFOLFIRINOX améliore la survie globale avec 81,9 % (IC95% : 75,8-86,7) contre 76,1 % dans le bras standard (IC95% : 69,8-81,3; $p = 0,033$).

8.3.3. la radiothérapie préopératoire de courte durée contre la CRT dans le TNT:

L'essai **RAPIDO** [121,122] a également évalué l'intérêt d'un TNT; dans cet essai randomisé de phase III, étaient inclus les patients considérés à haut risque de récurrence, tumeur <16 cm de la marge anale avec au minimum un facteur de risque sur l'IRM pelvienne initiale, parmi les facteurs suivants : cT4, EMVI+, cN2, CRM≤1mm, envahissement ganglionnaire pelvien latéral.

Les patients étaient randomisés entre le bras expérimental TNT (radiothérapie courte 5x5 Gy suivi d'une chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 puis chirurgie 2 à 4 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, pas de chimiothérapie adjuvante) et le bras contrôle (Chimioradiothérapie CAP50 suivi d'une chirurgie après 6 à 10 semaines, puis chimiothérapie optionnelle selon les centres par 8 cycles de CAPEOX ou 12 cycles de FOLFOX4).

La tolérance globale des traitements semble similaire puisque 85 % des patients ont reçu l'ensemble des chimiothérapies dans le groupe TNT contre 90% dans le groupe contrôle mais dans le groupe contrôle seulement 187/441 patients (42,4 %) ont reçu une chimiothérapie adjuvante qui a dû être interrompue pour des problèmes de tolérance chez 69 patients (37 %). Ceci pose la question de la comparabilité des bras. Le critère principal d'évaluation était l'échec du traitement lié à la maladie définie par la survenue d'un des événements suivants : récurrence locorégionale, métastase à distance, nouveau cancer colorectal, décès lié au traitement. La probabilité cumulée à 3 ans d'échec du traitement lié à la maladie était significativement abaissée dans le groupe TNT (23,7 % vs 30,4 %, HR=0,75 [0,60-0,95], p=0,019). Ceci était principalement lié à une diminution du risque cumulé à 3 ans d'apparition de métastases à distance dans le groupe TNT (20,0 % vs 26,8 %, HR=0,69 [0,54-0,90]; p=0,0048). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur le taux de récurrences locales (8, % pour le groupe TNT vs 6 %, p=0,12). On notait également un taux de réponse complète anatomopathologique plus important dans groupe TNT (28 % vs 14 %, p<0,0001). La survie globale à 3 ans n'était pas impactée par le bras de traitement (89,1 % pour le groupe TNT vs 88,8 % pour le groupe contrôle, HR=0,92[0,67-1,25], p=0,59).

Les résultats préliminaires de cet essai montraient que cette stratégie de TNT est également intéressante et peut être considérée comme une option.[64,120,121] Les résultats à 5,6 ans montrent toute fois que le TNT était associé à un risque accru de récurrence locale 10%

contre 6% pour le groupe standard RCT avec un ($P=0,027$), et une survie globale comparable pour les deux groupes ^[122].

L'essai **STELLAR**, était un autre essai randomisé de phase III comparant une radiothérapie de courte durée suivie d'un traitement par CAPEOX à une chimioradiothérapie de longue durée à base de Capecitabine, en tant que traitement néoadjuvant chez 599 patients atteints d'un cancer du rectum de stade II-III. Les deux groupes ont subi une exérèse totale du mésorectum (TME) 6 à 8 semaines après le traitement préopératoire, et la chimiothérapie adjuvante a été administrée en fonction du traitement préopératoire. La survie sans maladie à 3 ans était de 64,5 % pour la radiothérapie de courte durée et de 62,3 % pour la radiochimiothérapie de longue durée. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie sans métastases ni de récurrence locorégionale. La survie globale à trois ans était plus élevée dans le groupe RT de courte durée (86,5 % contre 75,1 % ; $P = 0,033$), mais la prévalence des toxicités aiguës de grade ≥ 3 pendant le traitement préopératoire était plus élevée avec la RT de courte durée (26,5 % contre 12,6 % ; $P < 0,001$) ^[123].

8.3.4. L'omission sélective de la RT dans le TNT:

L'essai **FOWARC** : dans cet essai Chinois multicentrique de phase III, des patients atteints d'un cancer rectal de stade II/III ont été répartis au hasard en trois groupes, RCT (avec 5FU en perfusion continue et RT 46 à 50,4 Gy) , ou du mFOLFOX6 avec ou sans radiothérapie suivis d'une intervention chirurgicale et de chimiothérapie adjuvante. Au total, 495 patients ont été recrutés, 165 dans chaque groupe. 445 patients ont été opérés. Après un suivi médian de 9,5 ans, des événements DFS ont été observés chez 56, 54 et 55 patients dans les groupes RCT, mFOLFOX6 plus radiothérapie et mFOLFOX6 seule. Les taux de DFS à 10 ans étaient de 55,5 %, 63,0 % et 62,8 % ($P = 0,934$). Des événements de SG ont été rapportés chez 39, 38 et 40 patients. Le taux de SG à 10 ans était respectivement de 66,2 %, 73,2 % et 73,0 % ($P = 0,919$). Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie entre mFOLFOX6, avec et sans radiothérapie en comparaison avec la RCT ; le mFOLFOX6 associé à la RT n'a pas non plus réussi à améliorer la survie à long terme ^[124].

L'essai PROSPECT a comparé une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX avec utilisation sélective d'une CRT à une CRT préopératoire avant TME pour des patients atteints de cancers du rectum de bon pronostic [125, 126]. Les critères d'éligibilité ont compris : tumeur entre 5 et 12 centimètres de la marge anale en rectoscopie, classée T2N1, T3N0 ou T3N1 (par IRM, TDM ou écho endoscopie) justifiant une CRT préopératoire, marge circonférentielle CRM \geq 3 mm, éligible à une conservation sphinctérienne, et prise en charge par un chirurgien accrédité en TME. Les tumeurs T4, celles du bas rectum et celles ayant plus de 4 ganglions périrectaux $>$ 10 mm ou des ganglions latéraux sur l'imagerie étaient exclues. Les tumeurs étaient considérées comme N0 s'il n'y avait aucun ganglion périrectal \geq 5 mm. Globalement, les patients inclus sont des tumeurs de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire selon la classification de l'ESMO.

Les patients ont été randomisés (1:1) entre une CRT de 50,4 Gy sensibilisée par du 5-FU ou de la Capecitabine puis chirurgie, et une stratégie expérimentale associant 6 cycles de mFOLFOX6 suivis d'une nouvelle évaluation. Si la régression tumorale dans un axe était $>$ 20 %, la TME était réalisée d'emblée ; si la régression était $<$ 20 %, une CRT préopératoire était administrée. Dans les deux bras, une chimiothérapie adjuvante avec 8 cures de Folfox était suggérée aux investigateurs.

La DFS était l'objectif principal. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient entre autres la survie globale, le temps jusqu'à récurrence locale, la résection R0, la réponse pathologique complète (pCR), la qualité de vie et la toxicité. Seuls les patients ayant initié un traitement sont analysés (analyse per protocol). L'âge médian était de 57 ans, 65,5% étaient des hommes et 61,8% avaient des tumeurs N+ , avec 64 % des tumeurs du tiers moyen, 21% de haut rectum et 15 % de bas rectum. 85 % des tumeurs ont été classées par IRM, les autres par TDM ou écho endoscopie. La marge radiale à l'inclusion et l'extension veineuse extramurale ne sont pas décrits. 9% des patients du groupe expérimental ont reçu une CRT préopératoire et 1,4 % une CRT postopératoire. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée à 74,9 % des patients du bras expérimental et 77,9 % des patients du bras CRT. Le suivi médian a été de 58 mois.

Les taux de résection R0 ont été de 90,4 % dans le bras expérimental et de 91,2 % dans le bras CRT. Les taux de réponse pathologique complète étaient de 21,9% et 24,3% dans les bras expérimental et CRT respectivement. Ces taux de réponse complète sont les plus élevés de la littérature à la fois pour la chimiothérapie de type Folfox et pour une CRT préopératoire.

Les taux de survie sans récurrence à 5 ans sont de 80,8% et 78,6% dans les bras expérimental et CRT d'emblée respectivement [HR 0,92 (0,74 ; 1,14)] ($p= 0,005$) pour la non infériorité. Les résultats en intention de traiter sont similaires. Les taux de survie globale à 5 ans sont de 89,5% et 90,2% dans les bras expérimental et CRT respectivement [HR 1,04 (0,74 ; 1,44)]. La DFS apparaît inférieure dans le bras FOLFOX [HR 1,82 (0,96 ; 3,47)], dépassant la marge de non-infériorité de 1,29. Une analyse des PRO (Patient Reported Outcomes) de cette étude a été publiée dans le JCO en 2023 [126]. Dans cette analyse, les patients rapportaient durant le traitement néoadjuvant significativement moins de diarrhées et une meilleure fonction digestive globale dans le bras FOLFOX mais moins d'anxiété, d'anorexie, constipation, dépression, dysphagie, dyspnée, œdème, fatigue, mucite, nausées et vomissements, et de neuropathie dans le bras CRT. A 12 mois après la chirurgie, les patients du bras FOLFOX rapportaient moins de fatigue, neuropathie et une meilleure fonction sexuelle comparativement aux patients du bras CRT ($p<0,05$).

La stratégie de chimiothérapie à la place d'une radiochimiothérapie ne peut toutefois être conseillée avant 70 ans, mais peut être une option thérapeutique chez les patients de plus de 70 ans trop fragiles pour recevoir un traitement néoadjuvant total (TNT) de type PRODIGE 23, ou chez les femmes en âge de procréer si l'on souhaite préserver la fertilité [126].

8.3.5. L'approche non chirurgicale de surveillance active pour les patients présentant une réponse clinique complète:

La stratégie « Watch and wait » est une approche qui consiste en une surveillance des patients considérés en réponse clinique complète (cCR) après RCT; elle fut développée par Habr-Gama *et al* (Brésil) depuis 2004^[127] et publiée dans 18 articles différents, soit une cohorte de 361 patients, avec des taux de réponse complète variant de 20 à 30 %. Le taux de récurrence locale était de 5 à 25 % selon le délai d'évaluation de la réponse pathologique complète, tout en gardant une survie sans maladie à 5 ans de 52 % et une survie globale de 85 %. Ces séries incluaient principalement des tumeurs cT2 ou cT3 mais également des tumeurs cT4. La réponse pathologique complète était définie comme l'absence de résidu tumoral clinique (absence de tumeur, d'ulcération et biopsie négative) et les patients étaient surveillés de façon mensuelle. Néanmoins, le délai d'évaluation de la pCR variait selon les articles de 8 semaines à 14 mois. Ces résultats, bien qu'intéressants, sont difficilement reproductibles^[128]. Par ailleurs, ces patients en réponse complète ont après chirurgie rectale traditionnelle un pronostic excellent 94% de survie globale et 85 % de survie sans récurrence à

8 ans sur une série de 527 patients dans l'étude de Caprici et al, avec des complications fonctionnelles éventuelles mais une surveillance probablement moins astreignante ^[129] .

L'essai OPRA était un essai randomisé de phase II évaluant l'approche de surveillance active (NOM). L'étude OPRA a évalué les résultats de 324 patients atteints d'un cancer du rectum de stade II ou III traités par TNT selon deux approches : une chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie ou une chimioradiothérapie suivie d'une chimiothérapie de consolidation. Après le traitement néoadjuvant, les patients ont bénéficié soit d'une exérèse totale du mésorectum (TME), soit d'une simple surveillance (NOM) en fonction de la réponse tumorale. La préservation d'organe a été possible chez environ la moitié des patients traités par TNT dans le cadre de l'étude OPRA, avec une survie sans TME à 3 ans de 41 % dans le groupe chimiothérapie d'induction et de 53 % dans le groupe chimiothérapie de consolidation. Le critère d'évaluation principal, la survie sans maladie (SSM), était de 76 % dans les deux groupes, ce qui correspond au taux de SSM à 3 ans de 75 % observé historiquement. Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant la survie sans récurrence, la survie sans métastase à distance ou la survie globale (SG). Après un suivi médian de 5,1 ans, l'essai OPRA a continué de démontrer une préservation d'organe à long terme chez la moitié des patients traités par TNT dans le cadre de cet essai ^[130].

La survie sans maladie à 5 ans était de 71 % dans le groupe chimiothérapie d'induction et de 69 % dans le groupe chimiothérapie de consolidation. La survie sans exérèse tumorale était de 39 % pour la chimiothérapie d'induction et de 54 % pour la chimiothérapie de consolidation. Une analyse secondaire de l'essai OPRA a suggéré un système de classification à 3 niveaux (réponse complète clinique, quasi-réponse complète et réponse incomplète), qui pourrait être utilisé pour estimer les taux de récurrence et de survie et optimiser l'éligibilité à un traitement non opératoire chez les patients recevant une TNT pour un cancer du rectum localement avancé^[131].

La NOM est également étudiée comme option thérapeutique pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés présentant un déficit du système de réparation des mésappariements (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Plusieurs études rétrospectives suggèrent un

taux élevé de 100 %, de réponse complète clinique (cCR) après immunothérapie pour un cancer du côlon ou du rectum [132, 133]. Ces résultats favorables chez les patients obtenant une pCR ont conduit les chercheurs à s'interroger sur la nécessité d'une chirurgie radicale, d'où les efforts pour optimiser les approches de traitement néoadjuvant systémique et locale, permettant ainsi à davantage de patients de poursuivre une prise en charge non opératoire (NOM) et d'améliorer ainsi la qualité de vie, principalement par la préservation rectale.

8.3.6. Les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés dans le TNT :

FOLFOX4 simplifié (aussi appelé FOLFOX 6 modifié) : Oxaliplatine 85 mg/m² administré en perfusion IV de deux heures dans 250 ml de glucosé à 5% de façon concomitante (via une connexion en Y) avec Acide folinique (400 mg/m² forme dl ou 200 mg/m² forme l) IV sur deux heures, dans 250 ml de glucosé à 5% suivi par 5-FU 400 mg/m² en bolus (injection IV d'approximativement 2 minutes) suivi par 5-FU 2 400 mg/m² en perfusion IV sur 46 heures. Cycles de 2 semaines [134,135],[136].

CAPEOX : Oxaliplatine 130 mg/m² en perfusion IV de deux heures (Jour 1 toutes les 3 semaines) en association avec Capecitabine 1000 mg/m² deux fois par jour (soit une dose journalière de 2000 mg/m²), la première prise ayant lieu le soir du Jour 1 et la dernière prise le matin du jour 15. Cycles de 3 semaines comprenant 2 semaines de traitement suivi d'une semaine sans traitement [137, 138].

FOLFIRINOX : Oxaliplatine 85 mg/m² administré en perfusion IV de deux heures dans 250 ml de glucosé à 5% de façon concomitante (via une connexion en Y) avec acide folinique (400 mg/m² forme dl ou 200 mg/m² forme l) IV sur deux heures, dans 250 ml de glucosé à 5% suivi par Irinotécan 180 mg/m² en perfusion IV de 90 minutes suivi par 5-FU 2 400 mg/m² en perfusion IV sur 46 heures. Cycles de 2 semaines [139].

mFOLFORINOX: le retrait du bolus permet de diminuer significativement les risques de neutropénie et de mucite, tout en maintenant une efficacité comparable [139].

Tableau - 6: Caractéristiques méthodologiques et cliniques des principales études évaluant le TNT dans le cancer du rectum

Étude	Age	Population (TNM)	Facteurs de risque	Schéma TNT	Bras comparatif
PRODIGE 23 Phase III Conroy T,(2020-2023) [115]	61	N=461 T3-4 Nx M0, <15 cm de la marge anale	Non spécifiés	CT d'induction FOLFIRINOX → RCT CAP50 → CT adjuvante FOLFOX6/Capecitabine	RCT CAP50 + CT adjuvante
RAPIDO Phase III Bahadoer RR(2020-2023) [118,119]	62	N=912 Au moins 1 facteur de risque : cT4, EMVI+, cN2, CRM≤1mm, ganglions pelviens latéraux	Haut risque	SRT → CT CAPOX/FOLFOXx4 → chirurgie	RCT CAP50 → → CT adjuvante optionnelle
STELLAR Phase III Jin J (2022)[123]		N=599 Stade II/III	Non spécifiés	SRT →CT CAPEOXx4→chirurgie → CT adjuvante	RCT CAP50 → → CT adjuvante
FOWARC Phase III Deng Y(2015) [124]	54	N=495 Stade II/III	Non spécifiés	mFOLFOX6 + RT ou mFOLFOX6→ chirurgie → CT adjuvante	RCT 5FU continu + → CT adjuvante
PROSPECT Phase III Basch E(2023) [126]		N=1194 T2N1, T3N0, T3N1, CRM ≥3mm Résécable	Bon/intermédiaire pronostic	CT induction mFOLFOX6x6± CRT selon réponse 20% → chirurgie → CT adjuvante	RCT
OPRA Phase II Garcia-Aguilar J (2021) [134]		N=324 T1-3 N+, Éligible préservation sphinctérien	Bon/intermédiaire pronostic	FOLFOX/CAPEOX → CRT ou CRT → FOLFOX/CAPEOX (TNT séquentiel ou induction) → chirurgie	/
CAO/ARO/AIO-12 phaseII (2015) [135]		N=311 T3/T4 ou N+, M0	CRM ≤1mm, EMVI+, tumeurs bas et moyen rectum	FOLFOX ou CAPEOXx4 → RCT- ou RCT→FOLFOX → CT adjuvante	/
GCR-3, phase II Fernandez-Martos (2019)[108]	62	N=108 Stade II,III	Non spécifiés	CT induction CAPOX x 4 → RCT	RCT → CT CAPOX adjuvante
EudraCT, phaseII Premier essai TNT Marèchal R (2012) [109]	60	N=57 Stade II, III	T3 89% résécables Bas 39% CRM<5mm 25% Tm: 24mm	CT induction FOLFOX × 2 → CRT	RCT
EXPERT-C Phase II Dewdney 2012 [176]	62	N=81	T3-d,T4 CRM+,EMVI+ Bas rectum IIIB,IIIC (100%)	CT induction CAPOX x 4→ RCT	CAPOXx4- cetuximab→ RCT

Tableau - 7: Résultats des principales études évaluant le TNT dans le cancer du rectum

Étude	pCR (%)	SSR / DFS	SSM / MFS	SG / OS	Récidive	Toxicité grade 3-4 %	Commentaires
PRODIGE 23 Conroy T(2020-2023)[115] (France)	27,8 % (TNT) vs 12,1 % (standard)	3 ans : 75,7 % vs 68,5 %	3 ans : 78,8 % vs 71,7 %	3 ans : 90,8 % vs 87,7 %	R: 4,3 % vs 5,7 %	Toxicité adjuvante : 44,4 % vs 74,1 % TNT Cps postop:47%	TNT améliore pCR et tolérance adjuvante
RAPIDO BahadoerRR(2020-2023)[118,119] (Pays-Bas)	TNT vs RCT 28 % vs 14 %	3 ans : 76,5 % vs 70,6 %	3 ans : 80,0 % vs 73,2 %	3 ans : 89,1 % vs 88,8 %	R10 % vs 6 % (5-6 ans)	G3-4/38% vs 34% Cps postop 50%	TNT réduit métastases à distance mais risque plus élevé de récidive locale
STELLAR Jin J (2022) [123] (Chine)	TNT vs RCT 15,5% vs 12,1% P=0,26	3 ans 64,5% vs 62,3%	ND	3 ans 86,5% vs 75,1%	M+ 21,8% Vs 25%	26,5% TNT vs 12,6%	TNT non inférieure à la RCT avec bénéfice sur la survie
FOWARC Deng Y(2015) [124] (Chine)	mFOLFOX6,6% RCT14% TNT27,5%	ND	3ans: 73,5% 72,9% 77,2%	3ans: 90,7 % 91,3% 89,1%	8,3%, 8%, 7%	Comparable entre groupes	Pas d'amélioration notable avec ajout de RT à mFOLFOX6
PROSPECT Basch E(2023) [126] USA,Canada, Suisse)	21,9 % (FOLFOX) vs 24,3 % (CRT)	5 ans : 80,8 % vs 78,6 %	ND	5 ans : 89,5 % vs 90,2 %	R 2%vs2%	Toxicité similaire, moins de diarrhée dans FOLFOX seul	Non-infériorité de FOLFOX seul pour DFS
OPRA Garcia-Aguilar J (2021) [134] (USA)	29 % (Induction) vs 26 % (Consolidation)	idem 3 ans : 76 %	idem 3 ans : 81 %	idem 3 ans : 90 % SG5 ans sansTME 39vs54%	R 6-8 %	23 vs 28 %	Consolidation ou induction améliore pCR et préserve rectum 58/43%
CAO/ARO/AIO-12 (2015) [135] (Allemagne)	25 % vs 18 %	3 ans : 78 % vs 72 %	3 ans : 81 % vs 75 %	3 ans : 90 % vs 88 %	R:6 % vs 5 % M:18%vs 16%	27 % consolidation vs 37 % induction	RCT-CT améliore pCR vs CT-RCT
GCR-3 Fernandez- Martos (2019)[108] (Espagne)	14,3% vs 13,5%	ND	ND	ND		23% similaires	Pas de différence CT-RCT ou RCT- CT
EudraCT, phaseII Marèchal R 2012[109] (Belgique)	25%TNT vs 28% RCT	ND	ND	ND	R: 4% vs 14% RCT P0,035	Toxicité G3,4:36% Complications postop:25% toutes 75%	Différence sur la CRM Non supériorité du TNT pour risque intermédiaire
EXPERT-C Phase II Dewdney 2012 [176] (Royaume-Uni)	9% TNT vs 11% TNT+cetuximab	TNT 3ans 64%	ND	TNT 3ans 75%	R: 4,5% M: 23,4%	Diarrhées 10% vs 20%	Dans une population haut TNT avec ou sans cetuximab pas de différence

8.3. Les thérapies ciblées :

Les anticorps anti-EGFr (cetuximab) et les anti-angiogéniques (Bevacizumab): Testés en association avec la radiothérapie et/ou la chimioradiothérapie n'ont pas démontré d'intérêt et ne doivent pas être utilisés. Le bevacizumab ou le cetuximab n'ont plus de place dans le traitement adjuvant du cancer du rectum, en raison de l'absence de données dans le rectum (pas d'essai randomisé évaluant la SSM à 3 ans) et de l'absence d'efficacité en traitement adjuvant dans les cancers du côlon [140, 141].

8.4. L'immunothérapie :

Le taux de réponse objectif (ORR) et taux de réponse pathologique complète (pCR) du cancer colorectal après chimiothérapie néoadjuvante sont respectivement de 40 % et 5 %, tandis que le taux de pCR du cancer colorectal après chimio-radiothérapie néoadjuvante est d'environ 10 % à 15 % [115,139],[142].

En 2015, l'étude KEYNOTE-016 indiquait que le cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H pourrait répondre de manière significative à l'immunothérapie par l'anticorps monoclonal Programmed Death ligand-1 (PD-L1)^[143]. Mais pour les pMMR/MSS, l'immunothérapie n'a pas pu atteindre une efficacité clinique similaire qu'avec dMMR/MSI-H ^[144]. Depuis il est recommandé d'utiliser l'immunothérapie dans le cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H, mais il n'y a pas de lignes directrices recommandant si l'immunothérapie néoadjuvante pourrait être utilisée dans le cancer colorectal non métastatique.

La cohorte originale de l'étude NICHE a rapporté les données finales d'efficacité lors de la réunion annuelle de l'ASCO 2022, elle a montré que 30% des pMMR /MSS et 100% des dMMR/MSI-H pourraient répondre au Nivolumab néoadjuvant plus Ipilimumab ^[145]. L'immunothérapie néoadjuvante pourrait augmenter le taux de MPR (84,9%) et de pCR, en particulier pour le statut dMMR/MSI-H^[132,133].

Toujours en 2022, trois études prometteuses en faveur de l'immunothérapie dans le cancer du rectum non métastatique. Chez une cohorte prospective de 18 patients (12 dans la publication) tous atteints d'un adénocarcinome rectal stade II ou III (staging avec IRM et PET-scan) dMMR en immunohistochimie. Le traitement consistait en 9 injections de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines soit 6 mois de traitement qui devait initialement être suivi par une radiochimiothérapie puis une chirurgie avec exérèse du mésorectum. En cas de

réponse clinique complète définie par une disparition de la tumeur au toucher rectal, à l'examen endoscopique (examens réalisés à 6 semaines, 3 mois et 6 mois sous immunothérapie) et en IRM rectale (examens réalisés à 3 mois et 6 mois), il a été proposé une surveillance. Les objectifs de cette phase II étaient doubles : taux de réponse clinique complète 12 mois après la fin de l'immunothérapie ou taux de réponse complète pathologique chez les patients opérés et taux de réponse clinique à l'immunothérapie. Sur les 12 premiers patients ayant complété l'immunothérapie avec une médiane de 12 mois de suivi depuis l'inclusion, le taux de réponse clinique complète était de 100 % sans aucun patient irradié ou opéré. Tous les patients ayant complété l'immunothérapie présentaient également une réponse complète métabolique au TEP-scan. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été enregistrée. Aucune différence de réponse n'était observée entre les dMMR/MSI sporadiques ou ceux associés à un syndrome de Lynch ^[146].

Les résultats préliminaires d'une phase II randomisée chinoise non comparative ont également été publiés. Dans cette étude en cours, les patients avec adénocarcinome rectal dMMR/MSI T3-T4 ou tout TN1 étaient randomisés entre 3 mois de Toripalimab (anticorps anti PD1) avec ou sans Celecoxib pendant 3 mois puis opérés. Sur les 34 patients opérés, le taux de réponse complète pathologique, objectif principal de l'étude, était de 88% dans les 17 patients du bras combiné et 65 % dans le bras monothérapie. Le taux de toxicité grade 3-4 était de 3 % ^[147].

Enfin une cohorte prospective de 19 patients chinois dont 16 traités en première intention par immunothérapie retrouve également une réponse clinique complète chez tous les patients^[148] (Wang, 2022). Malgré le manque de suivi et les faibles effectifs de ces cohortes, tout patient atteint d'adénocarcinome rectal dMMR/MSI doit être discuté en RCP pour une proposition d'immunothérapie soit en essai clinique soit hors essai.

L'émergence d'autres études cliniques randomisées (ECR) pourrait préciser le meilleur régime de traitement du cancer du rectum avec ou sans RCT ou chirurgie, ce qui pourrait réduire les complications postopératoires et les événements indésirables tout en augmentant la conservation du rectum. L'immunothérapie néoadjuvante pourrait être une autre option de traitement pour le cancer du rectum dMMR/MSI^[32].

8.5. La chirurgie :

La chirurgie représente jusqu'aujourd'hui l'arme thérapeutique principale dans le traitement du cancer du rectum non métastatique. Deux points essentiels se discutent, la qualité de la résection régie par des règles carcinologiques et la conservation de la fonction sphinctérienne voir la préservation de la qualité de vie des patients. La résection est dite carcinologique si le rectum est réséqué avec son méso, c'est la résection totale du mésorectum (TME); en enlevant cette graisse dans son enveloppe sans la rompre, Bill Heald (1982) a montré que l'on pouvait améliorer la survie des patients de près de 15%. Le chirurgien en respectant le plan de dissection du mésorectum, respecte aussi beaucoup mieux les nerfs à destinée urogénitale, ces nerfs étant responsables de l'érection et de l'éjaculation chez l'homme. Pour les tumeurs T4, l'exérèse se fait en monobloc des organes envahis, cependant le plexus nerveux ne peut être respecté ^[149]. Une perforation tumorale ou rectale doit être signalée sur le compte rendu opératoire (CRO) car elle augmente le risque de récurrence, le curage ganglionnaire concerne l'aire ganglionnaire mésentérique inférieure, il est fait sur l'artère et la veine mésentérique inférieure. Les facteurs essentiels de choix de l'exérèse chirurgicale sont le siège, l'extension locorégionale du cancer, la marge latérale en IRM, et le morphotype du patient. En cas de doute sur la conservation sphinctérienne, l'avis d'un chirurgien expert devra être demandé avant tout traitement préopératoire, puis après traitement néoadjuvant.

Le cancer du haut rectum : L'exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colorectale mécanique ou manuelle plus ou moins protégée.

Le cancer du moyen rectum : L'exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anale protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée, si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose latéro-terminale est recommandée^[150].

Le cancers du bas rectum : L'exérèse complète du rectum et du mésorectum. si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins et une marge latérale >1mm sont obtenues d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres expérimentés) avec anastomose colo-anale protégée et réservoir colique ; cependant si la tumeur envahit le muscle strié

(sphincter externe ou releveur) ou si une marge >1mm avec les muscles striés ne peut pas être obtenue l'amputation abdomino-périnéale est alors exigée. Une classification des tumeurs du bas rectum permet d'évaluer les possibilités de préservation sphinctérienne et doit être utilisée. c'est la classification de Rullier, 2015 ^[151] (en annexe).

Après exérèse de toute l'ampoule rectale, la construction d'un réservoir colique en J est généralement recommandée, cela améliore la fonction et la qualité de vie ; le degré de spécialisation du chirurgien et du centre dans lequel est opéré le patient influence considérablement sur le taux de récurrence locale et de survie. La mortalité post-opératoire est évaluée entre 2 et 3 % ; la morbidité postopératoire entre 20 et 30 % si on tient compte de tous les stades de la classification Dindo Clavien ^[152, 153].

Si les progrès de la chirurgie ont été significatifs, il persiste encore des séquelles qui, progressivement, prennent une place croissante dans les plaintes des patients. On peut distinguer les séquelles digestives et extra-digestives. Après résection rectale totale emportant le réservoir, le transit intestinal et les évacuations sont forcément modifiés. Le rythme des exonérations ainsi que la continence sont altérés de façon variable, selon le niveau où l'anastomose est effectuée (sa hauteur par rapport à l'appareil sphinctérien), et le recours à des procédés de reconstructions, mis au point pour recréer un néo-réservoir (anastomose latéro-terminale, réservoir colique en J et coloplastie)^[154]. De façon surprenante, la qualité de la continence et de l'appareil sphinctérien ne sont que très rarement évalués en pré-opératoire; c'est pourtant un paramètre qui devrait être déterminant dans le choix d'un rétablissement de continuité après résection rectale pour cancer. Jusqu'à une période très récente, on ne disposait pas d'outils pour évaluer objectivement la qualité de vie des patients après traitement d'un cancer du rectum. Une publication de 2012^[155] a validé un score basé sur les symptômes du syndrome de résection antérieure (la fragmentation des selles, l'incontinence et les urgences). Ce LARS (Low anterior resection syndrome) score appliqué aux patients a montré que la moitié des opérés (tous stades confondus) ont un LARS élevé, témoignant d'une atteinte sévère du confort digestif et des exonérations. Ce score (en annexe) est corrélé à la qualité de vie des patients. Certaines études montrent que le traitement néoadjuvant influence de façon significative et indépendante les résultats fonctionnels^[156, 157].

Dans l'étude néerlandaise qui a utilisé ce score après un suivi moyen des patients de près de 15 ans, la moitié des patients souffrait d'un LARS score sévère, la SRT multipliait

par trois le risque d'avoir un score élevé. Si on s'intéresse au sous-groupe des patients qui ont subi une résection ultra-basse, avec résection partielle du sphincter interne, les séquelles sont d'autant plus importantes, en particulier sur la continence. Là encore, l'effet du traitement néo-adjuvant est significatif^[158]. Ce point de vue fonctionnel est important, car les progrès récents en termes oncologiques ont permis d'augmenter le taux de rétablissement de continuité de façon importante et le contrôle local de la maladie, mais au prix d'un inconfort fonctionnel, en particulier pour les patients ayant des tumeurs très basses. Parallèlement aux séquelles digestives, il existe des séquelles urinaires et sexuelles bien documentés dans la littérature, on estime que 5 ans après la chirurgie, 30 à 40 % des patients auront des troubles de vidange vésicale se manifestant par des pollakiuries et des mictions nocturnes. Sur le plan sexuel, si les progrès de la technique opératoire ont permis de limiter les blessures nerveuses, les séquelles sexuelles restent néanmoins fréquentes et probablement multifactorielles^[159].

9. La surveillance thérapeutique :

9.1 . Pendant le traitement néoadjuvant :

Au cours de la radio-chimiothérapie, la surveillance est réalisée de manière hebdomadaire. Elle vise à s'assurer de la qualité du positionnement du patient pendant le traitement ainsi que de la reproductibilité des conditions de simulation, grâce à l'imagerie de positionnement et de traitement.

Par ailleurs, il est recommandé d'insister sur une bonne hygiène de vie, incluant une hygiène corporelle adéquate, une alimentation équilibrée, une hydratation suffisante, et une vigilance particulière vis-à-vis des réactions de photosensibilité liées à la Capecitabine.

À chaque consultation, il convient de vérifier l'observance du traitement, de réaliser un examen clinique complet et un bilan biologique, afin de dépister précocement les effets indésirables liés à la chimiothérapie d'induction et à la radio-chimiothérapie.

· La NFS (Numération Formule Sanguine) est indispensable pour surveiller la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie. Seuils habituels : Les neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9$ et les plaquettes $\geq 100 \times 10^9$

· Bilan hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubine) : L'Irinotécan est métabolisé par le foie ; une anomalie peut nécessiter un report ou une réduction de dose.

- Bilan rénal (Créatinine, Urée) : l'Oxaliplatine nécessite une fonction rénale correcte (Clairance ≥ 50 ml/min).

La tolérance, la toxicité en cours de traitement, les événements indésirables ainsi que la qualité de vie des patients sont évaluées à l'aide de l'échelle internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (annexe 3). Cette évaluation prend en compte la toxicité liée à la radiothérapie (épithélite, troubles digestives, troubles urinaires), à la chimiothérapie (nausées, vomissements, mucite, toxicité neurologique et hématologique...) et à la chirurgie. Elle constitue la seule échelle intégrant à la fois la toxicité aiguë et tardive, et recense l'ensemble des événements indésirables survenant au cours du traitement du cancer, qu'ils soient imputables ou non à celui-ci ^[160].

9.2 . Surveillance après traitement curatif :

Deux objectifs principaux pour le suivi post-thérapeutique: rechercher les effets secondaires et détecter d'éventuelles récurrences. La surveillance se fait par:

- L'examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans.
- Une IRM pelvienne si conservation rectale à 3 mois du traitement.
- L'échographie abdominale reste l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour le dépistage de métastases hépatiques. La sensibilité de détection voisine de 85% peut être diminuée par des difficultés d'ordre technique ou par certaines caractéristiques de la tumeur (caractère isoéchogène, taille < 10 mm, situation périphérique, sous capsulaire ou dans le dôme). La spécificité est voisine de 95%. Elle peut également détecter des adénopathies abdominales ou une carcinose péritonéale.
- La radio du thorax ou une TDM thoracique à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 2 ans
- Le dosage de l'ACE est le principal marqueur biologique utilisable. Sa sensibilité pour la détection des récurrences est meilleure pour les métastases hépatiques que pour les récurrences locorégionales. Sa spécificité est faible et l'impact de son dosage répété sur la survie n'est pas démontré ^[161].
- Le TEP-scan peut permettre de différencier, devant une masse pelvienne, une fibrose d'une récurrence postopératoire ^[162].

- Si coloscopie complète avant traitement, on refait la coloscopie à 1 an puis à 3 ans. Si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm, ou syndrome HNPCC on refait la coloscopie tous les ans, et si coloscopie initiale incomplète ou de mauvaise qualité, on refait la coloscopie à 6 mois puis à 3 ans ^[17].
- L'ADN tumoral circulant (ADNtc) correspond à de courts fragments d'ADN libérés dans la circulation sanguine par les cellules cancéreuses lors des processus d'apoptose ou de nécrose. En oncologie rectale, son dosage par « biopsie liquide » s'impose comme un biomarqueur dynamique bien plus sensible et spécifique que l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)C'est un outil de détection de la Maladie Résiduelle Minimale (MRM) après une chirurgie d'exérèse totale du mésorectum (TME). Chez un patient dont l'imagerie post-opératoire est normale, la persistance d'ADNtc circulant signe la présence de foyers tumoraux infracliniques. Les études récentes montrent que la détection de l'ADNtc après la chirurgie est associée à un risque de récurrence métastatique extrêmement élevé, avec une avance diagnostique moyenne de 6 à 10 mois par rapport aux examens radiologiques standards ^[163].
- Elle permet également de prédire la réponse au Traitement Néoadjuvant Total (TNT), le monitoring de l'ADNtc permet de mesurer la réponse biologique en temps réel. Une clairance rapide de l'ADNtc durant la chimiothérapie d'induction ou de consolidation est un prédicteur robuste de l'obtention d'une réponse pathologique complète (pCR). À l'inverse, l'absence de décroissance du taux d'ADNtc pourrait permettre d'identifier précocement les patients non-répondeurs et d'ajuster l'intensification thérapeutique avant même l'évaluation chirurgicale ^[164].
- Pour les patients éligibles à une stratégie de "Watch & Wait", l'ADNtc apporte une sécurité oncologique supplémentaire. La négativation de l'ADNtc, combinée à une réponse clinique complète à l'IRM et à l'endoscopie, définit un groupe de patients à très faible risque de "repousse" tumorale (regrowth), consolidant ainsi la décision de non-intervention chirurgicale ^[165].

CHAPITRE II

ÉTUDE PRATIQUE

1. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal: Apprécier l'impact de **la stratification** sur **le contrôle local** et **systemique**, et par conséquent sur l'amélioration des **taux de survie**.

Les objectifs secondaires sont:

- Améliorer la réponse tumorale (**pCR**) et le downstaging ganglionnaire (**ypN0**) sous traitement intensifié pour les formes initialement défavorables.
- Évaluer la sécurité thérapeutique : Comparer **la tolérance** clinique et le profil de **toxicité** (hématologique, digestive...) entre le schéma intensifié et le schéma standard.
- Impact chirurgical : Apprécier l'influence de **la réponse radiologique** sur **la préservation sphinctérienne** et la modification des indications chirurgicales initiales.
- **Optimiser les délais de prise en charge** par l'instauration précoce de la chimiothérapie d'induction pour les patients à haut risque, permettant de pallier les délais d'attente prolongés en radiothérapie.

2. Patients et méthode :

2.1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude clinique prospectif, contrôlée, non randomisée, et interventionnelle.

2.2. Population de l'étude :

2.2.1. Recrutement :

La période d'inclusion s'est étendue de juin 2015 à juin 2019. Les patients étaient recrutés à partir de plusieurs établissements hospitaliers des wilayas de l'Est algérien, incluant les services de gastro-entérologie et de chirurgie du CHU de Constantine, ainsi que des structures du secteur privé.

2.2.2. Critères d'inclusion :

- L'âge admissible pour l'étude, adulte $<$ ou $=$ 65 ans.
- Le genre admissible pour l'étude: les deux sexes.
- Le score de performance selon l'OMS: 0, 1 et 2.
- Le diagnostic histologique confirmé.
- Stade II et stade III de la maladie
- La marge circonférentielle $>$ ou \leq 1 mm à l'IRM pelvienne.
- Les tumeurs à moins de 10 cm de la marge anale (Bas et moyen rectum.).

2.2.3. Critères de non inclusion :

- L'association d'un second cancer primitif.
- T1-T2N0.
- Tumeurs du haut rectum.
- Tumeurs non carcinomateuses.

2.2.4. Les critères d'exclusion:

- Absence d'initiation du traitement ou interruption prématurée de celui-ci ;
- Les patients non évalués.

2.3. L'Echantillon de l'étude :

- La taille de l'échantillonnage : Au total 102 malades investigués dans le cadre de cette étude
- Le type de l'échantillonnage : c'est un échantillonnage non aléatoire, opportuniste, basé sur un recrutement occasionnel.

2.4. La collecte des données : (Variables de l'étude)

L'ensemble des données personnelles, cliniques et les caractéristiques tumorales sont renseignés sur les dossiers médicaux des patients, ainsi que des supports numériques issus du système informatique oncologique du service de radiothérapie (Eclipse™ et ARIA®, Varian Medical Systems).

2.4.1. L'interrogatoire: portait sur:

- Les caractéristiques socio-démographiques et anthropométriques tel que l'âge, le sexe, les mesures anthropométriques (poids et taille), la profession, la situation familiale, la distance du lieu de résidence par rapport au centre de radiothérapie.
- Les antécédents médicaux personnels et familiaux.
- Les facteurs de risques : Les habitudes de vie (Alimentation, tabac, alcool); l'exposition professionnelle ou environnementale à des agents cancérogènes chimiques ou physiques (tels que l'amiante ou les radiations), et les facteurs génétiques (Antécédents familiaux et personnels de cancer).
- Les modalités évolutives de la maladie : mode de début des symptômes, délai de consultation et délai diagnostique.
- Les signes fonctionnels rapportés par le patient.

2.4.2. Bilan standard : Comportait

- L'examen clinique : État général, poids, toucher rectal, aires ganglionnaires
- L'IRM pelvienne demandée pour tous les patients, elle identifie :
 - L'infiltration du mésorectum, ce qui classe la tumeur en T3 (T3 fort et faible selon l'étendu extramusculaire (EMS)).
 - La marge circonférentielle (CRM): la tumeur est considérée fixée et non résécable si CRM \leq 1mm de marge.
 - L'atteinte sphinctérienne, de l'espace inter sphinctérien et des muscles releveurs de l'anus.
 - La marge distale, par rapport au pubo-rectal et à la marge anale.
- Dosage des ACE.
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne à défaut une échographie abdominale et une radio du thorax.
- Echographie cardiaque (FE).
- Bilan sanguin pré thérapeutique (FNS, créatinine sanguine, bilan hépatique).

2.4.3. Stadification de la tumeur:

Le stade tumoral a été établi selon la classification de l'UICC (TNM 7ème édition, 2009). Bien qu'une nouvelle classification soit en vigueur depuis 2017 (TNM 8ème édition), l'utilisation de la 7ème édition a été maintenue pour assurer l'homogénéité de l'analyse tout au long de la période d'étude.

2.5. Le déroulement de l'étude :

La préparation des patients aux traitements:

Offrir une éducation thérapeutique au patient et à son entourage dès la première consultation, elle porte sur :

- ◆ Le déroulement des traitements disponibles ou potentiels, éventuellement la possibilité de participer à cette étude thérapeutique.
- ◆ Expliquer les effets indésirables possibles liés aux différents traitements (la chirurgie, la radiothérapie et à la chimiothérapie) ; éventuellement le risque d'infertilité, les patients sont alors renseignés sur les possibilités de conservation de spermes et d'ovocytes), de synéchie vaginale, des troubles de l'éjaculation et le risque de stomie définitive.
- ◆ La maîtrise du traitement à domicile (la prise de la Capecitabine ou de 5Fu en perfusion continue) et des consignes diététiques.
- ◆ La planification du suivi du patient en cours et en post thérapeutique.
- ◆ L'information sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge avec le concours du psychologue, de l'assistante sociale et des associations d'aides aux malades.

2.5.1. Aspects thérapeutiques :

Les patients sont répartis en deux groupes, un bras standard et un bras expérimental. Tous sont des stades II et III

Groupe standard: T3 résecables, N0, N1

- Le traitement standard néoadjuvant par radiochimiothérapie RCT

Groupe expérimental: T3 initialement non résecables, T4, N2

- Traités par Chimiothérapie d'induction
- puis RCT néoadjuvante

La surimpression de dose de radiothérapie est faite pour toutes les tumeurs fixées T3 CRM+, T4 et pour les T3 forts.

2.5.1.1. La radiothérapie :

■ Technique de radiothérapie :

C'est une radiothérapie conformationnelle en 3D ; elle est faite aux photons de 6 à 18MV de l'accélérateur linéaire mutilâmes.

Le centrage est réalisé au simulateur scanner; l'acquisition va de L4-L5 jusqu'au dessous des petits trochanters de 2cm, en coupes de 2.5 mm d'épaisseur, tous les malades sont traités en décubitus dorsal, avec cales sous les genoux et les pieds.

- **L'acquisition:** est faite sur un rectum vide et une vessie semi pleine par prise de 300 à 500 ml d'eau 40 à 60 minutes avant la simulation.
- **La détermination des volumes cibles:** est liée aux voies d'extension tumorale (Trans pariétale, via le mésorectum, chaînes iliaques internes), à la localisation tumorale (bas/moyen rectum) à l'extension aux organes de voisinage et aux sites de prédilection de récurrence locale surtout le pelvis inférieur et la région présacrée.
- **La délimitation des volumes cibles:** La délimitation est faite par fusion CT-IRM, selon les recommandations du (RTOG) contouring atlas for anorectal; Le CTV doit couvrir le rectum, le mésorectum, les vaisseaux iliaques internes et l'espace présacré.

Le boost tumoral au delà de 45Gy (En vue d'augmenter la régression tumorale et de permettre une chirurgie conservatrice) inclut :

- ♦ Le rectum bas et moyen en respectant toujours 2cm de marge au GTV en cranio-caudal avec le mésorectum en totalité,
- ♦ L'espace présacré en regard
- ♦ Parfois les adénopathies > ou = 1 cm et immédiatement périumorales sont présent dans le CTV boost.

La marge du PTV: est de 10 mm pour le PTV 45 et de 8 mm pour le PTV boost.

Les organes à risque: sont la vessie, la tête et le col fémoral, et le sac intestinal.

La dose prescrite: est délivrée en fractionnement, étalement classique de 45 Gy en 1.8 Gy/jour, 5jours/ semaine pendant 5 semaines, soit 25 séances, avec éventuellement un complément de 5,4 Gy dans le CTVT si tumeur mobile soit 50.4 Gy, et surimpression de dose à 9 Gy si tumeur fixée soit 54 Gy, une dose de 59.4 Gy est envisagée si la tumeur est jugée toujours inextirpable après évaluation du traitement néoadjuvant.

- **La balistique:** fait appel à Quatre faisceaux pour le PTV pelvis et six à sept faisceaux pour la surimpression de dose.
- **Le traitement est réalisé** à l'accélérateur linéaire de haute énergie, la mise en place est assurée par des manipulateurs en radiothérapie sous contrôle du médecin traitant onco-radiologue.



Figure -9 : Traitement à l'accélérateur linéaire d'un cas de cancer du rectum au centre de Radiothérapie, CHU Constantine.

2.5.1.2. La chimiothérapie

Le bras standard reçoit de la RCT par Capecitabine 1650 mg/m²/j en 2 prises séparées de 12 heures, 5jours/7 durant toute la période de la radiothérapie.

Le bras expérimental (T3 CRM+, T4, N2) reçoit deux à trois cycles (soit six semaines) de chimiothérapie d'induction type CAPEOX ou FOLFOX, puis RCT selon le bras standard.

La chimiothérapie adjuvante est indiquée en fonction des facteurs pronostiques pathologiques de la pièce opératoire.

2.5.1.3. La chirurgie:

La chirurgie intervient huit semaines après la fin de la radiothérapie, elle peut être conservatrice du sphincter anal (par résection antérieure ou une résection intersphinctérienne) ; ou par amputation abdomino-pelvienne ou pelvectomie, avec pour objectif essentiel une chirurgie carcinologique type TME.

- Pour les lésions du bas rectum, l'indication chirurgicale suit la classification de Rullier des cancers du bas rectum.

- Pour les cancers du moyen rectum, les indications de la conservation sphinctérienne doivent être aussi larges que possible, en respectant les règles de sécurité carcinologique à savoir la lymphadénectomie mésentérique inférieure, la marge rectale distale de 2 cm au minimum mesurée sur la pièce de résection fraîche, l'excision de tout le méso latérorectal jusqu'à la paroi pelvienne, et l'excision de la totalité du mésorectum postérieur. Il est impératif de respecter ces règles pour réaliser une intervention à visée curative.

2.5.2. L'examen anatomo-pathologique

L'examen de la pièce opératoire revêt une grande importance pour l'évaluation de la réponse thérapeutique, le pronostic et l'indication éventuelle d'un traitement adjuvant. Cet examen doit préciser le pT et pN qui correspondent aux catégories T et N ; le grade de l'adénocarcinome, l'état des marges distales (R) et circonférentielles (la clairance), le nombre et le siège des ganglions envahis par rapport aux ganglions examinés, l'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est requis à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire selon les recommandations ; cependant si ce nombre n'est pas atteint, la lésion sera classée N0 et non Nx. En pratique ce nombre de ganglions est souvent diminué après traitement néoadjuvant.

Il précise également l'envahissement vasculaire et péri-nerveux et la réponse pathologique par le score de DWORAK modifié. La classification pathologique post RCT est donnée en ypTNM.

2.5.3. Évaluation du traitement néoadjuvant :

2.5.3.1. Critères d'évaluation primaires :

· **Temps à la récurrence:**

Délai entre la date de début du traitement néoadjuvant et la date de survenue d'une récurrence confirmée, quel que soit le statut de réponse initiale.

· **Survie sans récurrence (SSR) / Survie sans maladie (DFS) :**

Délai entre la date d'entrée dans l'étude et la date de survenue du premier événement, défini par une récurrence locale, une récurrence métastatique ou un décès, toutes causes confondues.

· **Survie globale (SG) :**

Délai entre la date d'entrée dans l'étude et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

2.5.3.2. Critères d'évaluation secondaires:

- **La réponse pathologique** :est confirmée par le grade DWORAK
- **L'observance du traitement:** inclut le respect du fractionnement et des doses prescrites de la radiothérapie, des cycles de chimiothérapie d'induction, du délai standard entre la fin de la RCT et la chirurgie (8 semaines), et de l'achèvement complet du traitement.
- **La tolérance et la toxicité:** est évaluée par la surveillance hebdomadaire des patients en cours de la radiochimiothérapie et en post thérapeutique par :
 - L'imagerie MV, qui permet de vérifier le positionnement sur machine et les faisceaux de traitement.
 - La surveillance Clinique et biologique des effets secondaires, est codifiée selon l'échelle de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0. (En annexe)
- **L'évaluation clinique et radiologique de la réponse au traitement néoadjuvant:** est toujours faite 4 à 6 semaines après le traitement néoadjuvant. La réponse clinique est évaluée par le toucher rectal, une tumeur est considérée comme irrésécable ou à risque de résection R1 si elle est fixée au toucher rectal.

l'IRM pelvienne faite entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine après la RCT, apprécie la mobilité de la tumeur par la marge circonférentielle CRM (< ou = 1mm à l'IRM, pour les tumeurs du bas rectum si la tumeur < ou = à 1mm du canal anal, atteinte de l'espace inter sphinctérien, ou < ou = à 1mm du muscle releveur de l'anus (MRA)). Elle évalue également le downsizing et le downstaging radiologique des tumeurs. A l'IRM d'évaluation ou en peropératoire l'exploration peut mettre en évidence une extension imprévue aux organes de voisinage interdisant la résection de la tumeur, dans ce cas il est prévu de poursuivre la radiothérapie externe à la dose totale de 59,4Gy si la dosimétrie le permet, et/ou prévoir une chimiothérapie. les réponses tumorales sont classés selon les définitions standards (Recist 1.1- Referentiels internationaux) ^[166].

2.6. Moyens :

Personnel :

- Physicien médical (disponible)
- Infirmiers (disponible)
- Manipulateurs en radiothérapie (disponible)

Matériel :

- Simulateur Scanner (disponible)
- Accélérateur linéaire mutilâmes (disponible)
- Technique de traitement par modulation d'intensité IMRT (souhaitée)
- Drogues pour la chimiothérapie (disponibilité perturbée)
- IRM (disponible)

La Collaboration scientifique : Les personnes nécessaires pour l'établissement de l'indication médicale et la réalisation du traitement se réunissent au minimum une fois par quinzaine en RCP à savoir :

- Le radio-Oncologue (disponible)
- Le chirurgien viscéraliste (disponible)
- L'oncologue médical (disponible)
- Le gastro-entérologue (disponible)
- L'anatomopathologiste (disponible)
- Le radiologue (disponible)

2.7. Traitement des données : Analyse statistique

La saisie des données et l'analyse statistique sont effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 22 et de Microsoft Excel. Et sont réalisées en per-protocole (PP), en fonction de la compliance des patients au traitement (pour montrer l'efficacité optimale si le traitement est respecté). l'analyse des données comporte:

- Analyse univariée descriptive : Les caractéristiques des patients, de la maladie et du traitement sont décrites.
 - Pour les variables quantitatives : moyennes, médianes, ratios, écarts-types, valeurs minimales et maximales sont calculés.
 - Pour les variables qualitatives : Pourcentages et effectifs sont utilisés.
- Analyse bivariée : Les comparaisons entre groupes de traitement sont effectuées selon le type de variables, les tests statistiques suivants sont appliqués :
 - Variables qualitatives: test du Khi-deux de Pearson pour comparer des proportions, ou test exact de Fisher si $N < 5$.
 - Test de t-Student pour comparer des moyennes de variables quantitatives à distribution normale. Pour les variables à distribution non normale (ou petits effectifs) : Le test U de Mann-Whitney est utilisé pour comparer deux groupes (comparaison de rangs/médianes)
 - Corrélations : Le lien entre deux variables quantitatives est évalué par le coefficient de corrélation de Pearson (distribution normale) ou par le coefficient de corrélation de Spearman (distribution non normale ou variables ordinales) .
- Analyse de la survie :
 - Les courbes de Kaplan-Meier sont utilisées pour estimer la distribution de la survie globale (SG), de la survie sans récurrence (SSR) et de la survie sans métastases (SSM).
 - Le test de Log-Rank est appliqué pour comparer les distributions de survie entre différents groupes.
 - Seuil de significativité : Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.
 - Si $p < 0,05$, le facteur est associé à la survie (mais pas forcément indépendant).
- Analyse multivariée :
 - Une régression logistique est réalisée pour identifier les facteurs associés aux résultats.

- Seules les variables présentant une valeur de $p \leq 0,05$ lors de l'analyse bivariée sont incluses dans les modèles.
- Les modèles à risques proportionnels de Régression de Cox (Cox proportional hazards model) → donne un Hazard Ratio (HR) avec IC95%.
- Sont utilisés pour l'analyse multivariée des facteurs influençant la survie. On intègre plusieurs facteurs simultanément dans un modèle. Si le facteur reste significatif après ajustement, il est considéré comme un facteur pronostique indépendant.

2.8. Considérations éthiques :

L'indication de la radio-chimiothérapie, de la chimiothérapie et de la chirurgie est discutée pour tous les patients en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les malades sont informés des options thérapeutiques et leur consentement au traitement envisagé est requis, après avoir pris connaissance des résultats escomptés et des risques encourus à court et à long terme. Si la réalisation d'une amputation avec stomie définitive est envisagée, un premier contact avec le chirurgien est réalisé avant tout traitement.

2.9. Programmation de l'étude :

- Analyse bibliographique
- Le recrutement et le traitement des patients prévus sur deux ans se sont étalés sur 4 ans.
- Les patients de cette étude ont bénéficié d'un Follow-up sur 36 mois puis 60 mois, nous permettant ainsi d'évaluer la survie sans récurrence, la survie sans métastases et la survie globale à 3 ans et à 5 ans.
- Analyse des résultats
- Interprétation
- Discussion
- Rédaction.

3. Résultats

3.1. Étude descriptive globale :

3.1.1. Identification de la population recrutée :

3.1.1.1. Age et classe d'âge :

Tableau -8 : Age et répartition des patients par Classes d'âge

Age (ans)	Effectifs	Fréquence (%)
25 à 35	8	7,8
36 à 45	25	24,5
46 à 55	27	26,5
56 à 65	42	41,1
Total	102	100,0
< ou = 50	50	49,0
Moyenne 51 (extrêmes: 27 à 65) ans		

3.1.1.2. Sexe :

Tableau -9 : Répartition des malades par sexe

	Effectif	Fréquence%
Homme	63	61,8
Femme	39	38,2
Total	102	100,0
Sexe ratio	1,6	

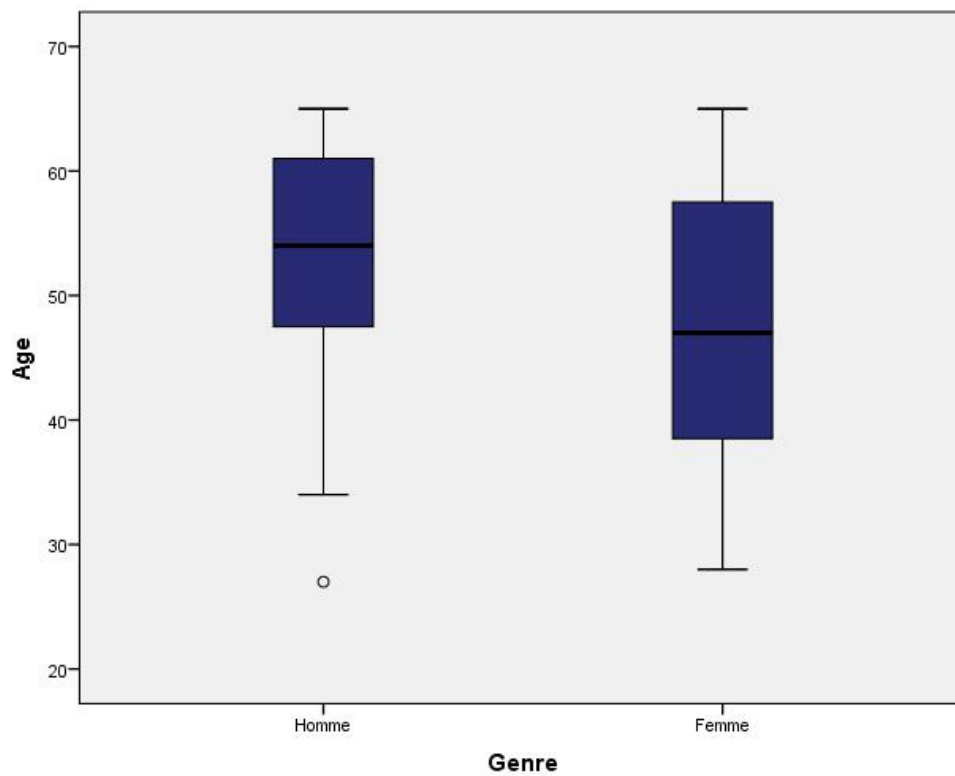


Figure -10: Répartition des malades par sexe/ âge

3.1.1.3. Situation familiale :

Tableau -10 : Situation familiale des malades

	Effectifs	Fréquence (%)
Mariés	88	86,3
Célibataires	8	7,8
Mariés sans enfants	13	12,7

3.1.1.4. Provenance des malades :

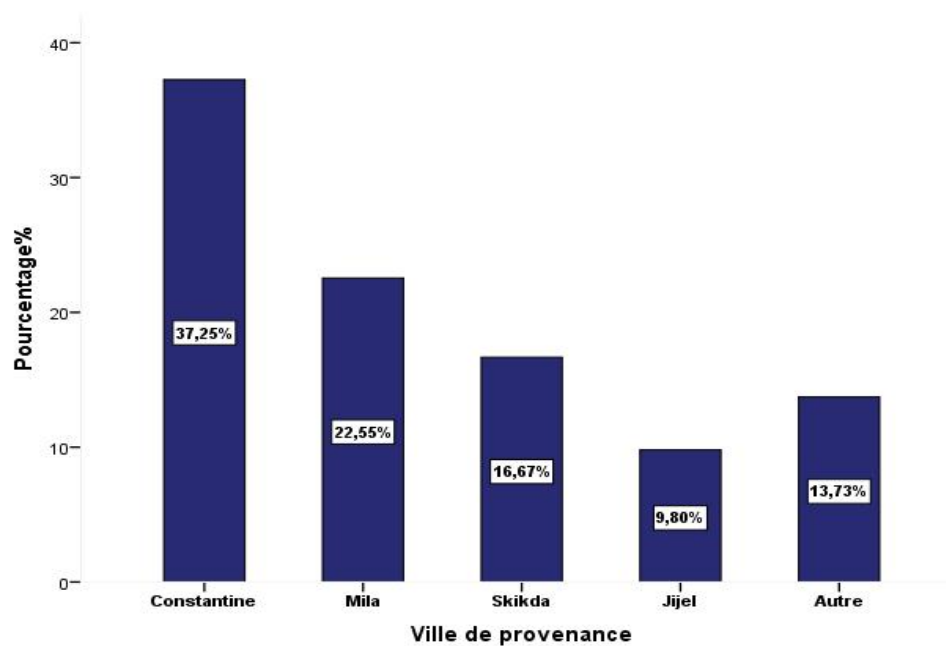


Figure -11: Les villes de Provenance des patients.

3.1.1.5. Les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux :

Tableau -11 : Antécédents Personnels médicaux et chirurgicaux

	Effectifs	Fréquence (%)
Maladies anales : Hémorroïdes, Fissures, Fistules;	26	25,5
Adénomes recto-coliques;	2	2,0
Maladies inflammatoires gastro-coliques : Crohn, Ulcère gastrique;	2	2,0
Diabète	10	9,8
Maladies cardiovasculaires : HTA, Cardiopathies, Hyperlipidémies, AVC;	15	14,7
Chirurgie pelvienne : Fissure anale, Césarienne, Hystérectomie, Hernie inguinale	5	4,9

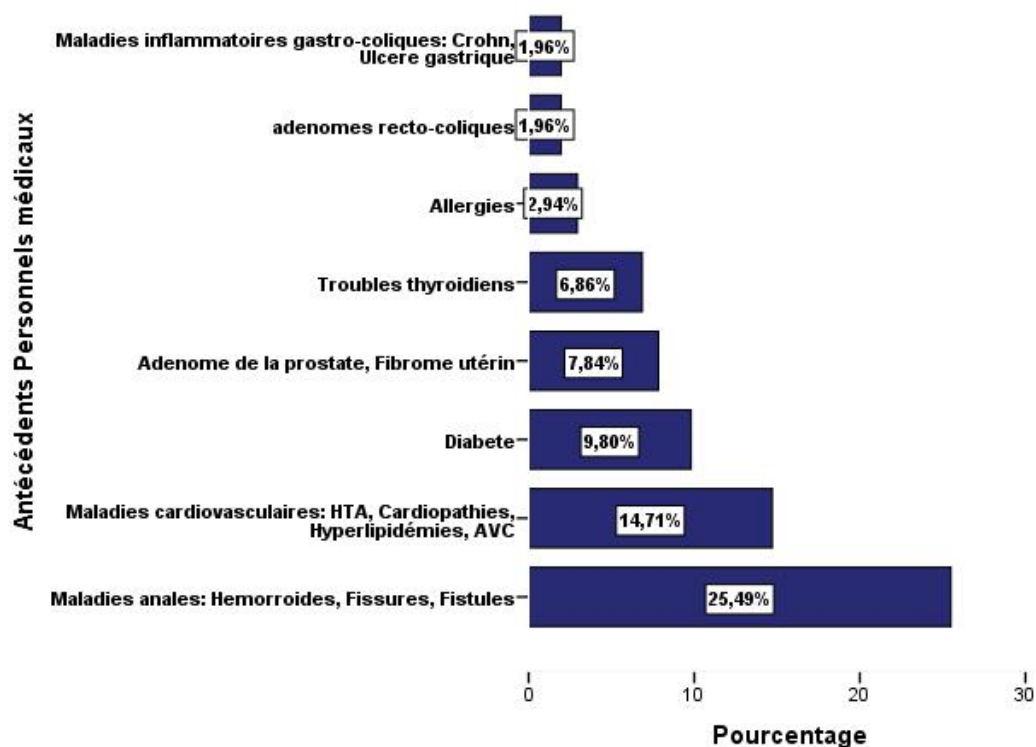


Figure -12 : Antécédents Personnels médicaux

3.1.2. Facteurs de risque

3.1.2.1. Les facteurs de risque liés au niveau socio-économique et aux habitudes des patients

Tableau -12 : Les facteurs de risque liés au niveau socio-économique et aux habitudes des patients

Facteurs	Effectifs	Fréquence(%)
Niveau socio-économique		
Moyen	86	84,3%
bas	11	10,7%
Alimentation déséquilibrée (Excès de gras, Boissons gazeuses, Sucreries...)	26	25,5
Consommation de tabac	39	38,2
IMC < 18,5	5	4,9
18,5 à 24,9	45	44,1
25 à 29,9	37	36,3
> 30	15	14,7

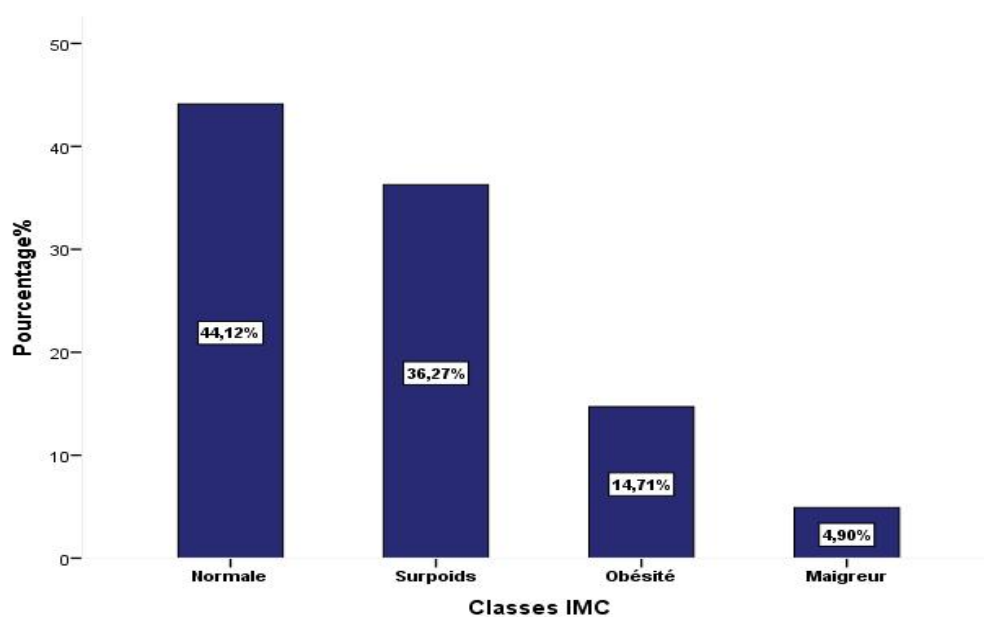


Figure -13 : Répartition des malades selon les classes IMC

3.1.2.2. Les antécédents familiaux de cancer :

a) Antécédents familiaux de cancer par degré de parenté :

Tableau -13 : Degrés de parenté des Antécédents familiaux de cancer

	Effectifs	Fréquence (%)
Parent de premier degré	19	18,6
Parent de deuxième degré	7	6,9
>1 parent de premier degré	3	2,9
>1 parent de deuxième degré	4	3,9
Parents de premier et deuxième degré	2	2,0
Total	35	34,3

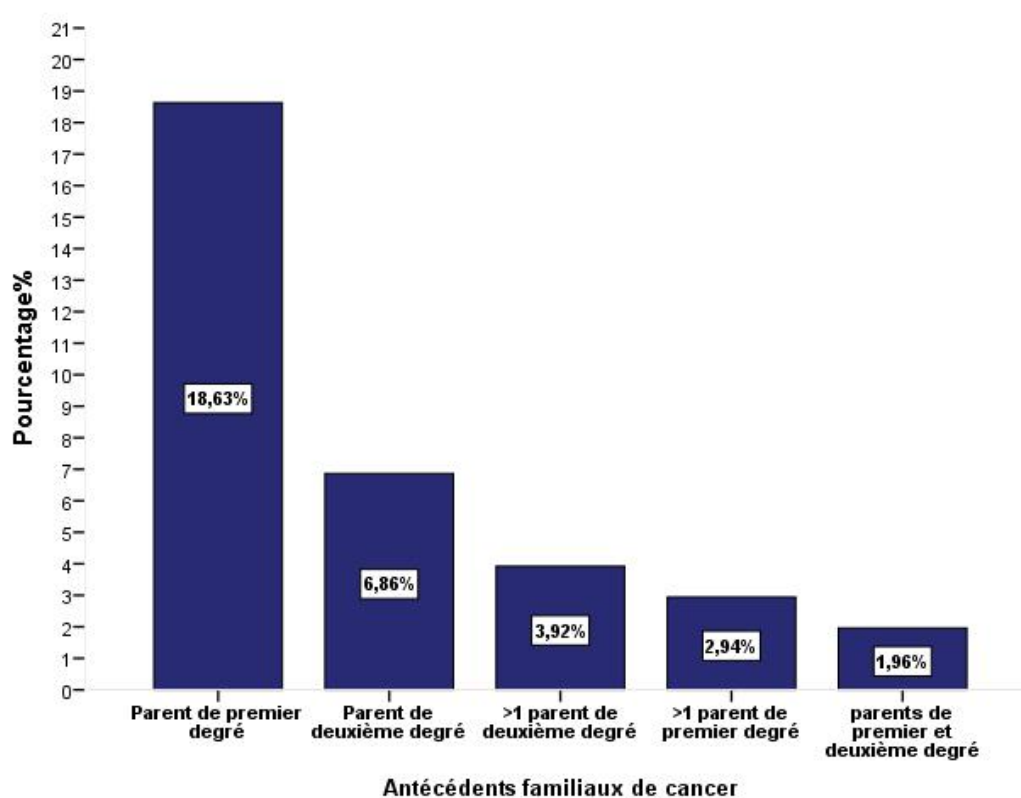


Figure -14: Degrés de parenté des antécédents familiaux de cancer

b) Les différents cancers familiaux :

Tableau -14 : Type de cancer dans les antécédents familiaux

	Effectifs	Fréquence (%)
Cancer colorectal	15	14,7
Cancer bronchique	4	3,9
Cancer gastrique	6	5,9
Cancers hépato-biliaires	3	2,9
Cancer du sein	6	5,9
Cancer du col et endomètre	6	5,9
Cancer de la prostate	4	3,9
Cancer ORL	2	2,0
Tumeur cérébrale	1	,9

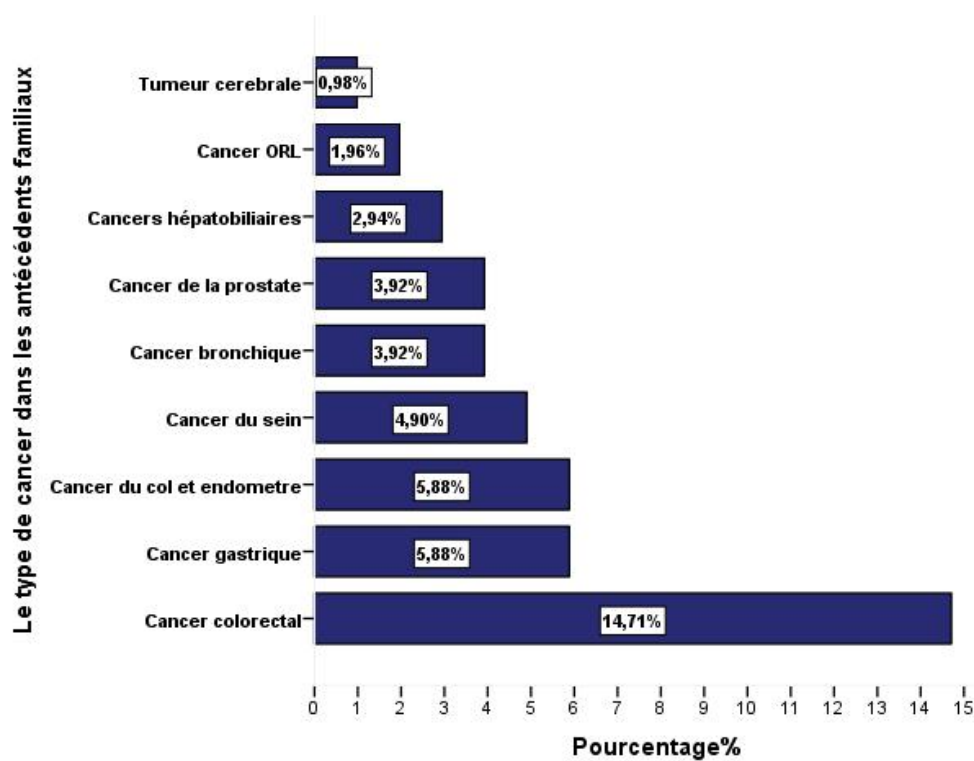


Figure -15 : Les différents cancers familiaux.

3.1.3. Caractéristiques de la maladie :

3.1.3.1. Caractéristiques cliniques :

a) Évolution de la maladie

Tableau -15: Évolution de la maladie (mois)

Médiane	7,0
Minimum	1
Maximum	36
Total	102

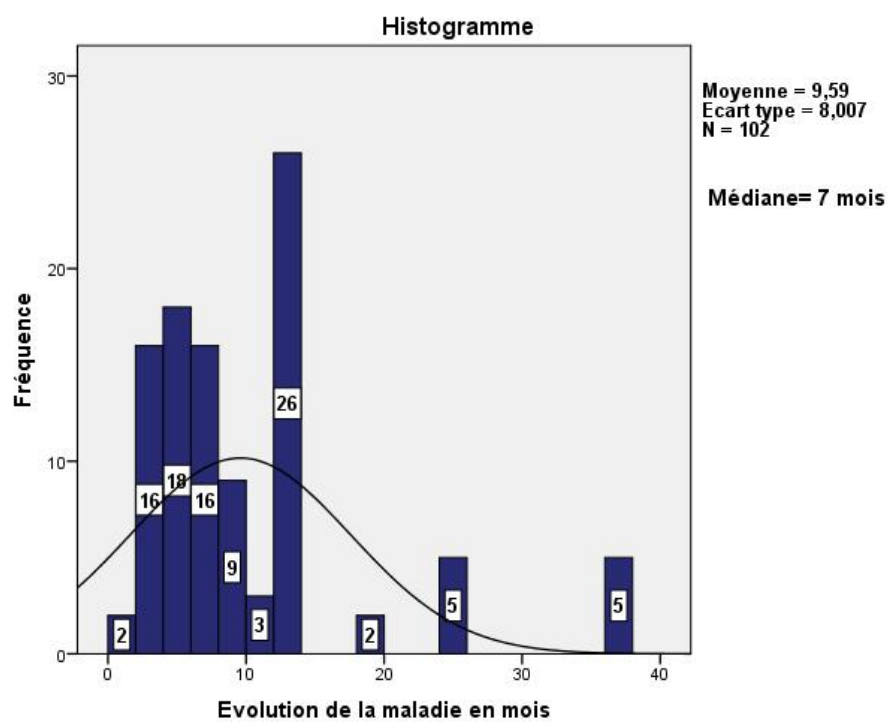


Figure -16 : Évolution de la maladie en mois

b) Les caractéristiques cliniques de la maladie

Tableau -16: les signes fonctionnels et cliniques de la maladie

	Fréquence (%)
Perte de poids initiale	52,9%
Perte de poids précisée en Kg/3mois	6,9 (2- 18) kg
Les signes fonctionnels:	
Les rectorragies	95,1%
Faible abondance	61,8%
Grande abondance	2,9%
Moyenne abondance	30,4%
Signes digestifs	
Diarrhées	44,1%
Constipation	40,2%
Syndrome occlusif	2,0%
Douleurs initiales	
Abdominale	45,1%
Anale	10,8%
Pelvienne	22,5%
	11,8%
Localisation de la tumeur au TR:	
Bas rectum	61,8%
Moyen rectum	38,2%
Prédominance de l'atteinte pariétale:	
Antérieure	52,0%
Circonférentielle	21,6%
Latérale	6,9%
Postérieure	21,6%
Fixité de la tumeur au TR	36,3%

3.1.3.2. Caractéristiques biologiques :

Tableau -17: Les facteurs biologiques liés à la maladie

		Effectifs	Fréquence (%)
ACE	Elevé	37	36,3
	Normal	65	63,7
Anémie	G0	55	53,9
	G1	22	21,6
	G2	15	14,7
	G3	7	6,9
	G4	3	2,9
Total		102	100,0

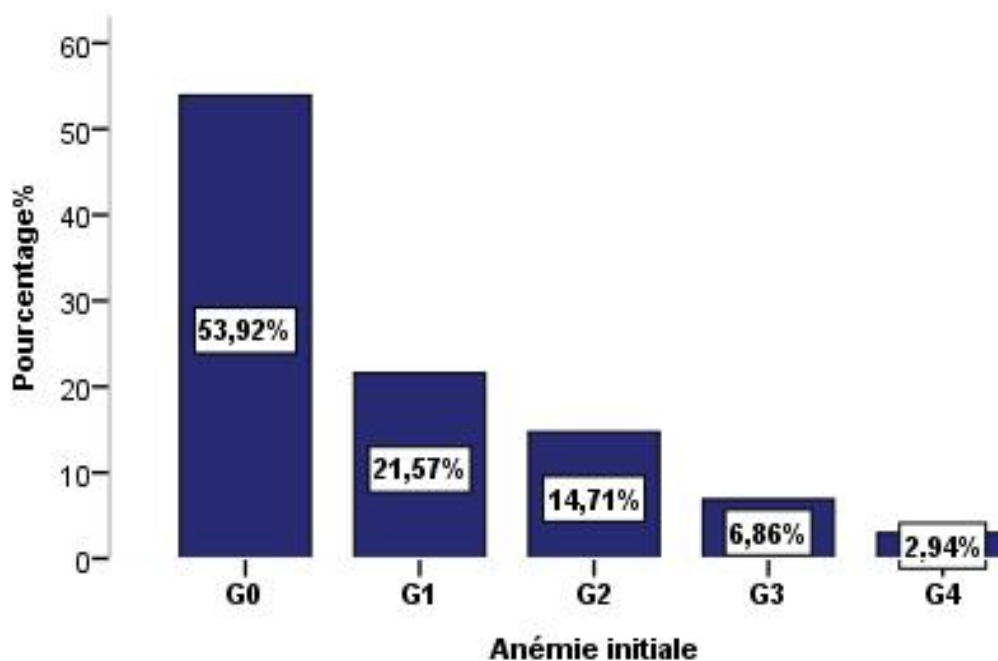


Figure -17: Fréquence de l'anémie initiale par grade

3.1.3.3. Caractéristiques radiologiques :

Tableau -18: Caractéristiques radiologiques des tumeurs à l'IRM initiale

	Effectifs	Fréquence (%)
Prédominance de l'atteinte pariétale		
Antérieure	53	51,9%
Circonférentielle	20	19,6%
Latérale	7	6,9%
Postérieure	22	21,6%
Taille tumorale(mm)		
	Moyenne	Maximum Minimum
Hauteur (H)	68,3	200,0 30,0
Epaisseur (E)	20,4	80,0 9,0
Localisation de la tumeur		
Bas rectum	56	54,9%
Moyen rectum	46	45,1%
CRM infiltrée	50	49,0%
L'atteinte sphinctérienne	41	40,2%
La présence des Nodules satellites	17	16,7%
Les adénopathies satellites		
N0	18	17,6%
N1	42	41,2%
N2	42	41,2%
Répartition de l'atteinte ganglionnaire		
Mésorectum (Meso)	79	77,5 %
L'atteinte latérale (II)	23	22,4 %
Présacrées (PS)	13	12,7 %
Site des adénopathies par tumeurs		
II	3	2,9
II, PS	2	2,0
méso	57	55,9
méso, II	11	10,8
méso, II, PS	7	6,9
méso, PS	4	3,9

Envahissement du mésorectum	102	100%
EMS		
T3a-b faibles	51	50%
T3c-d forts	29	28,4%
T4	22	21,6%

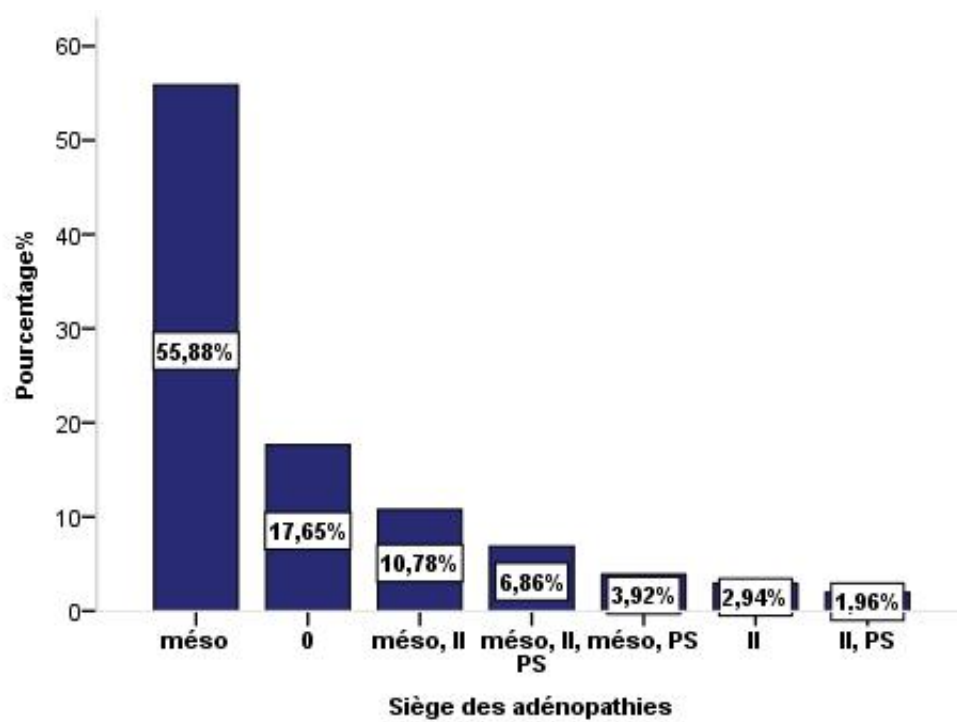


Figure -18 : Répartition des adénopathies satellites

Classification TNM

Tableau -19 : Classification TNM

TNM	Fréquence	Pourcentage (%)
T3a-bN0M0	16	15,7
T3a-bN1M0	21	20,6
T3a-bN2M0	14	13,7
T3c-dN1M0	15	14,7
T3c-dN2M0	14	13,7
T4aN0M0	1	1,0
T4aN1M0	3	2,9
T4aN2M0	8	7,8
T4bN0M0	1	1,0
T4bN1M0	4	3,9
T4bN2M0	5	4,9
Total	102	100,0

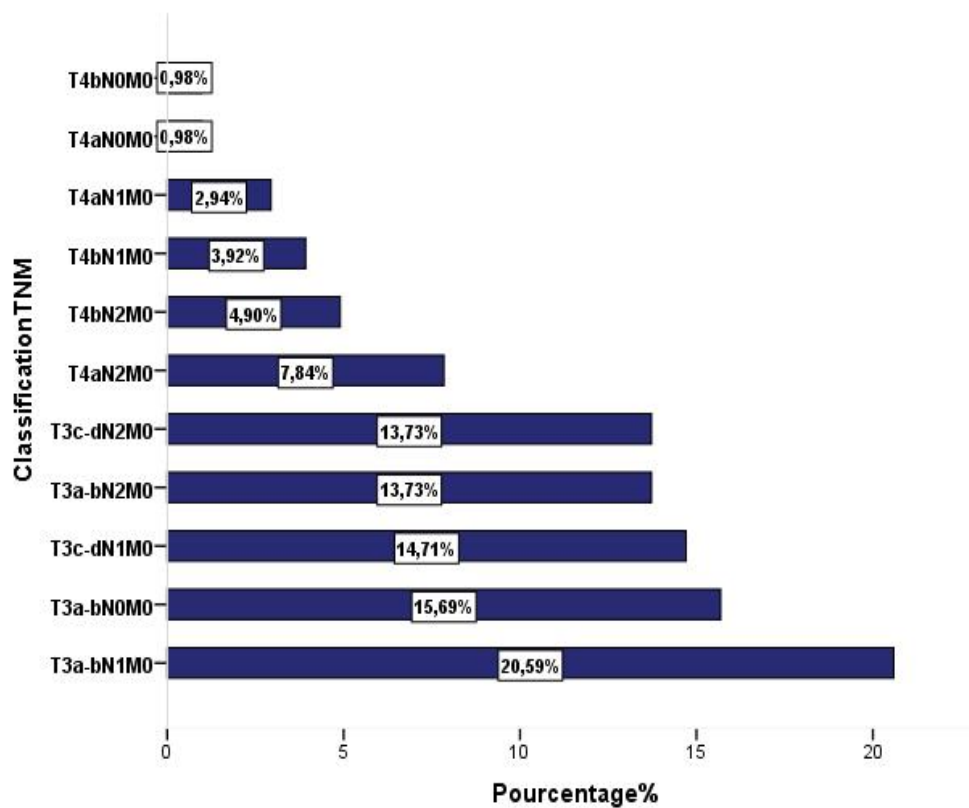


Figure -19 : La classification TNM (UICC 2009)

Tableau- 20 : Le stade TNM

	Effectifs	Fréquence (%)
II	18	17,7
IIA	16	15,7
IIB	1	1,0
IIC	1	1,0
III	84	82,3%
IIIB	39	38,2
IIIC	45	44,1
Total	102	100,0

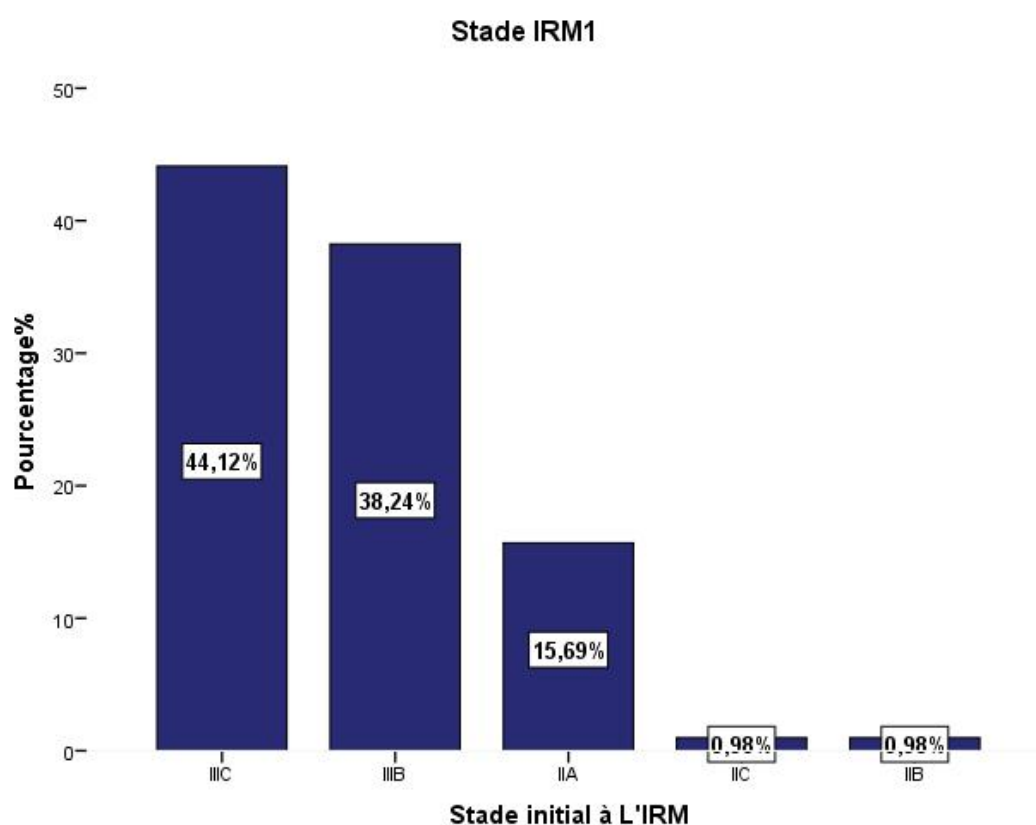


Figure -20 : Groupement par stade TNM

3.1.3.4. Caractéristiques histologiques :

Tableau -21 : Diagnostic histologique

	Effectifs	Fréquence (%)
ADK lieberkhunien	97	92,1
G1	60	58,8
G2	34	33,3
G3	3	2,9
ADK avec composante colloïde muqueux	2	2,0
ADK avec composante en bague à chaton	1	1,0
Carcinome colloïde muqueux	5	4,9
Total	102	100,0

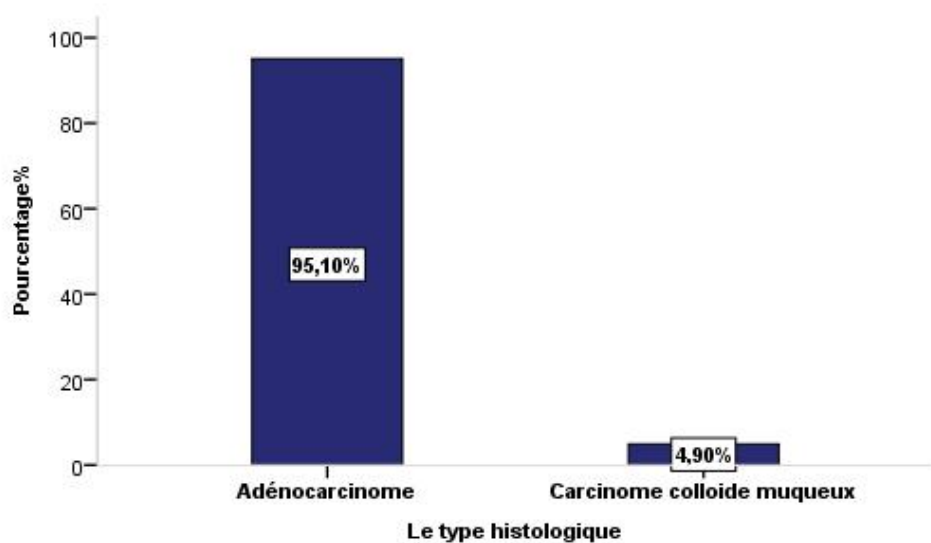


Figure 21 : Diagnostic histologique

a) Tests immunopathologiques: dMMR/MSI

Non disponibles

3.2. Traitements :

3.2.1. Délais de Consultation et de traitement

Tableau -22: Délais de Consultation et de traitement en jours

	Délais (jours)	
	Dgc/ consultation	Consultation/ début traitement
Médiane	28,5	23
Minimum	0	1 j
Maximum	60	53 j

Dgc: diagnostic

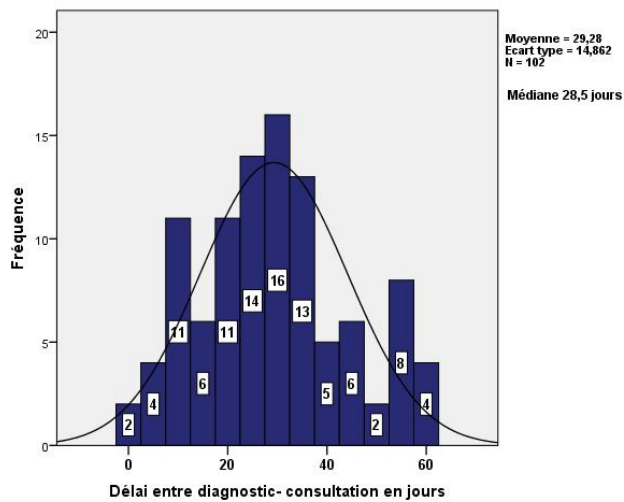


Figure -22 : Délai de Consultation (jours)

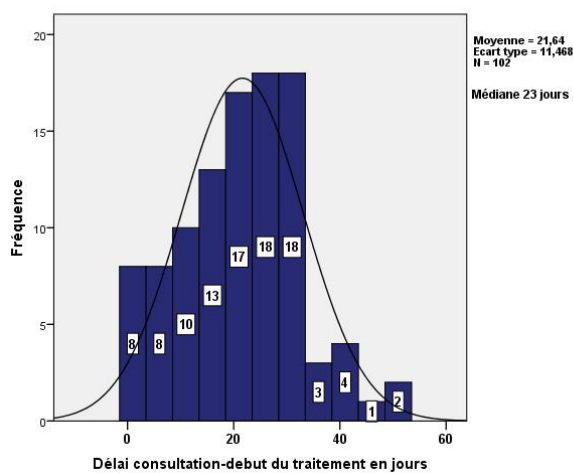


Figure -23 : Délai consultation début du traitement (jours)

Le délai du traitement par groupe thérapeutique:

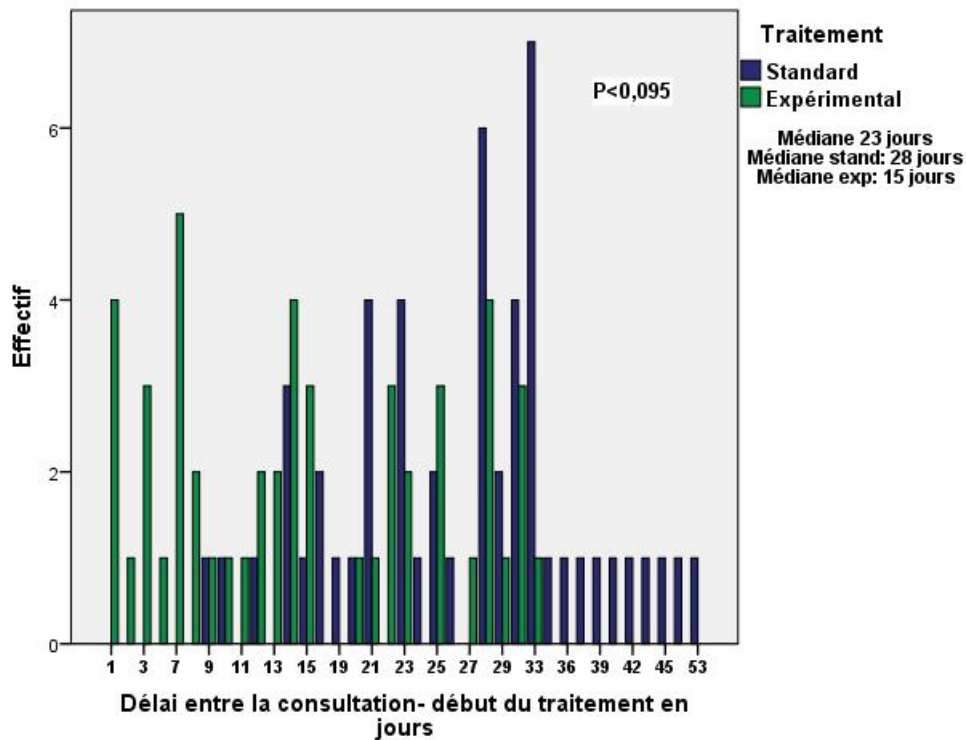


Figure -24: Délai entre la consultation et le début du traitement par groupe thérapeutique

Le début du traitement est beaucoup plus précoce dans le groupe expérimental une différence de **13 jours** entre les deux traitements.

3.2.2. Répartition des traitements

Tableau -23 : Les deux groupes thérapeutiques

	Effectifs	Fréquences (%)
TRT Expérimental	50	49,0
TRT Standard	52	51,0
Total	102	100,0

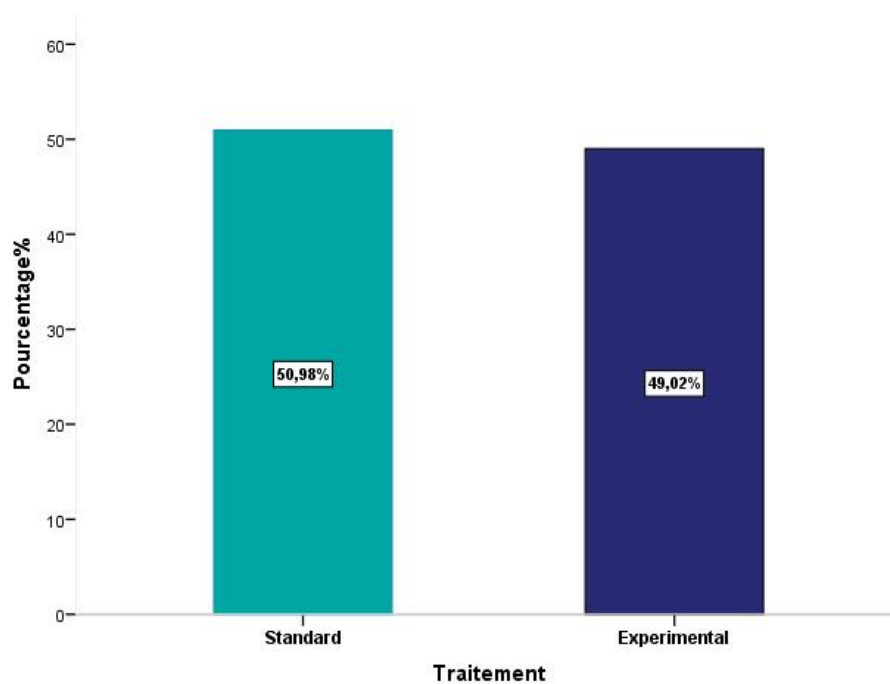


Figure -25: Répartition des deux schémas thérapeutiques de l'étude

3.2.3. La radiothérapie :

a) L'étalement de la RT

Tableau -24: Étalement de la RT par jours

Médiane		43
Minimum		38
Maximum		66
Respecté	67	65,7%
Allongé	35	34,3%
Total		102

L'étalement normal du traitement pour 28 à 30 fractions est de 38 à 42 jours

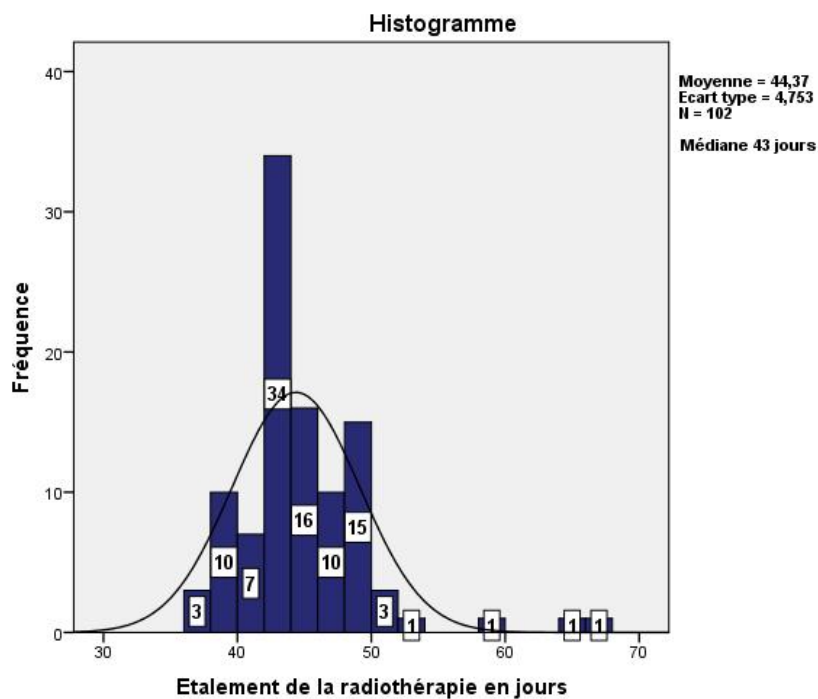


Figure -26: Histogramme de l'étalement de la RT

b) L'observance de la radiothérapie

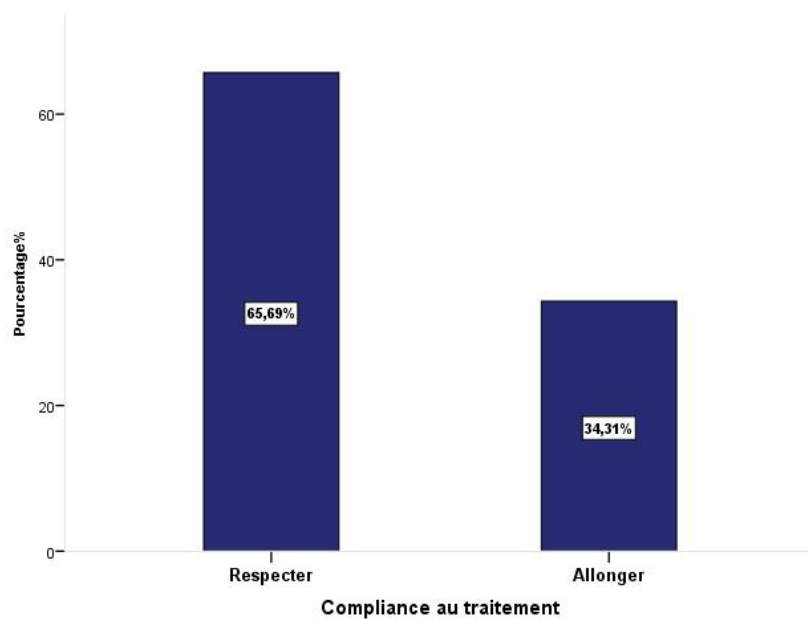


Figure -27 : Respect de l'étalement de la RT

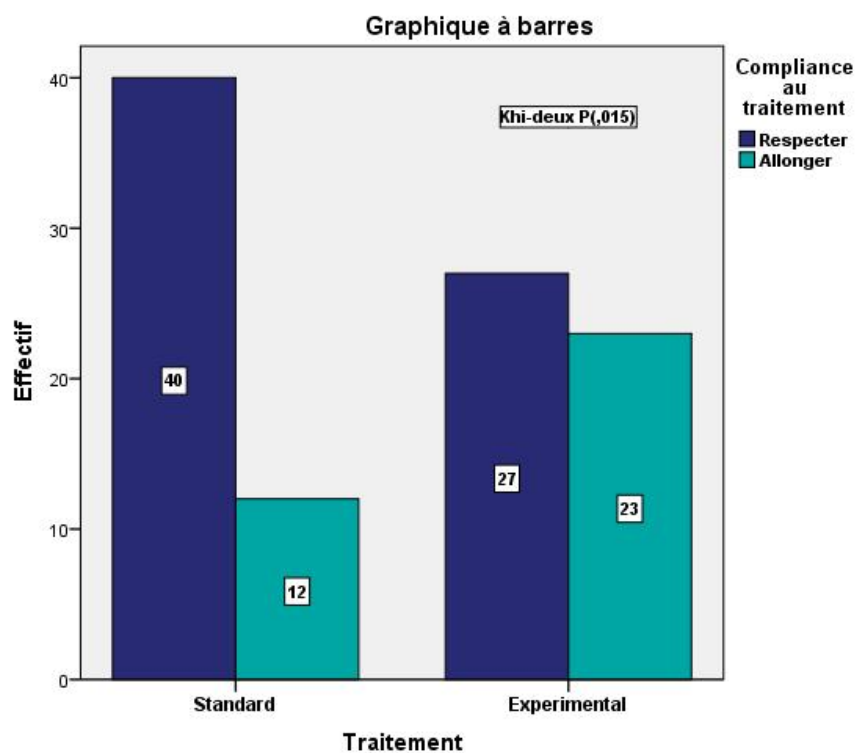


Figure-28 : Respect de l'étalement du traitement par groupe thérapeutique

c) La planification de la radiothérapie :

Tableau -25: Volumes des PTV et des OAR en mm³

	PTV 45	PTV réduit	V ³ de la vessie	V ³ du sac intestinal	V45Gy au sac intestinal
Valide	102	102	102	102	102
Moyenne	1629,76	859,06	283,83	995,38	119,34
Minimum	843	430	150	78	4
Maximum	3064	1545	759	2308	210

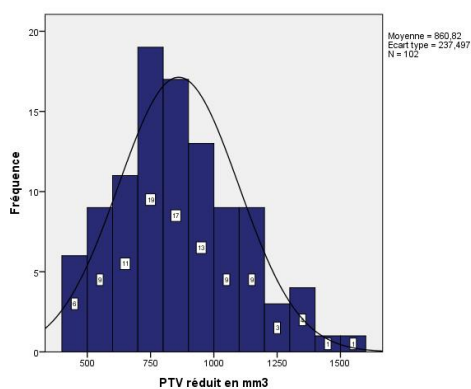


Figure -29: Volume du PTV 45Gy

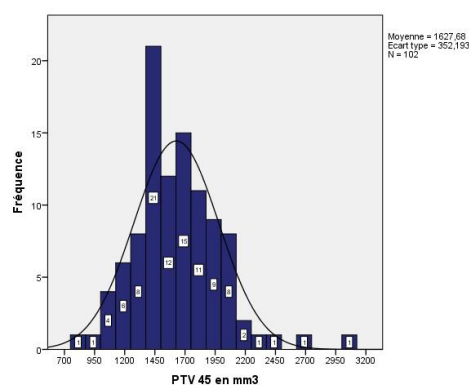


Figure -30: Volume du PTV réduit

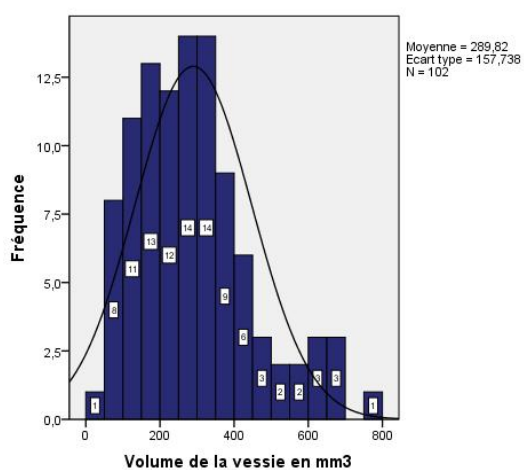


Figure -31 : Volume de la vessie en mm³

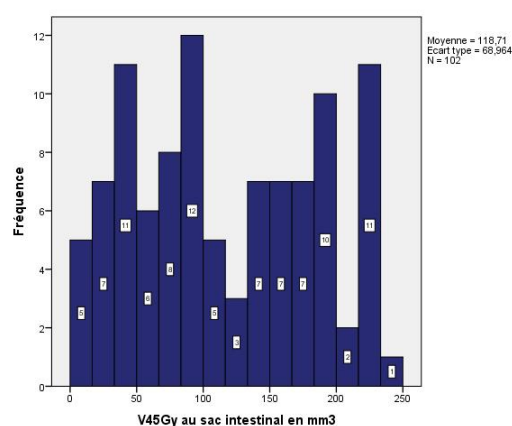


Figure -32: Volume du sac intestinal

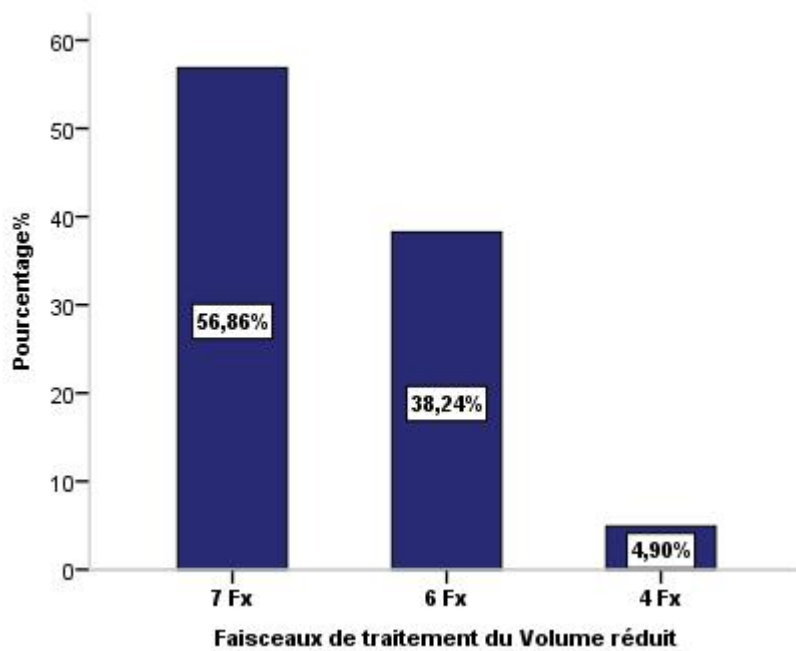


Figure -33: Planification des faisceaux de traitement du volume réduit

3.2.4. La Chimiothérapie :

a) Chimiothérapie concomitante

Tous les malades avaient reçu de la Capecitabine à la dose de 1650 mg/m²/j en 2 prises séparées de 12 heures, 5jours par semaine, durant toute la période de la radiothérapie.

b) Chimiothérapie d'induction et adjuvante

Tableau -26: Chimiothérapie d'induction et adjuvante

La chimiothérapie	Effectifs	Fréquence (%)
Pas d'induction	52	51,0
CAPOX	41	40,2
FOLFOX	9	8,8
Total	50	49
Chimiothérapie adjuvante	48	47,1

3.2.6. La prise en charge chirurgicale :

Tableau -27 : L'indication chirurgicale initiale

	Fréquence	Pourcentage%
L'indication initiale		
AAP	49	48,0
Pelvectomie	4	3,9
RA	49	48,0
L'indication après traitement néoadjuvant		
Modifiée	35	34,3
Maintenue	67	65,7

AAP, Amputation abdomino-pelvienne ; RA, Résection antérieure

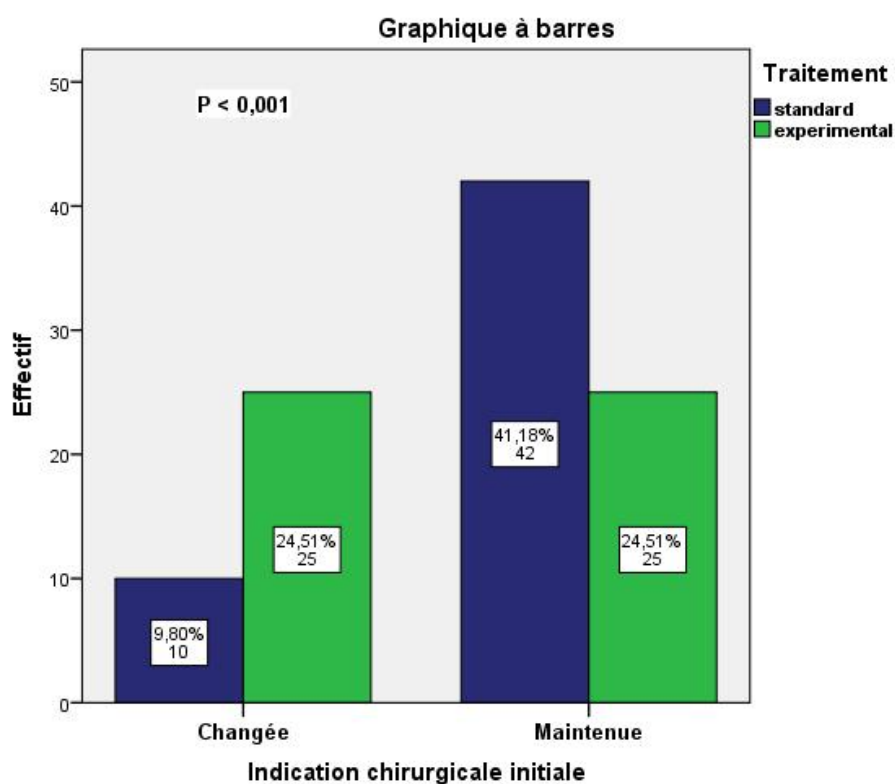


Figure -34: Respect de l'indication chirurgicale initiale en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant

Tableau -28: Type de chirurgie

Type de chirurgie	Fréquence	Pourcentage%
RA	53	52,0
AAP	33	32,4
RIS	2	2,0
Pelvectomie	2	2,0
Total	90	88,2%
Colostomie	7	6,9
Non pérés, WandW	5	4,9
Total	12	11,8%
Total	102	100,0

AAP, Amputation abdomino-pelvienne ; RA, Résection antérieure; RIS, résection intersphinctérienne; WandW, méthode non opératoire

- 81,4% (84) des malades étaient opérés au CHU Constantine
- 1 patient non opéré en pCR sur biopsie

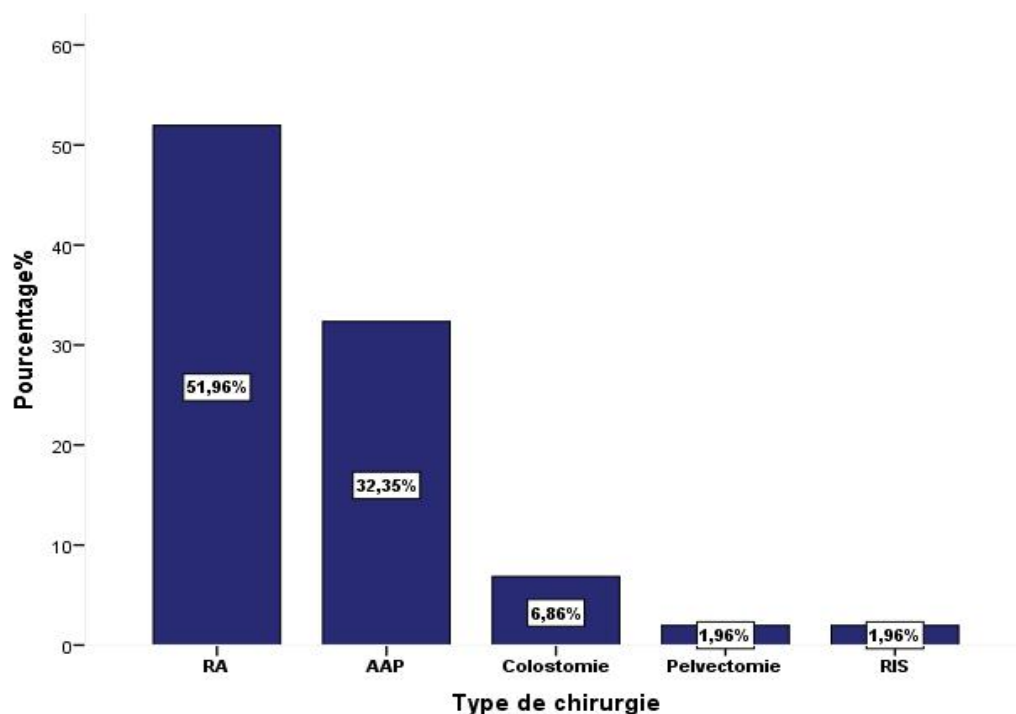


Figure -35 : Les différents types de chirurgie

3.3. Évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant :

3.3.1. Évaluation de la réponse radiologique

Tableau -29: La régression au traitement néoadjuvant à l'IRM d'évaluation

	Fréquence	Pourcentage (%)
Le mésorectum	RCc 28	27,5%
Bas rectum	RCc 13/56	23,2%
CRM	RCc 20/50	60%
N0	+26	25,5%
N2	RCc 33/42	78,6%
Nodules satellites	RCc 8/17	47%
Atteinte sphincterienne	RCc 25/41	61%
Downstaging	57	56 %
	RCc 8/102	7,8%

R: régression; RC:régression clinique, RCc:régression clinique complète

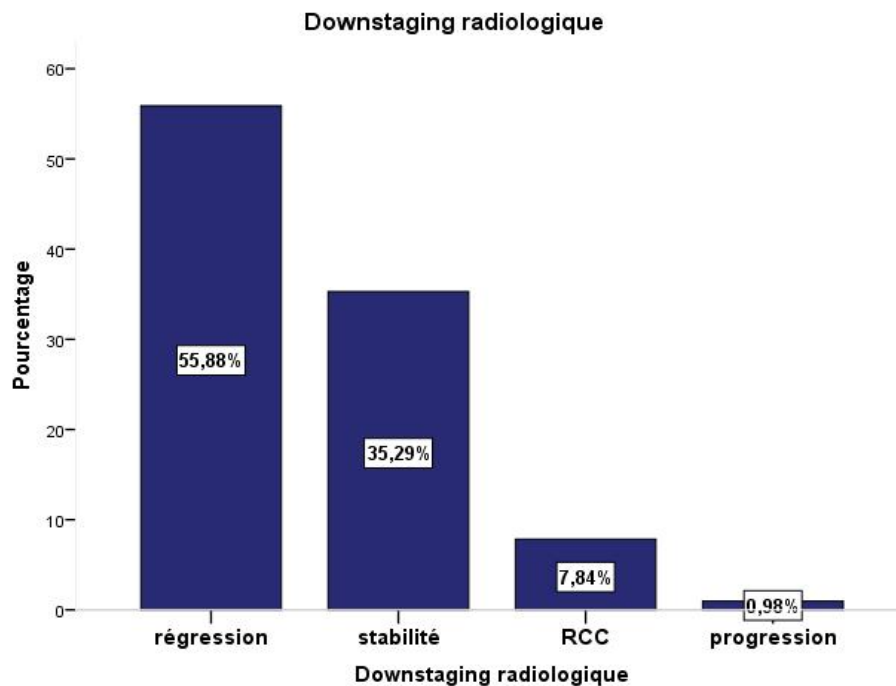


Figure -36: Le Downstaging après traitement néoadjuvant à l'IRM d'évaluation

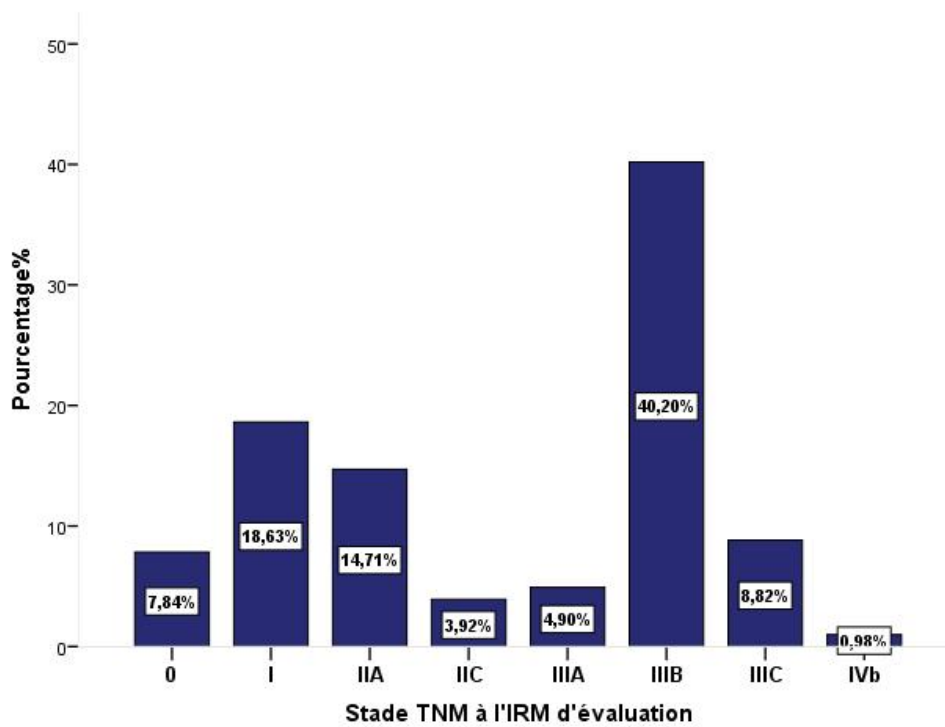


Figure -37: Stade clinique à l'IRM d'évaluation

3.3.2. Évaluation des résultats pathologiques :

a) Le type histologique de la pièce opératoire :

Tableau -30: Le type histologique des pièces opératoires et de la biopsie

	Fréquence	Pourcentage (%)
Non opérés	11	10,8
Adénocarcinome (ADK)	60	58,8
G1	54	52,9
G2	5	4,9
G3	1	1,0
Carcinome colloïde	7	6,9
Remaniements fibreux	24	23,5
Total	102	100,0

1 seul cas de carcinome colloïde diagnostiqué par biopsie correspond au diagnostic de la pièce opératoire. Les 4 restants sont parmi les non opérés.

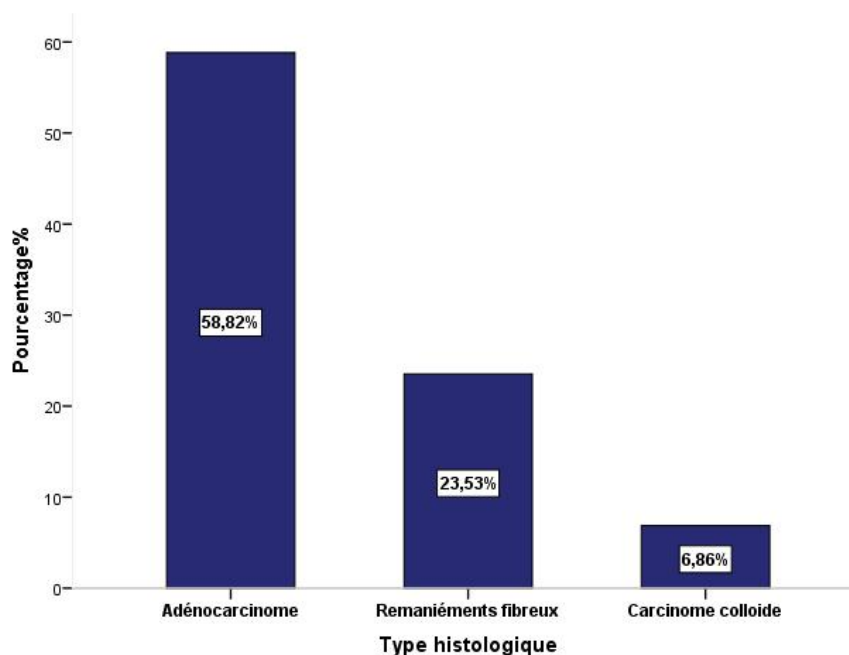


Figure -38: Les types histologiques de la pièce opératoire

b) Le score de DWORAK

Tableau -31: Score DWORAK

Réponse pathologique	Fréquence	Pourcentage %
1	8	7,8
2	15	14,7
3	13	12,7
4	24	23,5
Non fait	31	30,4
Colostomie, Non opérés	11	10,8
Total	102	100,0

Le score de DWORAK était réalisé pour les 2/3 des pièces opératoires 60/91
1 réponse pathologique décrite sur une biopsie (pCR).

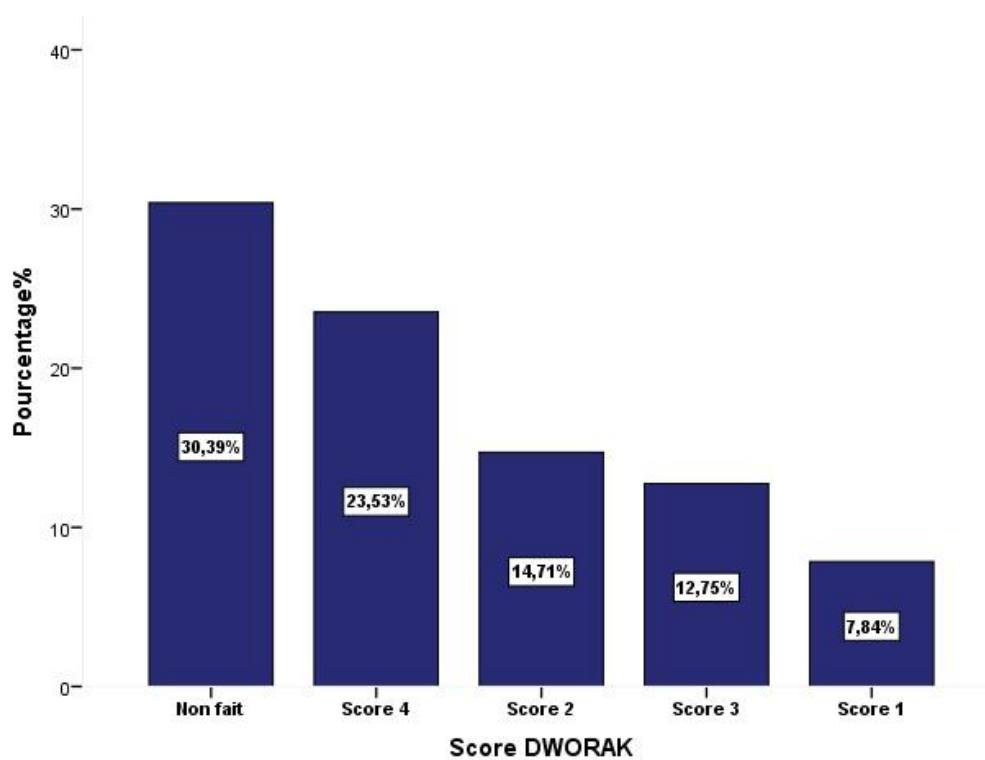


Figure -39 : Score DWORAK

c) Les facteurs histo-pronostiques :

Tableau -32: Les différents facteurs histo-pronostiques

Les facteurs histo-pronostiques	Fréquence	Pourcentage%
Les facteurs histo-pronostiques	25 cas	24,5%
Clairance positive	4	3,9
Emboles vasculaires	6	5,9
Engainements périnerveux	12	11,8
Enveloppe méso rectale incomplète	5	4,9
R1	2	1,9
R2	1	1

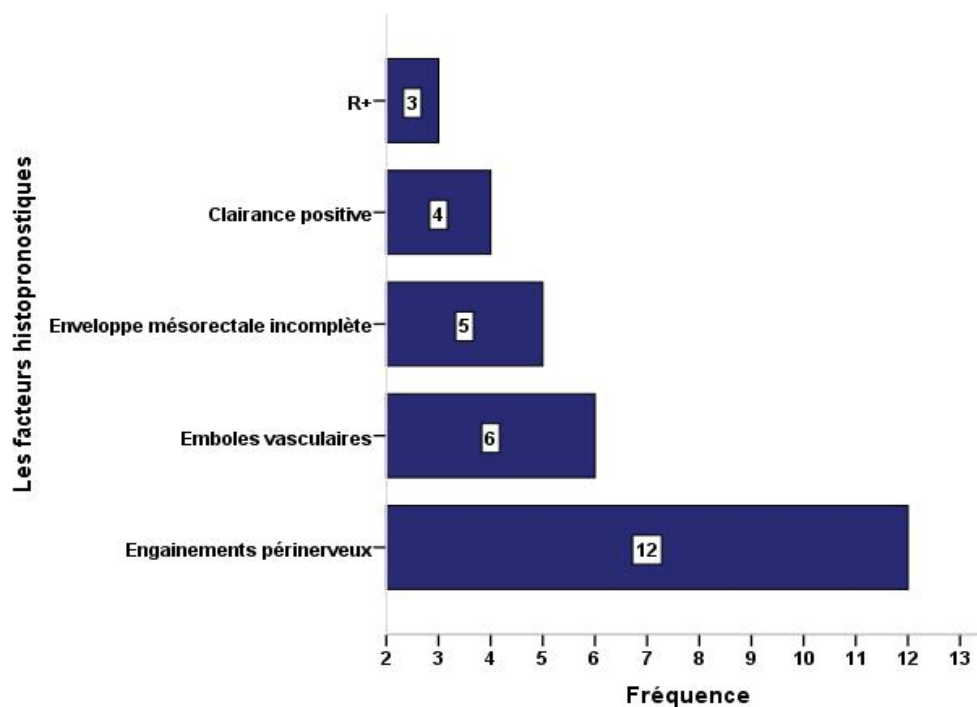


Figure -40: Les facteurs histo-pronostiques

d) L'atteinte ganglionnaire pathologique

Tableau -33: Fréquence de l'atteinte ganglionnaire ypN

ypN	Fréquence	Pourcentage(%)
Non opérés	11	10,8
ypN0	80	78,4
ypN1	9	8,8
ypN2	2	1,9
Total	102	100,0

Régression ganglionnaire de 82,4% à 10,8% après traitement néoadjuvant

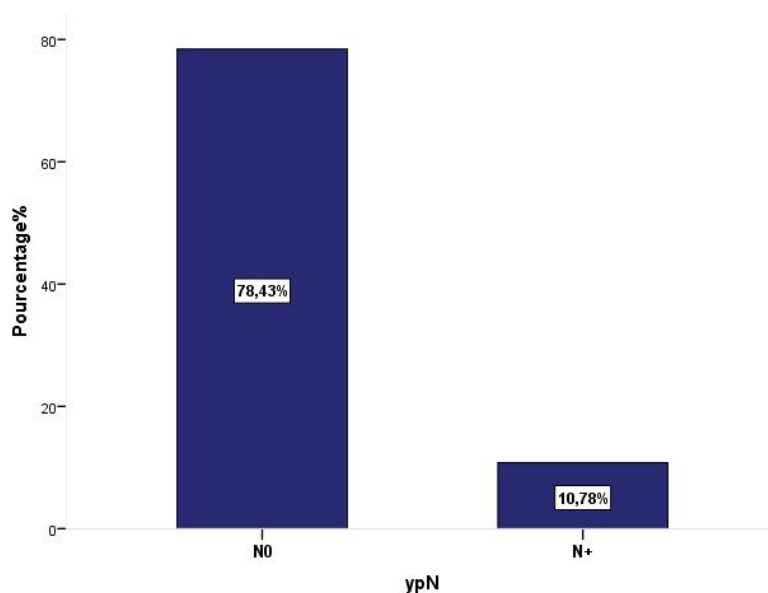


Figure -41 : Fréquence de l'atteinte ganglionnaire pathologique ypN

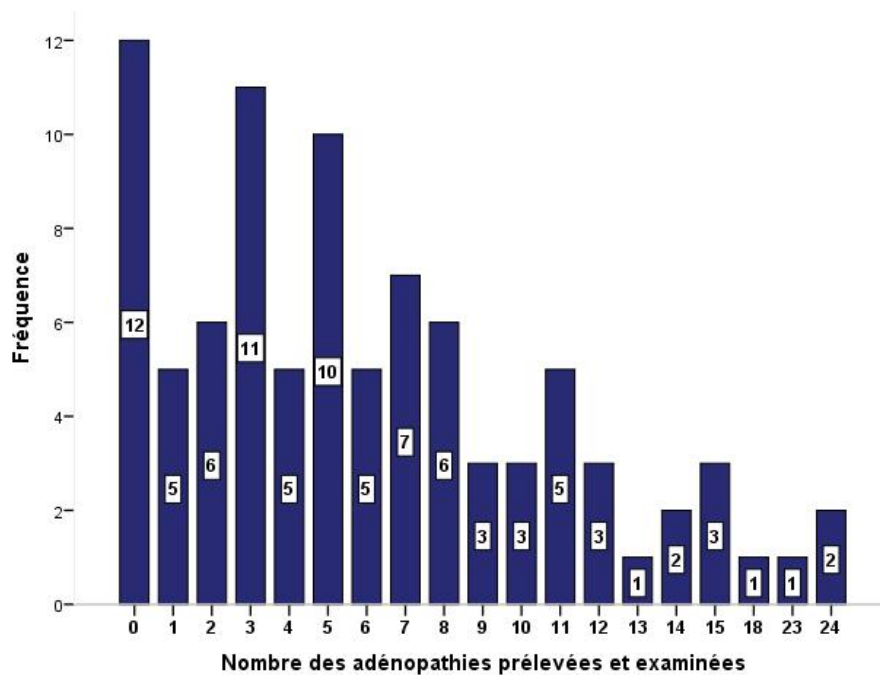


Figure -42 : Nombre des adénopathies prélevées et étudiées

Seulement 12,7% des ganglions prélevés et étudiés dépassent le nombre représentatif > ou = 12

e) Les métastases péropératoires

Tableau -34: Les métastases découvertes en peropératoire

	Fréquence	Pourcentage (%)
M+ ADP hépatique, graisse mésentérique sup	1	1,0
M+ carcinose péritonéale	1	1,0
M+ nodule hépatique	1	1,0
Total	3	2,9

f) Le downstaging pathologique

Tableau -35: Le downstaging pathologique aux traitements néoadjuvants

ypTNM	Fréquence	Pourcentage (%)
Non étudiés	11	10,8
Progression	3	2,9
Régression partielle	59	57,8
Réponse complète	24	23,5
Stabilité	5	4,9
Total	102	100,0

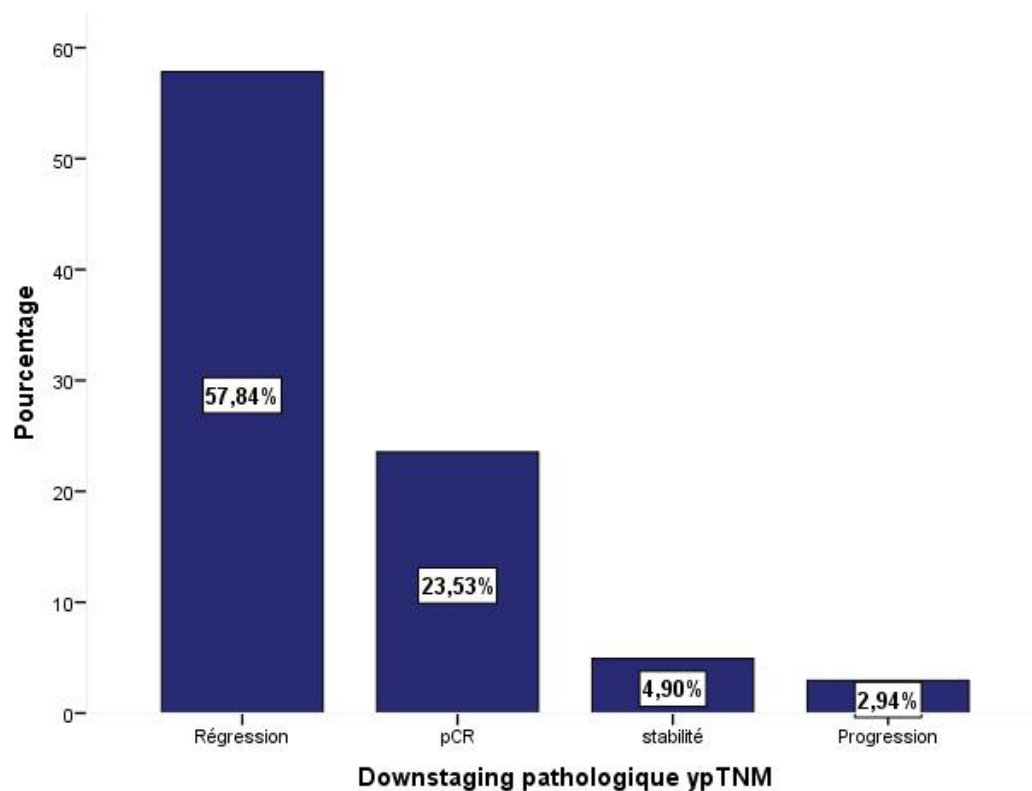


Figure -43: Le downstaging pathologique après traitement néoadjuvant

g) Le stade ypTNM:

Tableau -36: Stade ypTNM

	Fréquence	Pourcentage (%)
Non opérés	11	10,8
0	23	22,5
I	25	24,5
IIA	22	21,6
IIC	3	2,9
IIIA	7	6,9
IIIB	6	7,8
IVa	1	1,0
IVb	2	2,0
Total	102	100,0

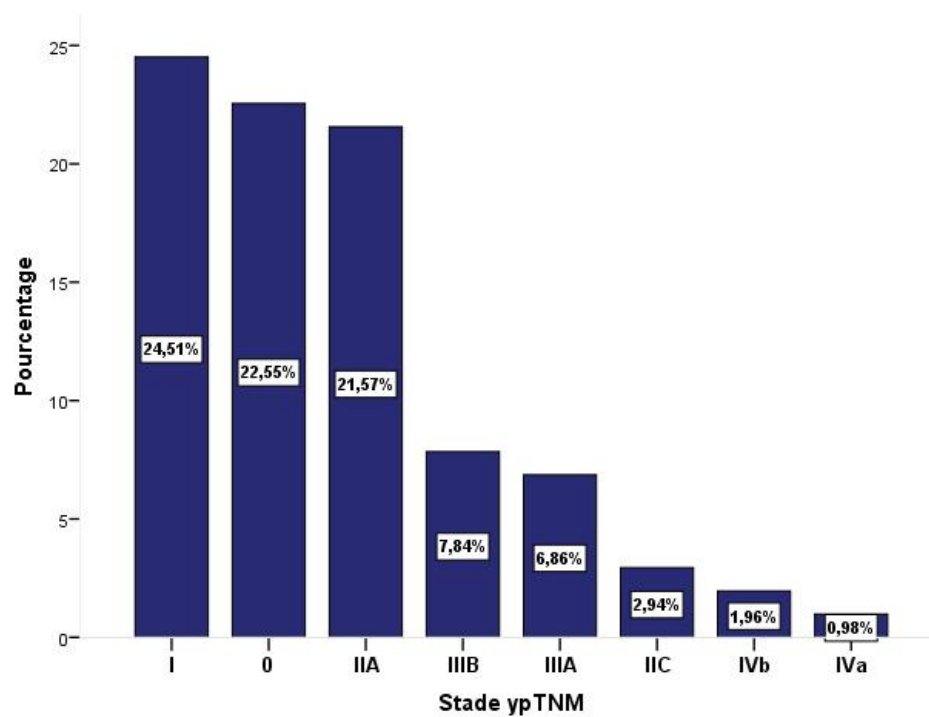


Figure -44: Stade ypTN

3.4. Les récurrences locales et métastases :

3.4.1. Les récurrences locales :

Tableau- 37 : Délai de la récurrence locale (mois)

Délai / mois	Fréquence	Pourcentage%	Traitement
16	1	1,0	
19	1	1,0	
45	1	1,0	Expérimental
Total	3		2/3 avant 2ans
Médiane	19 mois	2,9%	

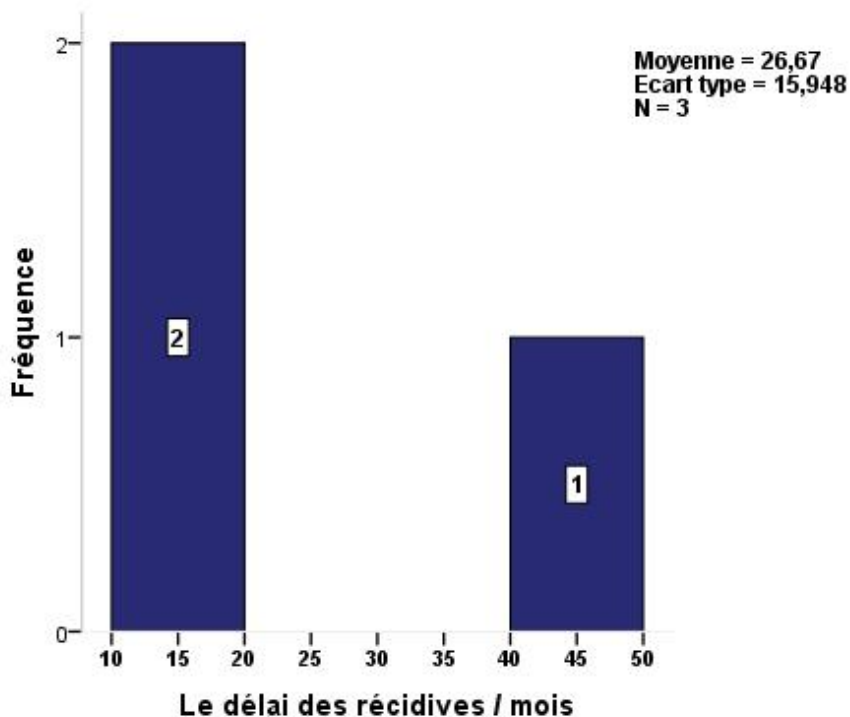


Figure -45 : Délai d'apparition des récurrences locales (mois)

3.4.2. Les métastases :

a) Délai d'apparition des métastases

Tableau 38 : Délai d'apparition des métastases (mois)

Délai / mois	Fréquence	Pourcentage%	Traitement
6	1	1,0	
7	1	1,0	
11	2	2,0	
12	1	1,0	
15	1	1,0	
17	1	1,0	Expérimental
19	2	2,0	71,4% avant 24 mois
21	1	1,0	85,7% avant 36 mois
27	1	1,0	
28	1	1,0	
39	1	1,0	
45	1	1,0	
48	1	1,0	Standard
51	1	1,0	2 métastases après 4 ans
Total	16	15,7	
Médiane: 17 mois			

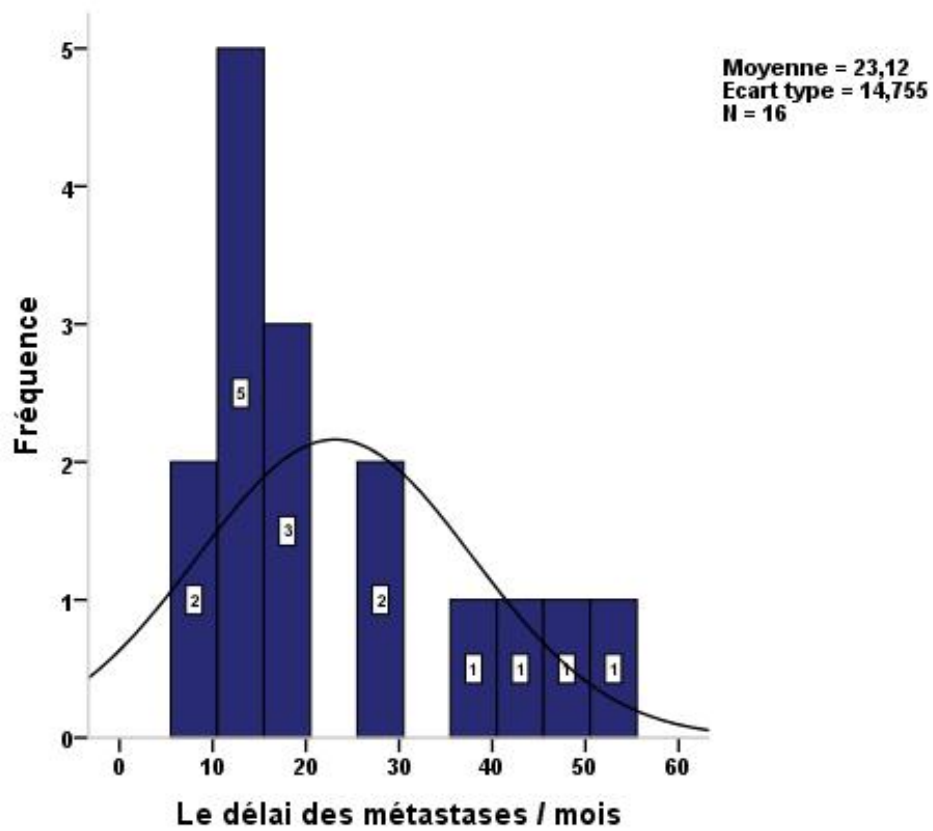


Figure- 46 : Délai d'apparition des métastases (mois)

Les récidives locales et métastatiques représentent **17,6% soit 18** malades

b) Les localisations métastatiques:

Tableau -39 : Les différentes localisations métastatiques

Les métastases	Fréquence	Pourcentage%
M0	86	84,3
Carcinose péritonéale	3	2,9
Cérébrale	1	1,0
Ganglionnaire cervico-médiastin-abdominale et surrénalienne	1	1,0
Ganglionnaire pelvienne et péritonéale	1	1,0
Ganglionnaire pelvienne, pulmonaire et osseuse	1	1,0
Hépatique	2	2,0
Hépatique et osseuse	1	1,0
Hépatique, pulmonaire et osseuse	1	1,0
Hépatique, pulmonaire et surrénalienne	1	1,0
Hépatique, tumeur rétrocoecale	1	1,0
Pulmonaire	2	2,0
Pulmonaire et médiastinale	1	1,0
Total	102	100,0

Localisation hépatique (6); pulmonaire (6); surrénalienne (2); péritonéale (4); localisation ganglionnaire (3); osseuse (3) Cérébrale (1)

M1a=6; M1b=10

3.5. Analyse bivariée :

3.5.1. Croisement des critères personnels:

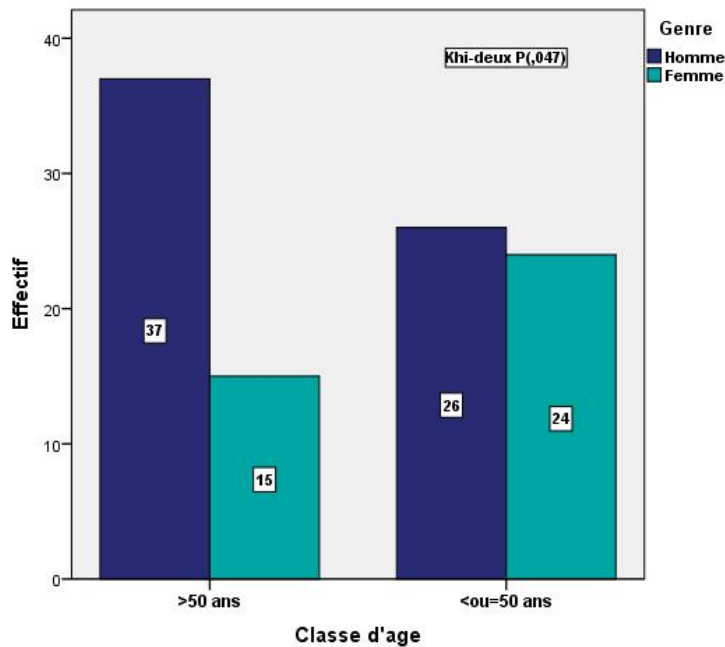


Figure -47 : Croisement entre le genre et la classe d'âge < ou > à 50 ans
Le cancer du rectum touche les femmes à un age beaucoup plus jeune que les hommes
P=0,047

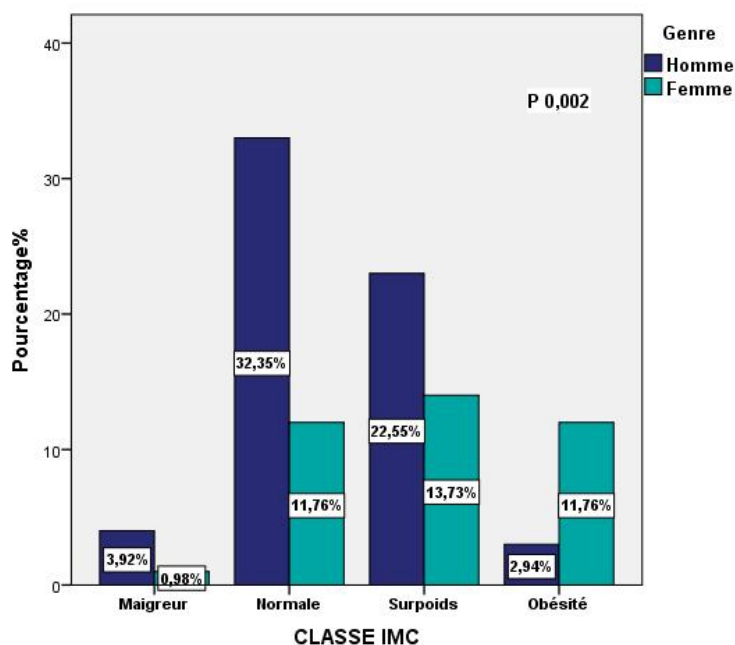


Figure -52: Croisement entre le genre et les classes IMC

Les femmes atteintes de cancer du rectum sont en surpoids et en obésité deux fois plus que les hommes (2/3), **P=0,002**

Croisement entre les antécédents familiaux, l'âge et le sexe

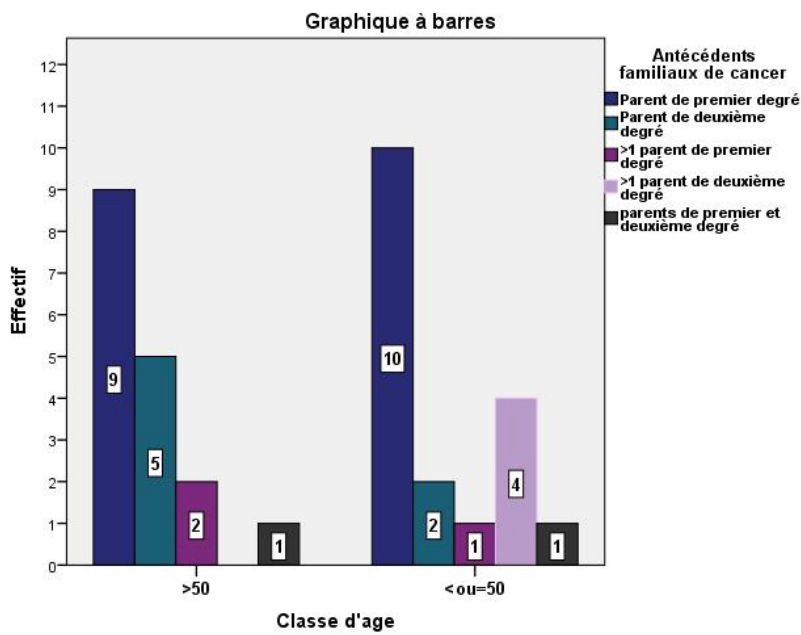


Figure -49: Croisement entre antécédents familiaux et l'âge

Pas de corrélation entre les antécédents familiaux et l'âge $P= 0,329$

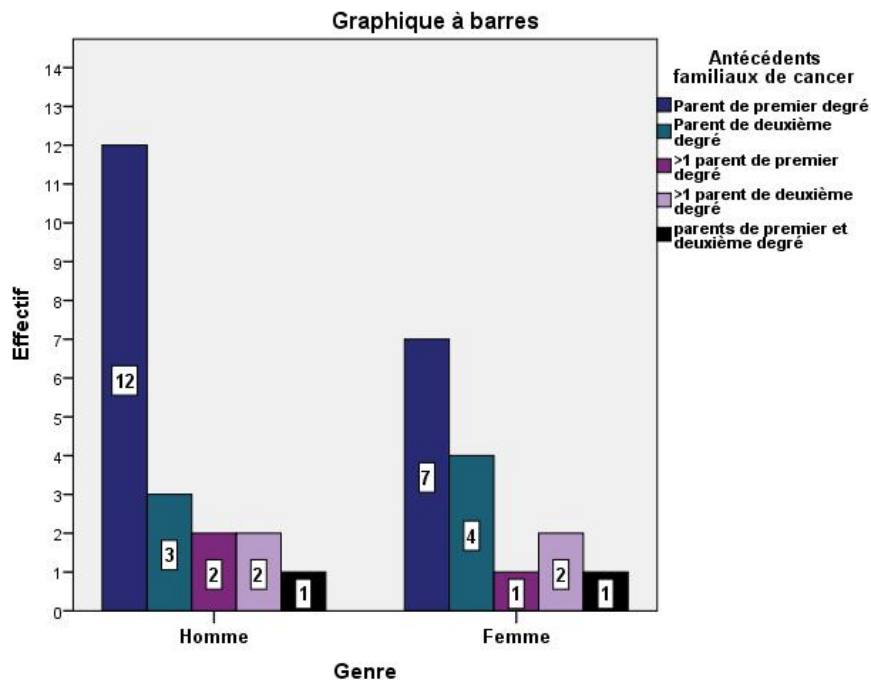


Figure -50: Croisement entre antécédents familiaux et sexe

Pas de différence dans les antécédents familiaux pour les deux sexes $P= 0,898$

3.5.2. Analyse bivariée : Réponse radiologique* groupe thérapeutique

a) Le downsizing

Tableau -40: Le downsizing tumoral après traitement néoadjuvant

La taille tumorale	Moyenne	Moyenne des différences	%	Sig
La hauteur tumorale (H) à IRM1/ (H) à IRM2	68,4 44,4	23,9	35,0%	,000
L'épaisseur tumorale (E) à IRM1/ (E) à IRM2	20,4 12,4	8,0	39,1%	,000

Tableau -41: Le downsizing tumoral par groupe thérapeutique

La taille tumorale	Traitement	Moyenne/mm	Différence moyenne/mm	%	Sig
Hauteur tumorale à IRM1/ IRM2	Standard	62,5/ 42,3	20,2	32,3%	,013
	Experimental	73,9/ 46,4	27,6	37,3%	
Épaisseur tumorale à IRM1/ IRM2	Standard	19,8/10,8	9,0	45,5%	,733
	Experimental	21,0/ 13,9	7,0	33,5%	

b) La réponse sur la CRM:

Tableau -42: Tableau croisé de la réponse radiologique de la CRM

CRM à IRM1		CRM à IRM2			%dans TRT Stand/Exp	Total
		Non précise	Infiltrer	Respecter		
Infiltrer	Effectif	3	20	27	0/50	50
	% du total	3,0%	19,6%	26,5%	0,0%/ 100%	49,0%
Respecter	Effectif	4	6	42	52/0	52
	% du total	4,0%	5,9%	40,2%	100%/ 0,0%	51,0%
%dans TRT			6/20	42/27	P ,010	P ,004
Stand/Exp			11,5%/ 40%	80,8%/ 54%		
Total	Effectif	7	26	69	102	
	% du total	6,9%	25,5%	67,6%	100,0%	

P =0,004

Réponse thérapeutique sur la CRM est de **60% pour le groupe expérimental**

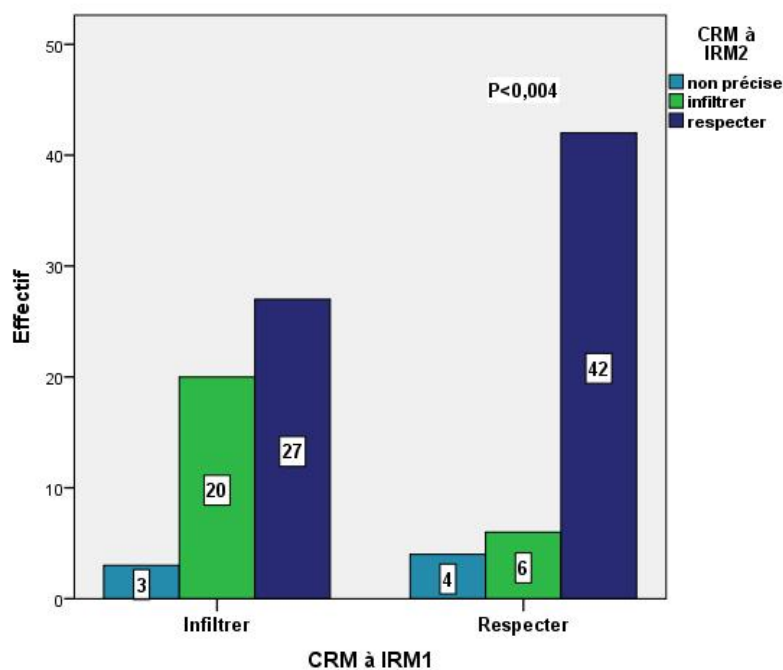


Figure -51: Réponse radiologique sur la CRM

c) La réponse sur les adénopathies satellites:

Tableau -43: Tableau croisé de la réponse radiologique sur les adénopathies satellites

ADP satellites à IRM1		ADP satellites à IRM2			%dans TRT	Total
		N0	N1	N2	Stand/Exp	
N0	Effectif	18	0	0	16/2	18
	% du total	17,6%	0,0%	0,0%	30,8%/4%	17,6%
N1	Effectif	14	25	3	36/6	42
	% du total	13,7%	24,5%	2,9%	69,2%/12%	41,2%
N2	Effectif	12	24	6	0/42	42
	% du total	11,8%	23,5%	5,9%	0,0%/84,0%	41,2%
%dans TRT		26/18	23/26	3/6	P ,793	P ,000
Stand/Exp		50%/36%	44,2%/52%	5,8%/12%		
Effectif		44	49	9	102	
% du total		43,1%	48,0%	8,8%	100,0%	

P =0,000

Soit une réponse thérapeutique sur l'atteinte ganglionnaire de **85,7%** pour les N2

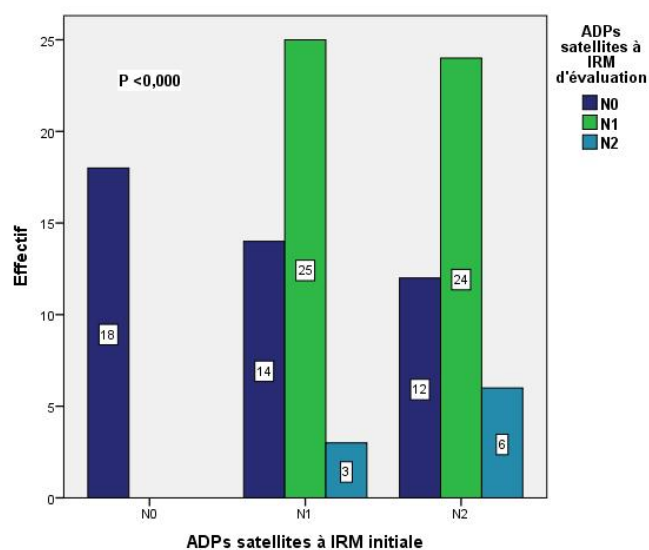


Figure -52 : Réponse ganglionnaire radiologique

d) La réponse sur les nodules satellites:

Tableau -47: Tableau croisé de la réponse radiologique sur les nodules satellites

		Nodules satellites à IRM2			
Nodules satellites à IRM1		Non	Oui	%dans dans TRT	Total
Non	Effectif	84	1	47/ 38	85
	% du total	82,4%	1,0%	90,4%/ 76,0%	83,3%
Oui	Effectif	9	8	5/12	17
	% du total	8,8%	7,8%	9,6%/ 24%	16,7%
	%dans TRT Stand/Exp	92,3%/90%	7,7%/10%	P ,882	P ,000
Total	Effectif	93	9	102	
	% du total	91,2%	8,8%	100,0%	

P = 0,000

Réponse thérapeutique sur les nodules satellites de **47,2%**

e) La réponse sur l'atteinte sphinctérienne:

Tableau -45 : Tableau croisé de la réponse radiologique sur l'atteinte sphinctérienne

Atteinte sphinctérienne à IRM1		Atteinte sphinctérienne IRM2			% dans TRT Stand/Exp	Total
		VM	Envahi	Intact		
Envahi	Effectif	2	16	23	17/24	41
	% du total	2,0%	15,7%	22,5%	32,7% /48%	40,2%
Intact	Effectif	0	0	61	35/ 26	61
	% du total	0,0%	0,0%	59,8%	67,3/ 52,0%	59,8%
		% dans TRT Stand/Exp				
			5/11	45/39	P ,496	P ,000
			9,6% /22%	86,5% /78%		
Total	Effectif	2	16	84	102	
	% du total	2,0%	15,7%	82,4%	100,0%	

P =0,000)

Réponse thérapeutique sur l'atteinte sphinctérienne de **61%**,

Soit une réponse objective chez 25 malades

f) La réponse sur l'atteinte du mésorectum

Tableau -46: Tableau croisé de la réponse radiologique sur le mésorectum

Mésorectum à IRM1	Mésorectum à IRM2			% dans TRT Stand/Exp	Total
	Discrète	Pas d'atteinte	atteinte		
Atteinte					
Effectif	29	28	45	52/50	102
% du total	28,4%	27,5%	44,1%	100%/100%	100,0%
% dans TRT Stand/Exp	19/10 36,5%/20%	17/11 32,7%/22%	16/29 30,8%/58%	P ,020	P ,000

P =0,000

Réponse thérapeutique complète sur l'extension au mésorectum de **27,5%**

g) La réponse sur la localisation de la tumeur

Tableau -47: Tableau croisé de la réponse radiologique sur la localisation de la tumeur/ marge anale à IRM1 * Tumeur/ marge anale à IRM2

Tumeur/marge anale à IRM1		Tumeur/marge anale à IRM2					%dans TRT	Total
		VM	Pas d'atteinte	Bas	Haut	Moyen		
Bas	Effectif	2	1	39	0	14	26/30	56
	% du total	2,0%	1,0%	38,2%	0,0%	13,7%	50 /60%	54,9%
Moyen	Effectif	0	4	4	5	33	26/20	46
	% du total	0,0%	3,9%	3,9%	4,9%	32,4%	50 /40%	45,1%
% dans TRT,Stand / Exp		20/23			23/24			
		38,5 /46%			44,2 /48%		P ,568	P ,000
Total	Effectif	2	5	43	5	47	102	
	% du total	2,0%	4,9%	42,2%	4,9%	46,1%	100,0%	

p =0,000

Réponse sur les tumeurs du bas rectum **30,69%**

h) La réponse sur le downstaging radiologique:

Tableau -48: Croisement entre les stades cliniques avant et après traitement néoadjuvant par groupe thérapeutique

		Stade TNM à IRM1					% / TRT	Total
		IIA	IIB	IIC	IIIB	IIIC		
Stade yTNM à IRM2	0	2	0	1	2	3	4/4 7,7 /8%	8 7,8%
	I	7	1	0	7	4	13/6 25 /12%	19 18,6%
	IIA	7	0	0	4	4	11/4 21,2/8%	15 14,7%
	IIC	0	0	0	0	4	0/4 0/8%	4 3,9%
	IIIA	0	0	0	3	2	3/2 5,8/4%	5 4,9%
	IIIB	0	0	0	22	19	21/20 40,4/40%	41 40,2%
	IIIC	0	0	0	0	9	0/9 0/18%	9 8,8%
	IVb	0	0	0	1	0	0/1 0/2%	1 1%
	%/TRT Stand/Exp	16/0	0/1	0/1	36/3	0/45	P ,012 P ,000	P ,000
Total%		16	1	1	39	45	100%	
		15,7	1	1	38,2	44,1	102	

Tableau -49: Croisement entre la réponse clinique et le groupe thérapeutique

Downstaging radiologique		TRT		Total	P
		standard	experimental		
Progression	Effectif	0	1	1	0,012
	% dans TRT	0,0%	2,0%	1,0%	
RCc	Effectif	4	4	8	
	% dans TRT	7,7%	8,0%	7,8%	
Régression	Effectif	22	35	57	
	% dans TRT	42,3%	70,0%	55,9%	
stabilité	Effectif	26	10	36	
	% dans TRT	50,0%	20,0%	35,3%	
Total	Effectif	52	50	102	
	% dans TRT	100,0%	100,0%	100,0%	

P=0,012

3.5.3. Type de chirurgie par groupe thérapeutique:

a) Groupe thérapeutique par type de chirurgie prévue initialement

Tableau -50 : Tableau croisé entre la chirurgie prévue initialement et le groupe thérapeutique

Type de chirurgie		Traitement		Total	P
		Standard	Experimental		
AAP	Effectif	22	27	49	,031
	% dans TRT	42,3%	54,0%	48,0%	
Conservatrice	Effectif	30	19	49	
	% dans TRT	57,7%	38,0%	48,0%	
Pelvectomie	Effectif	0	4	4	
	% dans TRT	0,0%	8,0%	3,9%	

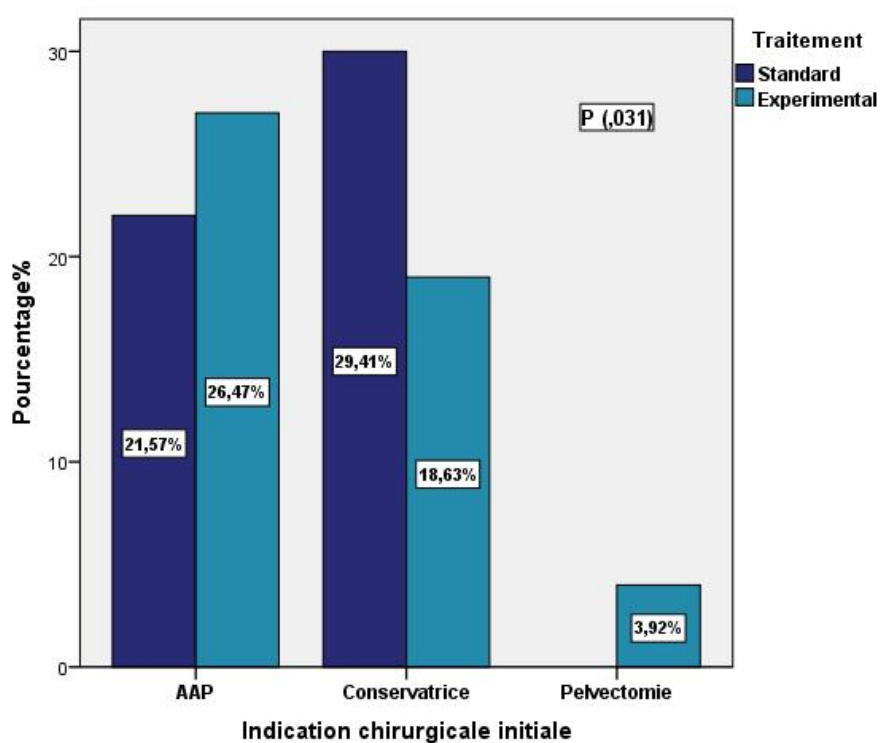


Figure-53 : L'indication chirurgicale initiale prévue par régime thérapeutique

b) Groupe thérapeutique par type de Chirurgie réalisée après la réponse aux traitements néoadjuvants

Tableau -51 : Tableau croisé entre le type de chirurgie après réponse aux traitements néoadjuvants et groupe thérapeutique

Type de chirurgie		Traitement		Total	P
		Standard	Experimental		
AAP	Effectif	21	14	35	,006
	% dans TRT	40,4%	28,0%	34,3%	
Conservatrice	Effectif	30	25	55	
	% dans TRT	57,7%	50,0%	53,9%	
Non opérés	Effectif	1	11	12	
	% dans TRT	1,9%	22,0%	11,8%	

Initialement sur les 56 bas rectum: TRT expérimental (30); TRT standard (26)

L'atteinte sphincterienne: TRT expérimental (24). TRT standard (17)

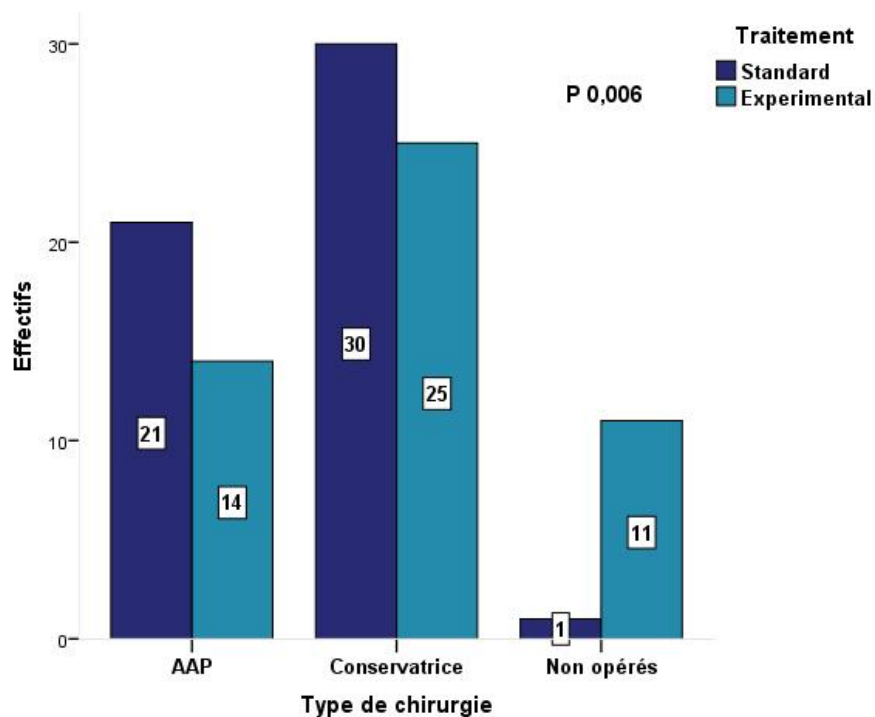


Figure- 54 : Croisement entre les différents types de chirurgie et le régime thérapeutique

Tableau -52: croisement entre Indication chirurgicale initiale * Type de chirurgie réalisée après traitement néoadjuvant

Indication initiale		Type de chirurgie			Total
		AAP	conserv	Non opé	
AAP	Effectif	28	16	5	49
	% dans Indication chirurgicale initiale	57,1%	32,7%	10,2%	100,0%
	% du total	27,5%	15,7%	4,9%	48,0%
pelvecto	Effectif	2	1	1	4
	% dans Indication chirurgicale initiale	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
	% du total	2,0%	1,0%	1,0%	3,9%
RA	Effectif	5	38	6	49
	% dans Indication chirurgicale initiale	10,2%	77,6%	12,2%	100,0%
	% du total	4,9%	37,3%	5,9%	48,0%
Total	Effectif	35	55	12	102
	% dans Indication chirurgicale initiale	34,3%	53,9%	11,8%	100,0%
	% du total	34,3%	53,9%	11,8%	100,0%

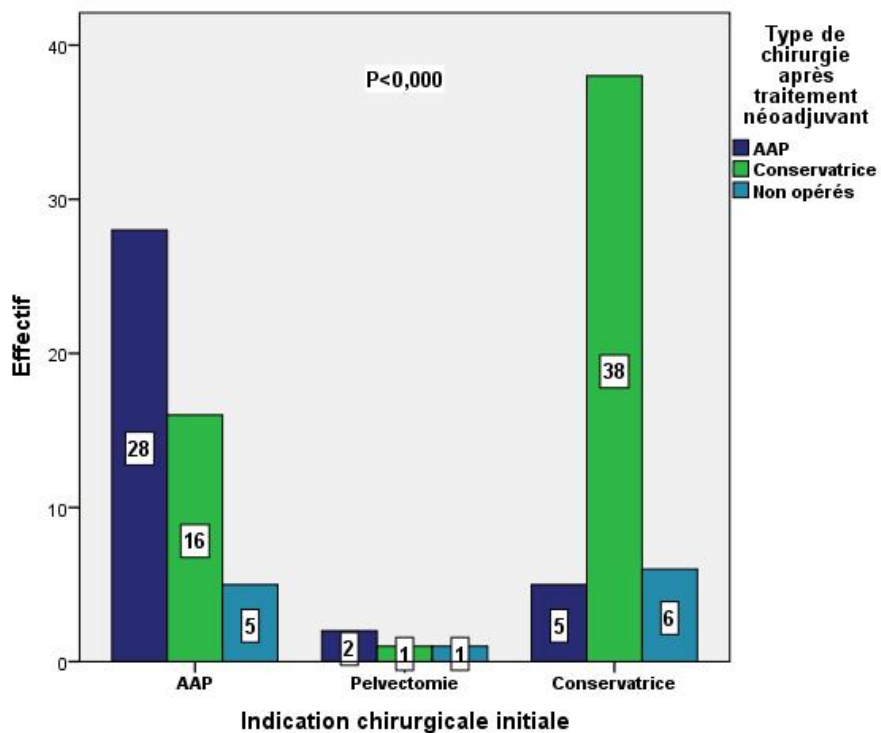


Figure -55: croisement entre Indication chirurgicale initiale * Type de chirurgie réalisée après traitement néoadjuvant

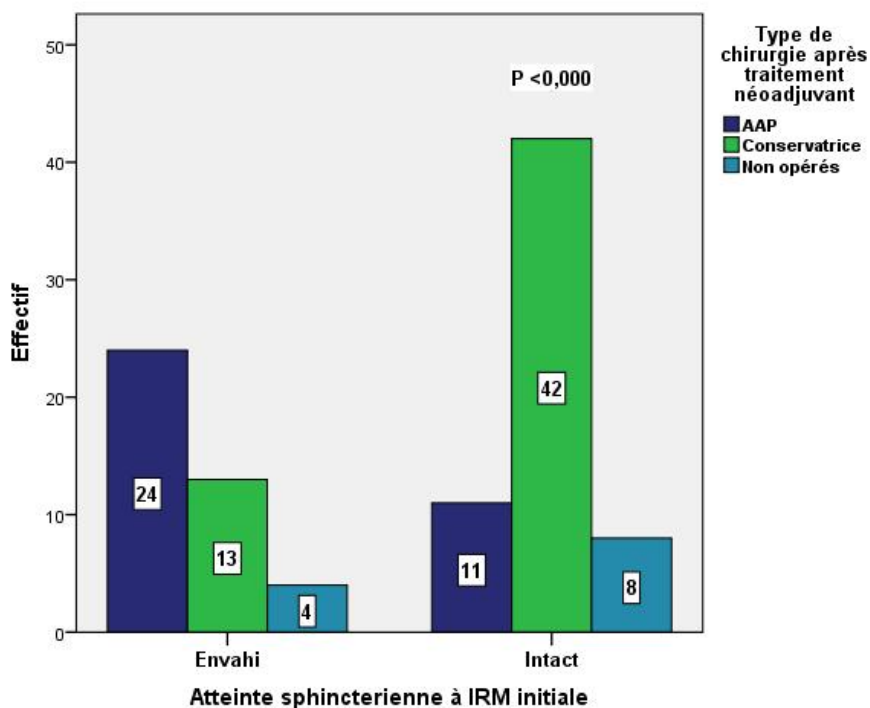


Figure -56: croisement entre l'atteinte sphinctérienne initiale et le type de chirurgie après traitement néoadjuvant

3.5.4. Le downstaging pathologique:

La réponse pathologique * Traitement

Tableau -53: Tableau croisé entre la réponse pathologique * groupe thérapeutique

Réponse pathologique		TRT		Total	P
		Standard	Expérimental		
Progression	Effectif	0	3	3	,025
	% dans TRT	0,0%	6,0%	2,9%	
Régression partielle	Effectif	28	31	59	
	% dans TRT	53,8%	62,0%	57,8%	
pCR	Effectif	18	6	24	
	% dans TRT	34,6%	12,0%	23,5%	
Stabilité	Effectif	5	0	5	
	% dans TRT	9,6%	0,0%	4,9%	

Tableau -54 : Tableau croisé du downstaging pathologique (stade ypTNM) par groupe thérapeutique

Stade ypTNM	Stade TNM à IRM1					%/TRT Stand/Exp	Total %	
	IIA	IIB	IIC	IIIB	IIIC			
Non opérés	0	0	1	2	8	1/10 1,9/20%	11	10,8%
0	5	0	0	13	5	17/6 32,7/12%	23	22,5%
I	6	1	0	10	8	16/9 30,8/18	25	24,5%
IIA	5	0	0	7	10	12/10 21,2/20%	22	21,6%
IIC	0	0	0	0	3	0/3 0/6%	3	2,9%
IIIA	0	0	0	4	3	4/3 7,7/6%	7	6,9%
IIIB	0	0	0	2	6	2/6 3,8/12%	8	7,8%
IVa	0	0	0	0	1	0/1 0/2%	1	1%
IVb	0	0	0	1	1	0/2 0/4%	2	2%
%/TRT	16/0	0/1	0/1	36/3	0/45	P,004	P ,090	
Stand/Exp	30,8/0	0/2%	0/2%	69,2/6%	0/90%	P,000		
Total %	15	1	1	39	45	100%	102	
	15,7%	1%	1%	38,2	44,1			

3.5.5. Analyse bivariée : Les effets indésirables du traitement néoadjuvant* Schéma thérapeutique

a) L'anémie :

Tableau -55: Tableau croisé de l'anémie sur les 5 semaines de traitement* groupe thérapeutique

Anémie	G	Traitement		% dans TRT	Total	P
		Expérimental	Standard			
Semaine 1	G1	21	12	42%/ 23%	33	(.191)
	G2	4	7	8%/ 13,5%	11	
Semaine 2	G1	21	16	42%/ 30,7%	37	(.594)
	G2	5	7	10%/ 13,5%	12	
Semaine 3	G1	20	19	40%/ 36,5%	39	(.843)
	G2	7	5	14%/ 9,6%	12	
Semaine 4	G1	23	10	46%/ 19,2%	33	(.025)
	G2	7	8	14%/15,4%	15	
Semaine 5	G1	22	13	44%/ 25%	35	(.079)
	G2	9	6	18%/ 11,5%	15	

G, Grade de l'anémie selon les critères de toxicité NCI-CTC V4

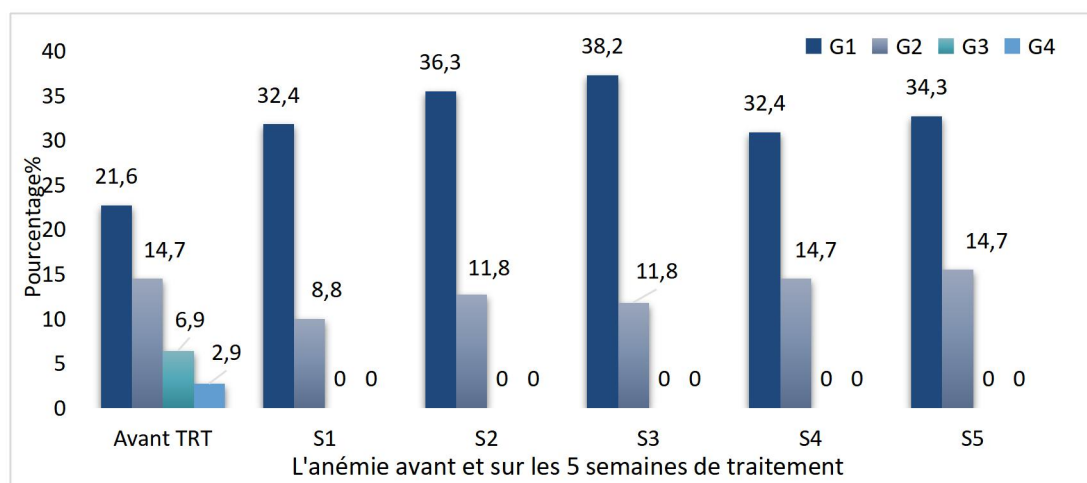


Figure -57 : Fréquence et grades de l'anémie sur les 5 semaines de traitement

b) La neutropénie :

Tableau -56 : La neutropénie sur les 5 semaines *groupe thérapeutique

Neutropénie		Traitement		% dans TRT	Total	P
		Expérimental	Standard			
Semaine 1	G1	10	5	20%/ 9,6%	15	(,366)
	G2	3	2	6%/ 3,8%	5	
Semaine 2	G1	8	21	16%/ 40,4%	29	(,064)
	G2	9	4	18%/ 7,7%	13	
	G3	2	1	4%/ 1,9%	3	
Semaine 3	G1	14	16	28%/ 30,7%	30	(,749)
	G2	7	9	14%/ 17,3%	16	
	G3	0	1	0%/ 1,9%	1	
	G4	1	0	2%/ 0%	1	
Semaine 4	G1	12	19	24%/ 36,5%	31	(,176)
	G2	10	3	20%/ 5,7%	13	
	G3	2	1	4%/ 1,9%	3	
Semaine 5	G1	11	8	22%/ 15,4%	19	(,609)
	G2	5	5	10%/ 9,6%	10	
	G3	3	1	6%/ 1,9%	4	

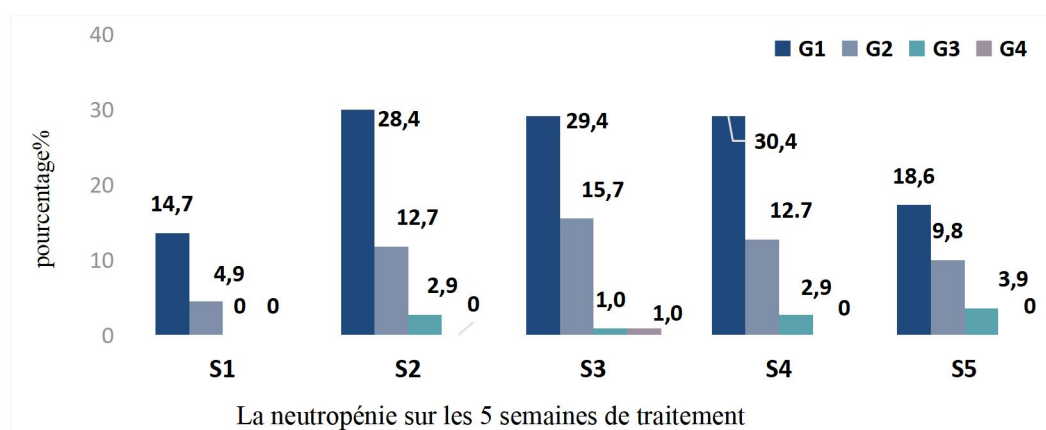


Figure -58: Fréquence et grades de la neutropénie sur les 5 semaines de traitement.

c) La thrombopénie:

Tableau -57: Tableau croisé de la thrombopénie sur les 5 semaines * groupe thérapeutique

Thrombopénie		Traitement		% dans TRT	Total	P
		Expérimental	Standard			
Semaine 1	G1	6	2	12%/ 3,8%	8	(,266)
Semaine 2	G1	12	6	24%/ 11,5%	18	(,206)
Semaine 3	G1	16	11	32%/21,15%	27	(,419)
	G2	1	0	2%/ 0%		
Semaine 4	G1	13	10	26%/ 19,2%	23	(,524)
	G2	1	0	2%/ 0%		
Semaine 5	G1	12	8	24%/ 15,4%	20	(,390)

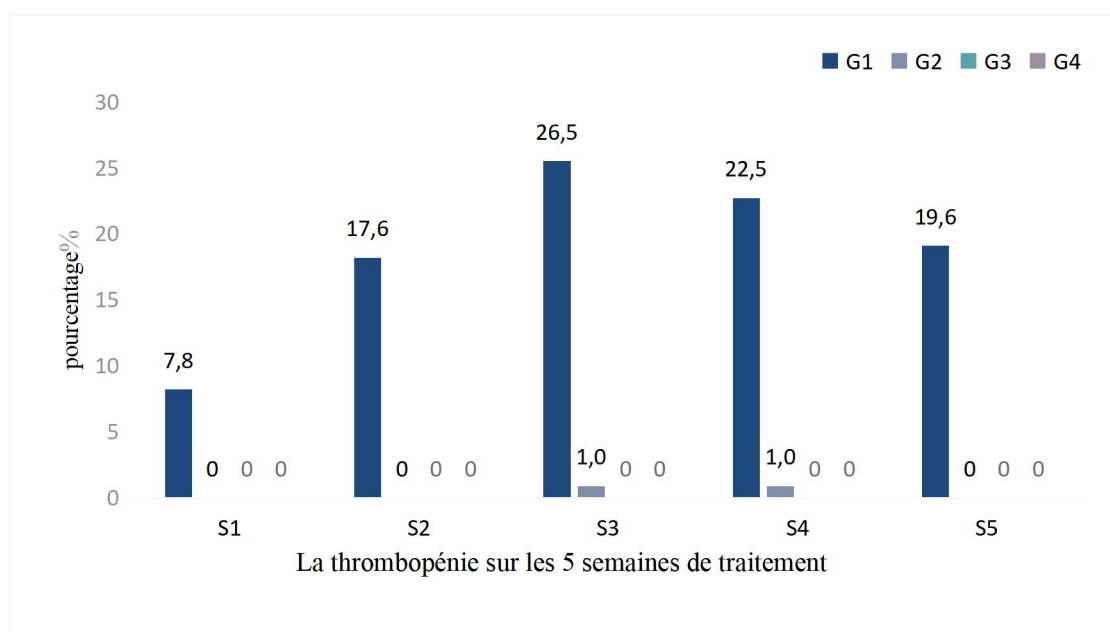


Figure- 59: Fréquence et grades de la thrombopénie sur les 5 semaines de traitement

d) Les diarrhées:

Tableau -58: Tableau croisé des diarrhées sur les 5 semaines * groupe thérapeutique

Diarrhées	Traitement			Total	P	
	Expérimental	Standard	%dans TRT			
Semaine 1	G1	12	10	24%/19,2%	22	(,620)
	G2	1	3	2%/ 5,7%		
	G3	3	4	6%/ 7,7%		
Semaine 2	G1	8	11	16%/21,15%	19	(,052)
	G2	1	6	2%/ 11,5%		
	G3	2	7	4%/ 13,5%		
Semaine 3	G1	11	13	22%/ 25%	24	(,638)
	G2	5	5	10%/ 9,6%		
	G3	2	4	4%/ 7,7%		
Semaine 4	G1	16	9	32%/ 17,3%	25	(,470)
	G2	5	6	10%/ 11,5%		
	G3	3	2	6%/ 3,8%		
Semaine 5	G1	14	15	28%/ 28,8%	29	(,648)
	G2	3	5	6%/ 9,6%		
	G3	2	1	4%/ 1,9%		

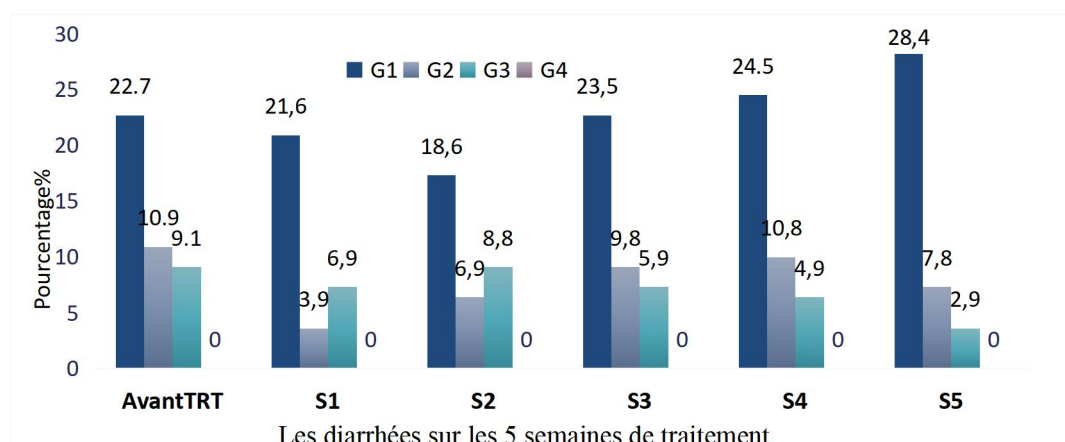


Figure -60 : Fréquence des diarrhées par semaine et par groupe thérapeutique.

e) L'épithélite:

Tableau -59 : Tableau croisé de l'épithélite sur les 5 semaines * groupe thérapeutique

Épithélite		Traitement		% dans TRT	Total	P
		Expérimental	Standard			
Semaine 1	G1	0	0	0%	0	
Semaine 2	G1	4	3	8%/ 5,7%	7	(,734)
	G2	1	0	2%/ 0%	1	
Semaine 3	G1	10	11	20%/ 21,15%	21	(,795)
	G2	2	4	4%/ 7,7%	6	
	G3	1	0	2%/ 0%	1	
Semaine 4	G1	15	16	30%/ 30,7%	31	(,330)
	G2	8	5	16%/ 9,6%	13	
	G3	3	0	6%/ 0%	3	
Semaine 5	G1	11	17	22%/ 32,7%	28	(,254)
	G2	14	6	28%/ 11,5%	20	
	G3	2	1	4%/ 1,9%	3	

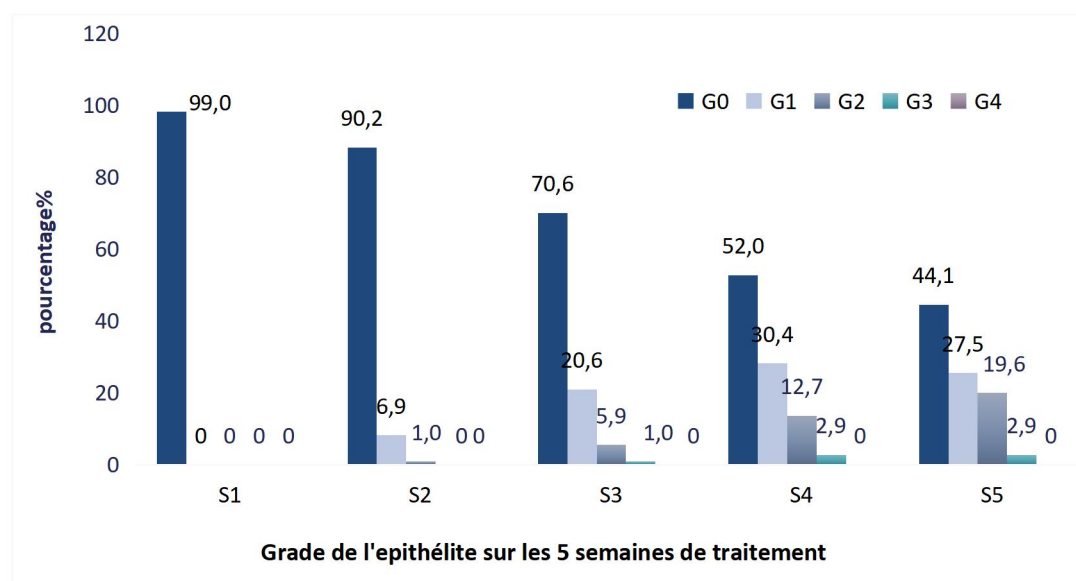


Figure -61: Fréquence et grade de l'épithélite en cours de traitement



Figure -62 : (A) Épithélite G1 à S2 (B) Épithélite G2 à S4

f) Troubles urinaires :

Tableau -60: Tableau croisé des troubles urinaires sur les 5 semaines *groupe thérapeutique

Semaines	Traitement		% dans TRT	Total	P
	Expérimental	Standard			
Semaine 1	0	2	0%/ 3,8%	2	(,316)
Semaine 2	4	10	8%/ 19,2%	14	(,206)
Semaine 3	6	17	12%/ 32,7%	23	(,020)
Semaine 4	10	22	20%/ 42,3%	32	(,037)
Semaine 5	9	17	18%/ 32,7%	26	(,226)

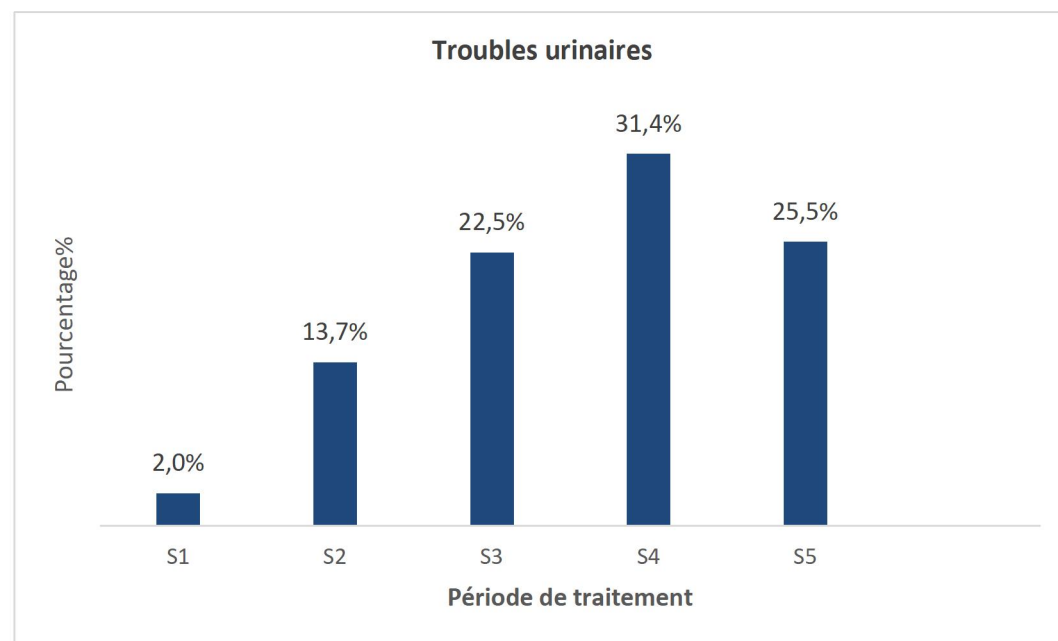


Figure -63: Fréquence des troubles urinaires en cours de traitement

g) Les vomissements :

Tableau -61: Tableau croisé des vomissements sur les 5 semaines * groupe thérapeutique

Vomissements	Traitement		% dans TRT	Total	P
	Expérimental	Standard			
Semaine 1	2	1	4%/ 1,9%	3	(,824)
Semaine 2	2	3	4%/ 5,7%	5	(,918)
Semaine 3	1	1	2%/ 1,9%	2	(,978)
Semaine 4	1	1	2%/ 1,9%	2	(,978)
Semaine 5	3	2	6%/ 3,8%	1	(,615)

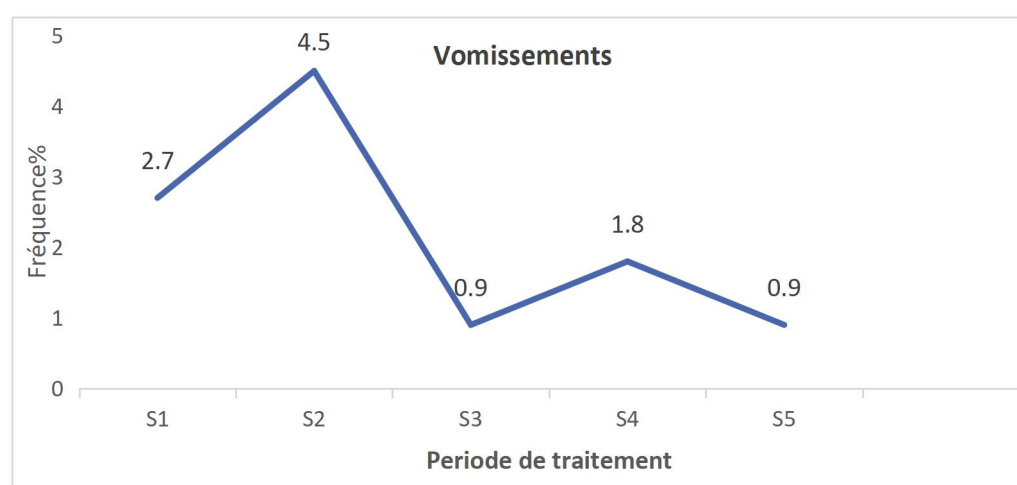


Figure -64: Fréquence des vomissements par semaine pour les deux traitements

h) Les nausées:

Tableau -62: Tableau croisé des nausées par 5 semaines * groupe thérapeutique

Semaines	Traitement		%dans TRT	Total	P
	Expérimental	Standard			
Semaine S1	7	12	14%/ 23%	19	(,500)
Semaine S2	8	10	16%/ 19,2%	18	(,913)
Semaine S3	8	7	16%/ 13,5%	15	(,935)
Semaine S4	3	6	6%/ 11,5%	9	(,615)
Semaine S5	2	5	4%/ 9,6%	7	(,485)

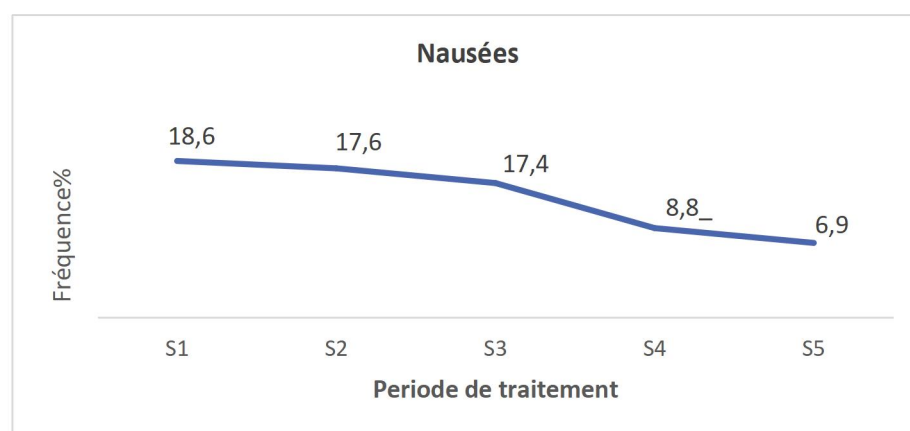


Figure -65 : Fréquence des nausées en cours de traitement

i) La perte de poids et douleur :

Tableau -63 : Tableau croisé perte de poids et douleurs* groupe thérapeutique

	Traitement		% dans TRT	Total	P
	Experimental	Standard			
Perte de poids	6	8	16%/ 11,5%	13,7%	(,225)
La douleur	20	16	40%/30,7%	35,3%	(,494)

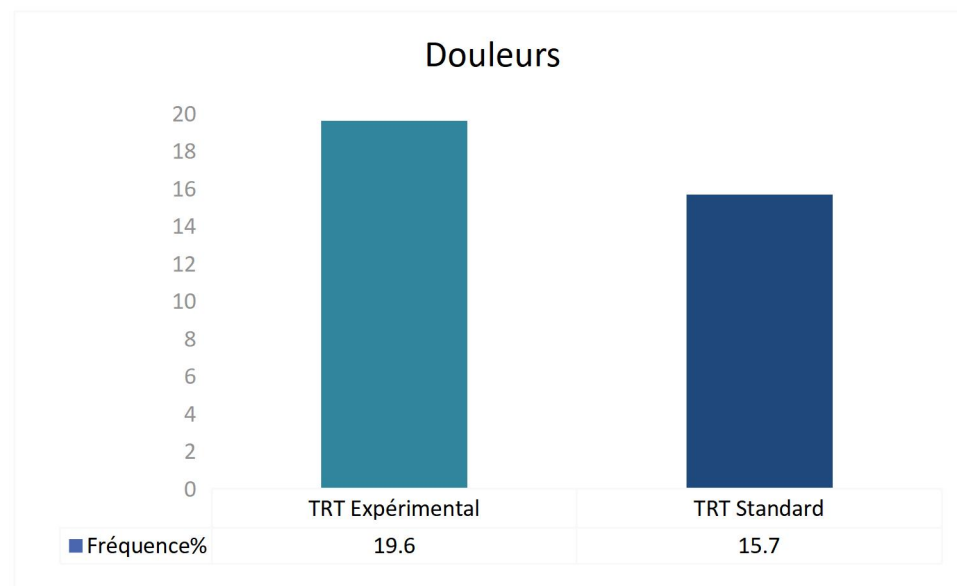


Figure -66 : Croisement de la douleur avec le régime thérapeutique

3.5.6. Les complications per et postopératoires:

Tableau -64 : Tableau croisé Complications per et postopératoires* groupe thérapeutique

	Traitement		Total	P
	Expérimental	Standard		
Complications per et postopératoires	30,4%	41,2%	35,8%	0,107

Cette morbidité postopératoire était en majorité de grade 1 à 3 selon la classification de Dindo Clavier.

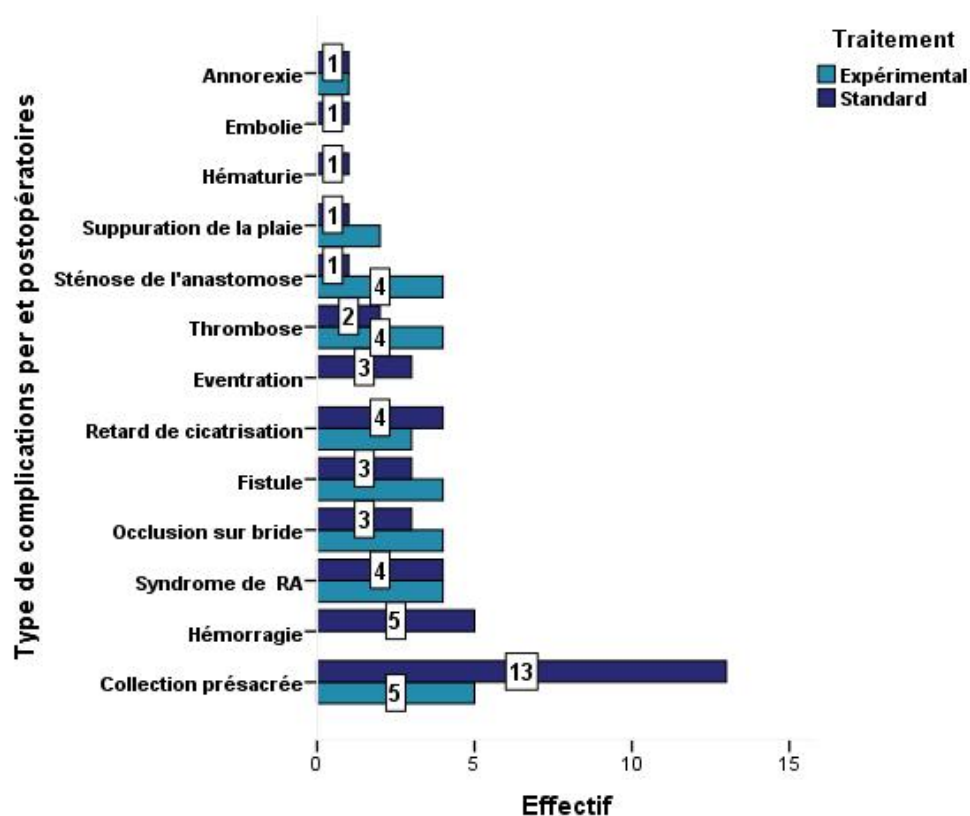


Figure -67 : Fréquence des complications per et postopératoires par régime thérapeutique

3.5.7. Les effets secondaires des traitements à long terme:

Tableau -65: Tableau croisé des Effets secondaires après six mois*groupe thérapeutique

		Traitement		Total	P
		Standard	Experimental		
Troubles urinaires	Effectif	17	14	31	(,125)
	% dans TRT	32,7%	28,0%	30,4%	
	% du total	16,7%	13,7%	30,4%	
Troubles du transit	Effectif	14	16	30	(,243)
	% dans TRT	26,9%	32%	29,4%	
	% du total	13,7%	15,7%	29,4%	
Fonction génitale	Effectif	16	12	28	(,743)
	% dans TRT	30,8%	24,0%	27,5%	
	% du total	15,7%	11,8%	27,5%	
Syndrome palmo-plantaire	Effectif	2	5	7	(,097)
	% dans TRT	3,8%	10,0%	6,9%	
	% du total	2,0%	4,9%	6,9%	

3.6.9. Analyse bivariée: Récidives*groupe thérapeutique

Tableau - 69: Tableau croisé des Récidives*groupe thérapeutique

		Traitement		Total	P
		Standard	Experimental		
Métastases	Effectif	2	14	16	(,001)
	% dans traitement	3,8%	28,0%	15,7%	
Récidives	Effectif	0	2	3	(,535)
	% dans traitement	0%	6,0%	2,9%	

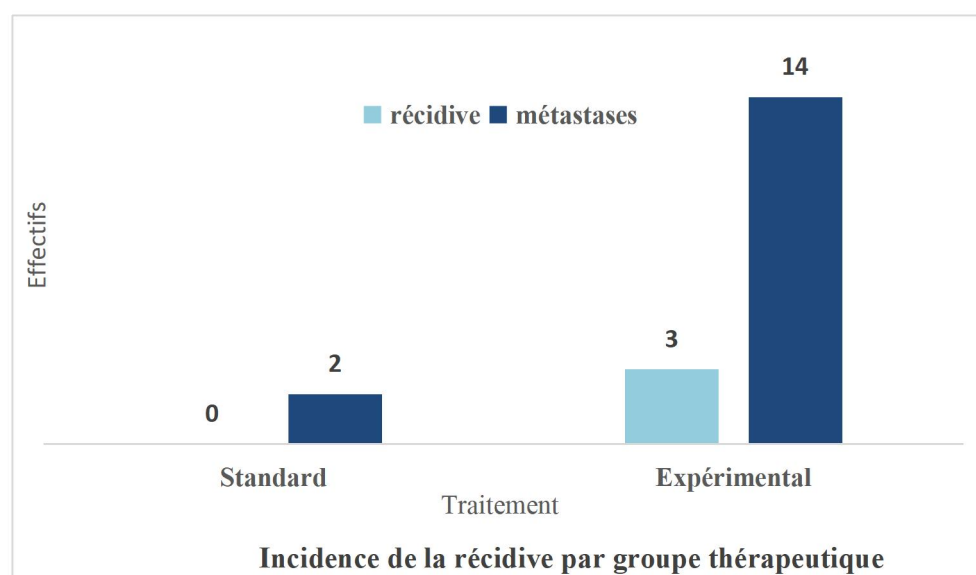


Figure -68: La fréquence des Récidives locales et métastatiques par régime thérapeutique

Tableau -67: Tableau croisé entre l'Ascension des ACE * Récidive

Récidive		Ascension des ACE		P
		Oui	Non	
Locale	Effectif	1	2	($0,164$)
	% dans Ascension des ACE	10%	2,2%	
Métastatique	Effectif	6	10	($0,000$)
	% dans Ascension des ACE	60,0%	10,9%	
Total	Effectif	7	12	

Les récidives locales ou métastatiques sont croisées avec l'ascension des ACE dans 70% des cas avec un $P=0,000$ pour les métastases

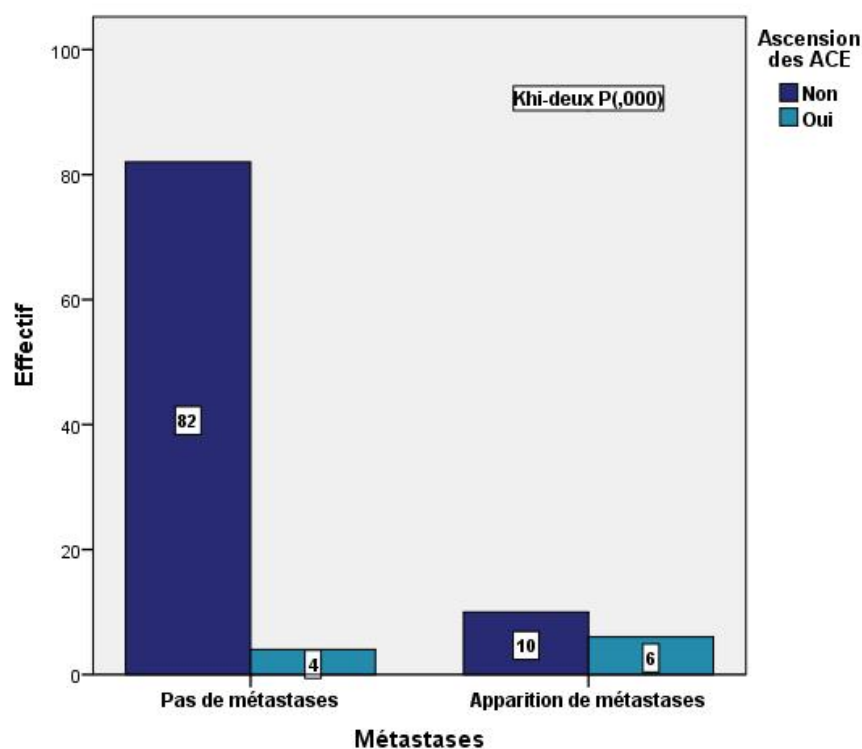


Figure -69 : Croisement entre l'ascension des ACE et la récidive métastatique

3.6. La survie (Kaplan-Meier)

3.6.1. La survie de l'échantillon de l'étude:

La survie globale:

Tableau- 68: la survie globale

N total	Nombre d'événements	SG [Intervalle de confiance à 95 %]		
		24 mois	36 mois	60 mois
		102	17	92,9% [87,8 – 98,0]

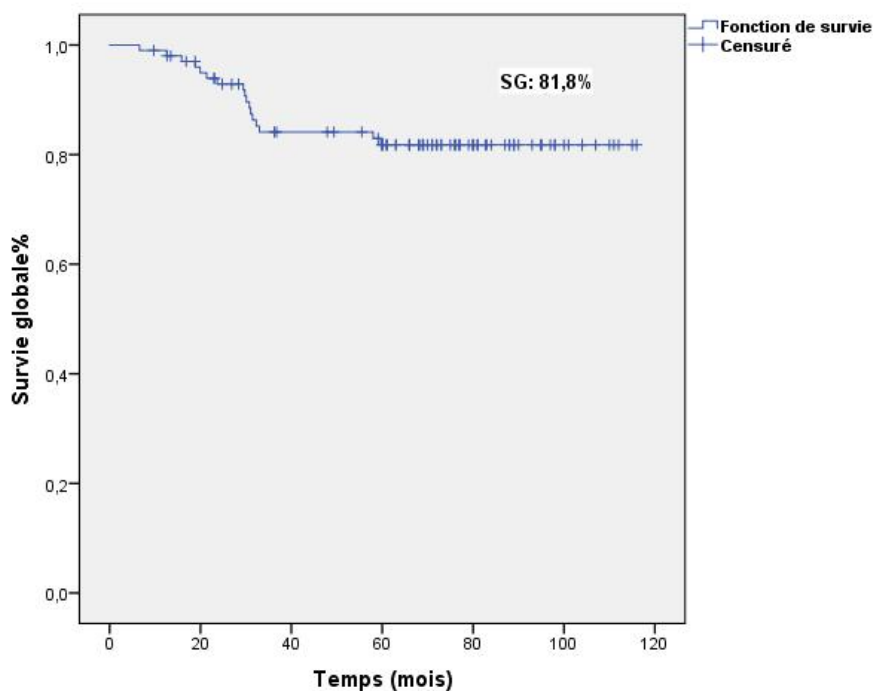


Figure-70 : Survie globale par mois

Sujets à risque: le nombre de patients vivants et suivis à chaque intervalle de 12 mois

Temps (mois)	0	12	24	36	48	60
Nombre de sujets à risque	102	99	87	76	74	68

À 5 ans (60 mois), il nous reste 68 patients sous surveillance, ce qui assure une excellente solidité statistique à notre estimation de survie.

La survie sans récidive :

Tableau -69: La survie sans récidive

N total	Nombre d'événements	SSR		
		[Intervalle de confiance à 95 %]		
		24 mois	36 mois	60 mois
102	30	83,1% [75,9 – 90,3]	75,0% [66,6 – 83,4]	70,0% [60,9 – 78,9]

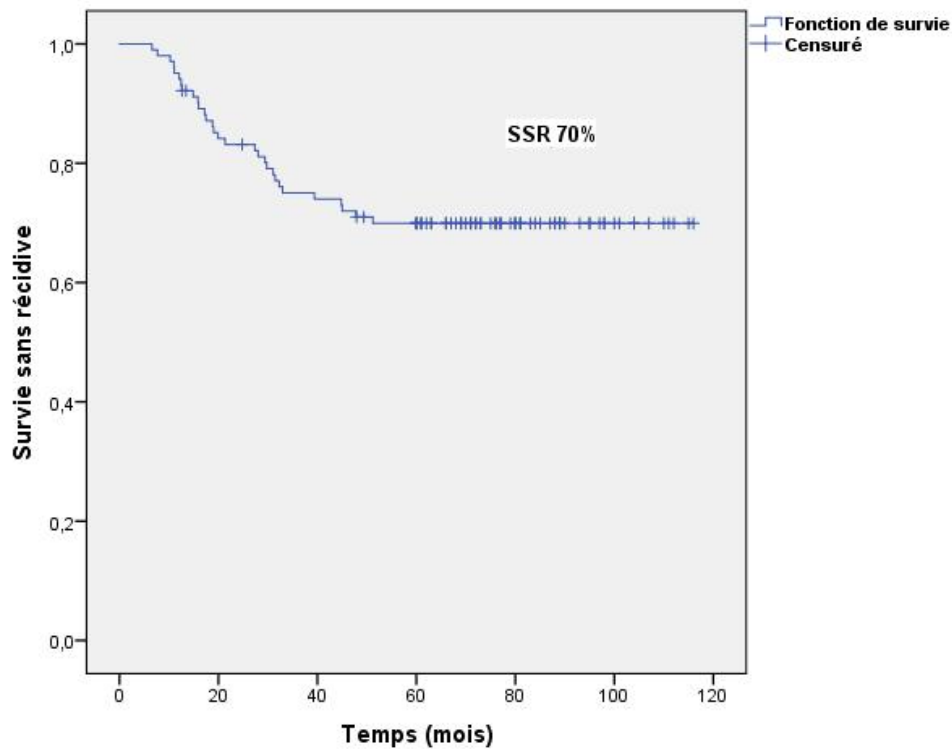


Figure -71: la survie sans récidive par mois

Le nombre de patients vivants et sans aucune trace de récidive encore suivis à chaque intervalle :

Temps (mois)	0	12	24	36	48	60
Nombre de sujets à risque (SSR)	102	96	82	73	69	65

La survie sans métastases:

Tableau -70: la survie sans métastases

N total	Nombre d'événements	SSM		
		[Intervalle de confiance à 95 %]		
		24 mois	36 mois	60 mois
102	27	85,1% [78,2 – 92,0]	76,8% [68,6 – 85,0]	72,5% [63,8 – 81,2]

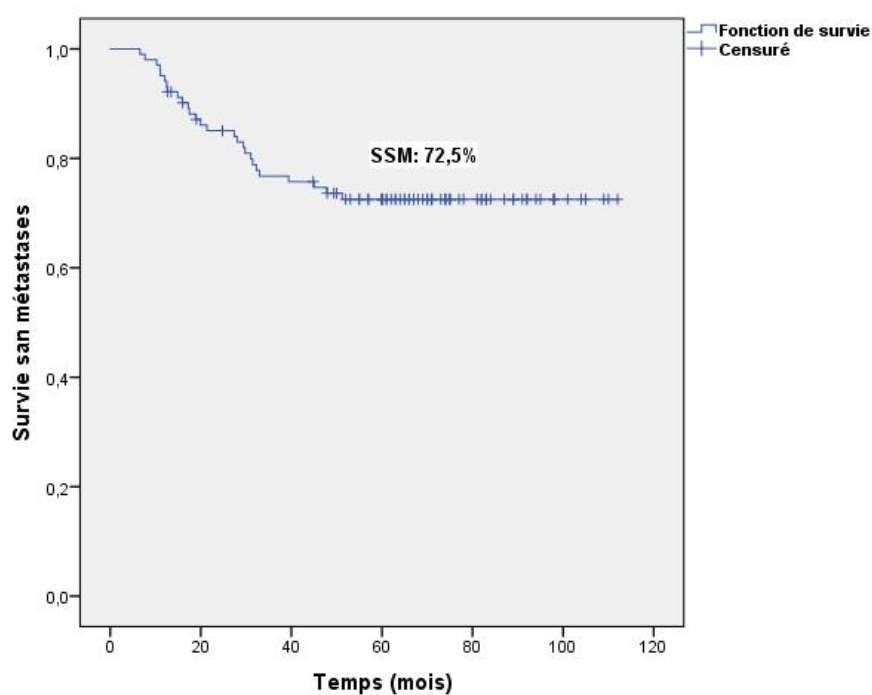


Figure -72: la survie sans métastases (mois)

Temps (mois)	0	12	24	36	48	60
Nombre de sujets à risque (SSM)	102	94	82	74	69	59

3.6.2. La survie par schéma thérapeutique :

Tableau -71: La survie globale par groupe thérapeutique

Traitement	N total	Nombre d'événements	SG [Intervalle de confiance à 95 %]		
			24 mois	36 mois	60 mois
Expérimental	50	12	91,1% [82,7 – 99,5]	76,0% [62,8 – 89,0]	70,1% [55,8 – 84,4]
Standard	52	5	94,2% [87,9 – 100]	90,4% [82,4 – 98,4]	90,4% [82,4 – 98,4]
Global	102	17	92,9% [87,8 – 98,0]	84,1% [76,7 – 91,5]	81,8% [74,0 – 89,6]

Log Rank (Mantel-Cox) : (P < 0,020)

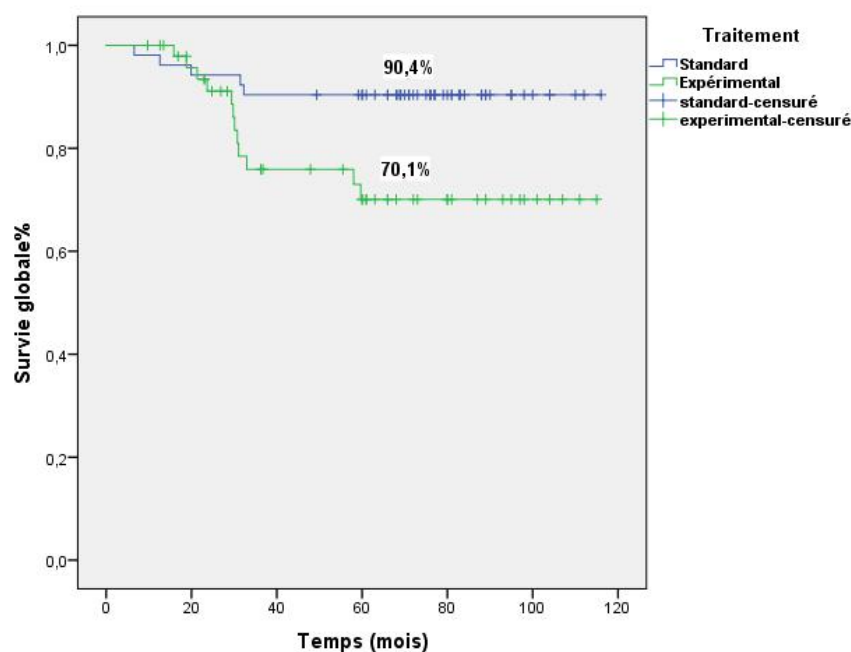


Figure -73 : Comparaison de la survie globale pour les deux groupes thérapeutiques

Les sujets à risque restants aux temps clés.

Temps(mois)	0	12	24	36	48	60
Standard	52	50	48	47	46	45
Expérimental	50	49	39	29	27	23

Tableau -72 : La survie sans récurrence par groupe thérapeutique

Traitement	N total	Nombre d'événements	SSR[Intervalle de confiance à 95 %]		
			24 mois	36 mois	60 mois
Expérimental	50	22	71,2% [58,5–83,9]	58,3% [44,2–72,4]	54,0% [39,9–68,1]
Standard	52	8	94,2% [87,9–100]	90,4% [82,4–98,4]	84,6% [74,8–94,4]
Global	102	30	83,1% [75,9 – 90,3]	75,0% [66,6 – 83,4]	70,0% [60,9 – 78,9]

Log Rank (Mantel-Cox) (P < 0,000)

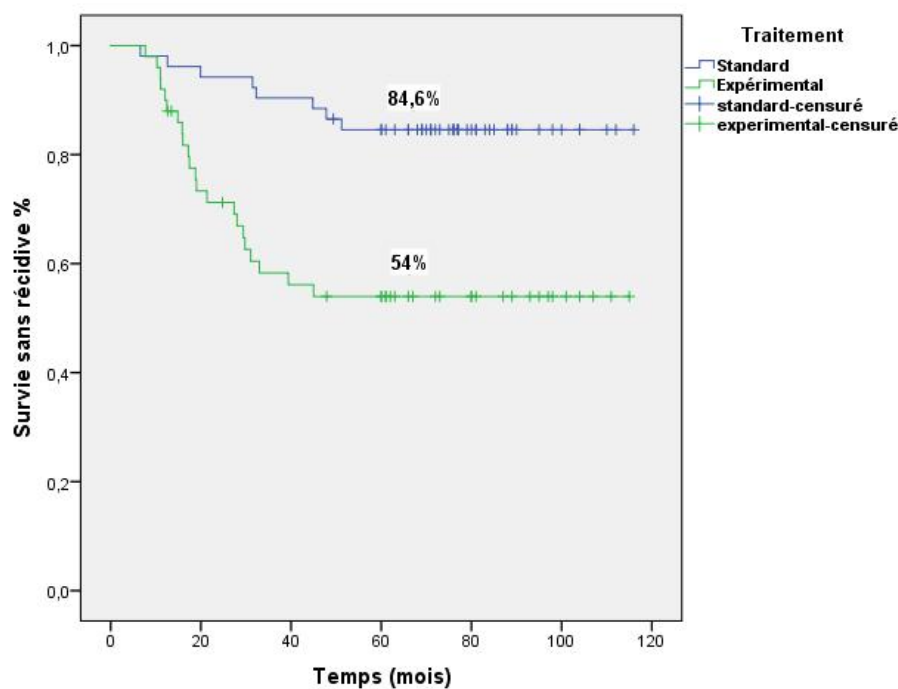


Figure -74 : Comparaison de la survie sans récurrence pour les deux groupes thérapeutiques

Le nombre de patients encore suivis sans événement à chaque intervalle de 12 mois.

Temps (mois)	0	12	24	36	48	60
Standard (n=52)	52	50	49	47	45	42
Expérimental(n=50)	50	44	33	27	24	23

Tableau -73: La survie sans métastases par groupe thérapeutique

Traitement	N total	Nombre d'événements	SSM [Intervalle de confiance à 95 %]		
			24 mois	36 mois	60 mois
Expérimental	50	20	75,2% [63,0 – 87,4]	61,5% [47,4 – 75,6]	56,9% [42,6– 71,2]
Standard	52	7	94,2% [87,9 – 100]	90,4% [82,4 – 98,4]	86,4% [77,0 – 95,8]
Global	102	27	85,1% [78,2 – 92,0]	76,8% [68,6 – 85,0]	72,5% [63,8 – 81,2]

Log Rank (Mantel-Cox) P (.001)

Le taux des métastases pour le groupe à haut risque métastatique: à 36 mois 24% et à 60 mois 28%.

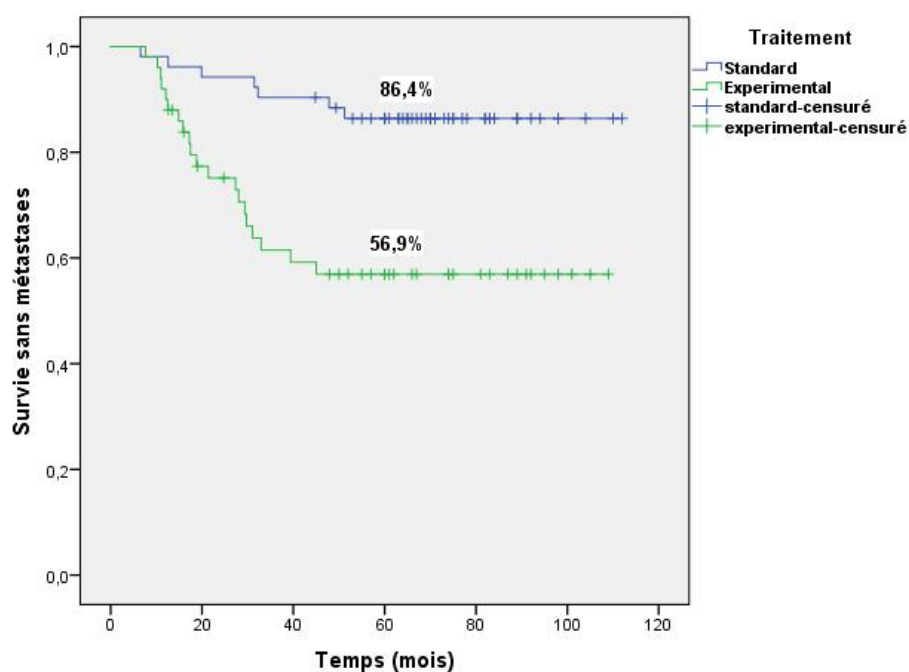


Figure -75: La survie sans métastases par groupe thérapeutique

Les sujets à risque (At-Risk Table)

Temps (mois)	0	12	24	36	48	60
Standard (n=52)	52	50	49	47	45	39
Expérimental (n=50)	50	44	33	27	24	19

3.6.3. La survie en fonction de la dose de radiothérapie:

Tableau -74: survie globale par dose de radiothérapie

Dose de RT	Nombre d'événements	SG			P
		24 mois	36 mois	60 mois	
50,4Gy	4	93,9%	90,6%	87,0%	0,363
54,0Gy	13	92,4%	81,0%	79,3%	
Global	17	92,9%	84,1%	81,8%	

Log Rank (Mantel-Cox) P (,363)

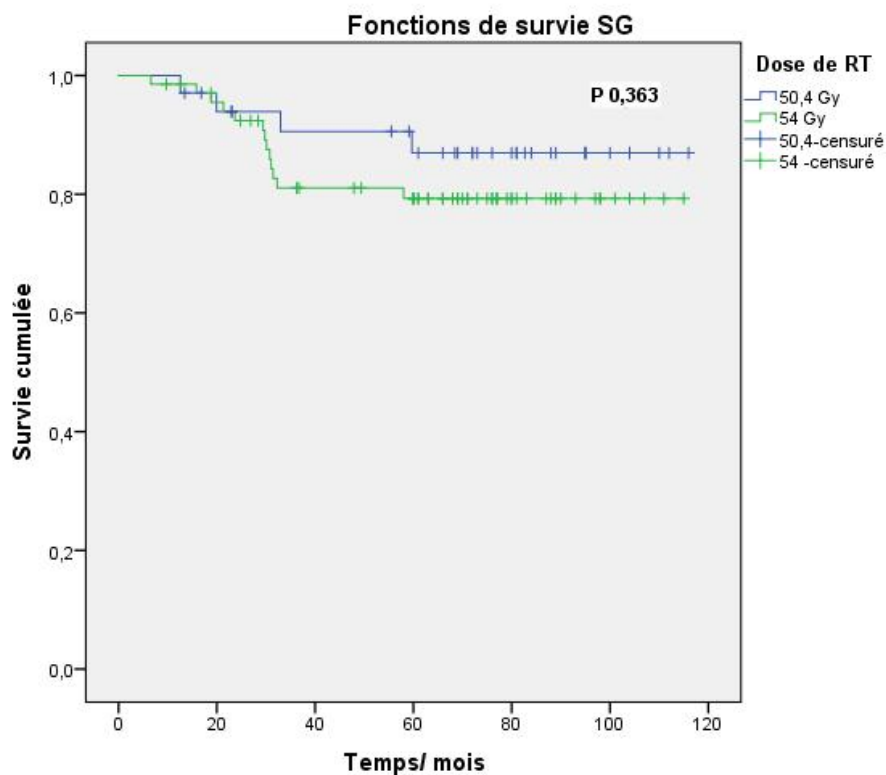


Figure -76 : Comparaison de la survie globale pour la dose de radiothérapie

Tableau -75: la survie sans récurrence en fonction de la dose de radiothérapie

Dose de RT	Nombre d'événements	SSR			P
		24 mois	36 mois	60 mois	
50,4Gy	11	82,1%	79,0%	66,9%	0,743
54,0Gy	19	83,7%	73,0%	71,5%	
Global	30	83,1%	75,0%	70,0%	

Log Rank (Mantel-Cox) P (,743)

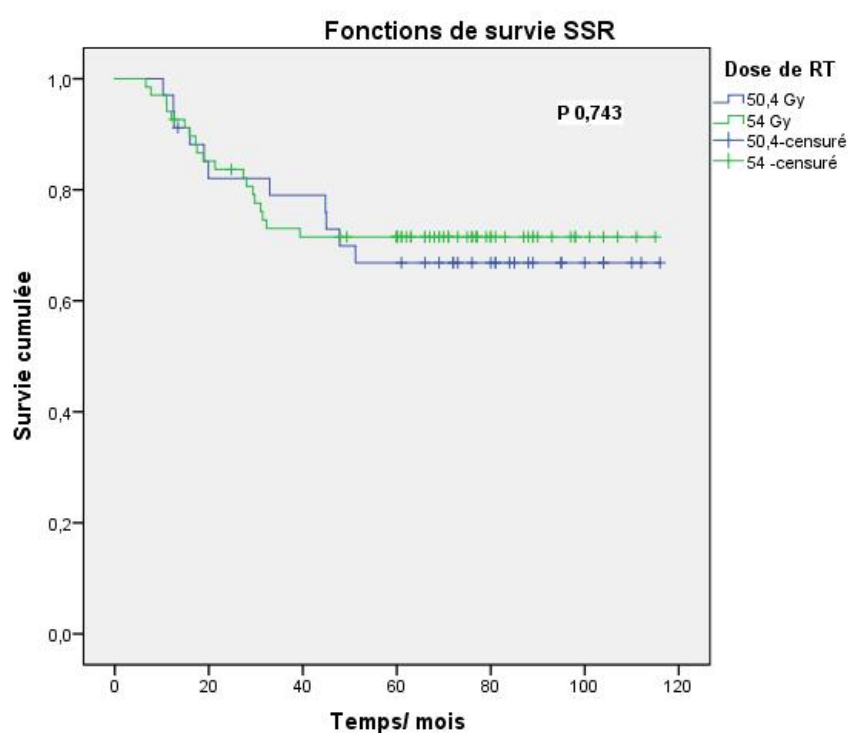


Figure-77 : Comparaison de la survie sans récurrence pour la dose de radiothérapie

3.6.4. La survie en fonction de l'observance de la radiothérapie :

Tableau -76: la survie globale en fonction de l'observance de la radiothérapie

L'étalement de la radiothérapie	Nombre d'événements	SG 60 mois	P
Allongé	9	70,5%	0,061
Respecté	8	87,3%	
Global	17	81,8%	

Log Rank (Mantel-Cox) P (,061)

Différence pour la durée de survie globale de 16,2 mois

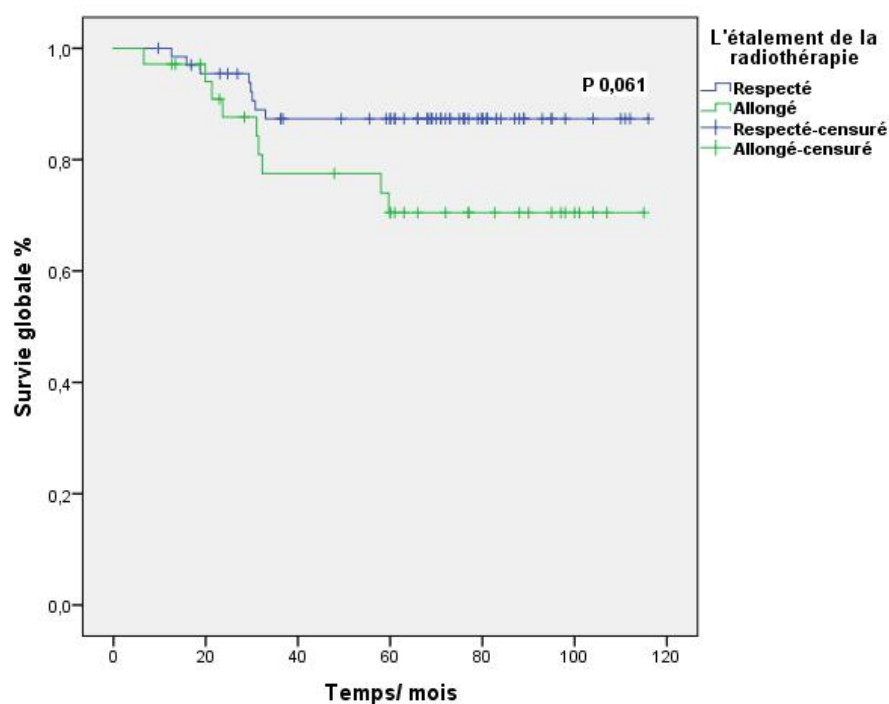


Figure-78 : Comparaison de la survie globale pour l'observance de la radiothérapie

Tableau -77 : La survie sans récidive pour l'observance de la radiothérapie

L'étalement de la radiothérapie	N total	Nombre d'événements	SSR à 60mois
Allonger	35	13	60,6%
Respecter	67	17	74,4%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) P (,191)

Le respect de l'observance de la radiothérapie (délais) semble associé à une meilleure survie sans récidive, avec un gain net de 13,6 % à 5 ans.

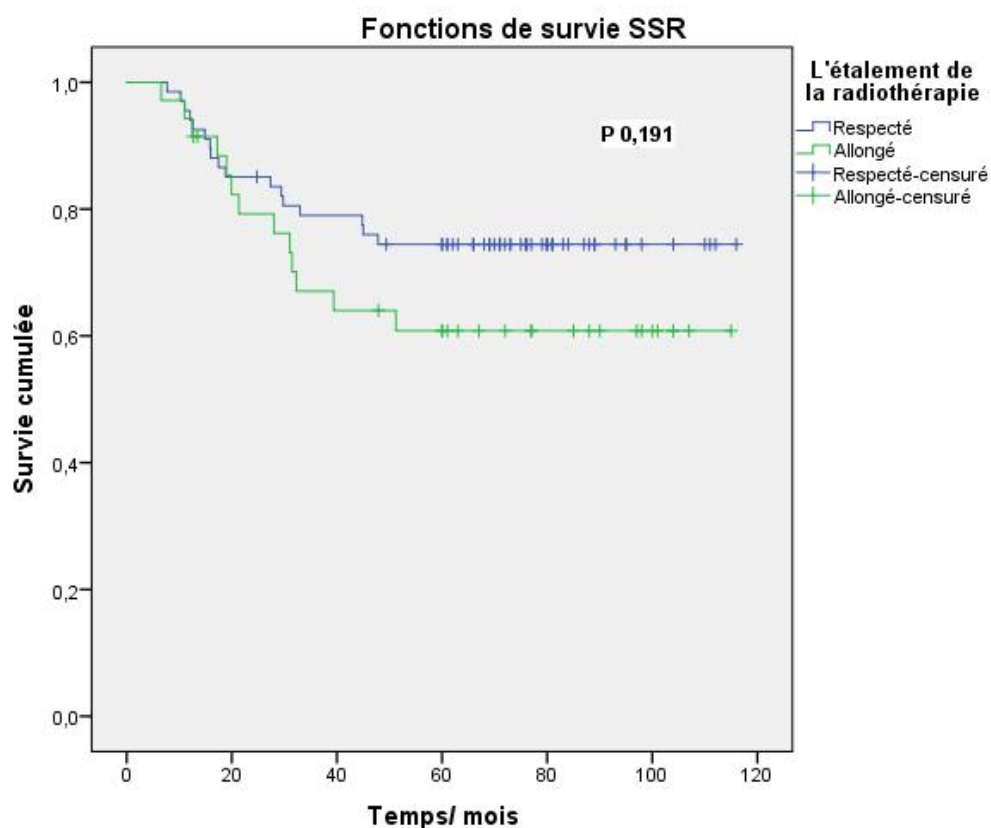


Figure -79 : Comparaison de la survie sans récidive pour le respect de l'observance de la radiothérapie

3.6.5. La survie en fonction des caractéristiques de la population: Age, genre, IMC

Tableau -78: La survie des patients selon les critères cliniques (Age, Sexe et IMC)

Variable		SG à 5 ans	P	SSR à 5ans	P
Classe d' âge	> 50 ans	83,4%	0,607	72,6%	0,417
	< 50 ans	79,3%		67,0%	
Sexe	Homme	82,4%	0,849	70,9%	0,932
	Femme	80,2%		69,4%	
IMC	Dénutrie	100%	0,176	80,0%	0,925
	Normal	87,6%		70,8%	
	Surpoids	78,1%		68,5%	
	Obésité	66,7%		66,7%	
Global		81,8%		70,0%	

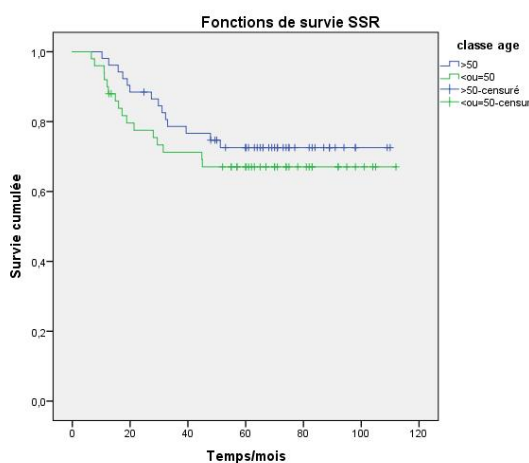


Figure -80: la survie SSR par âge

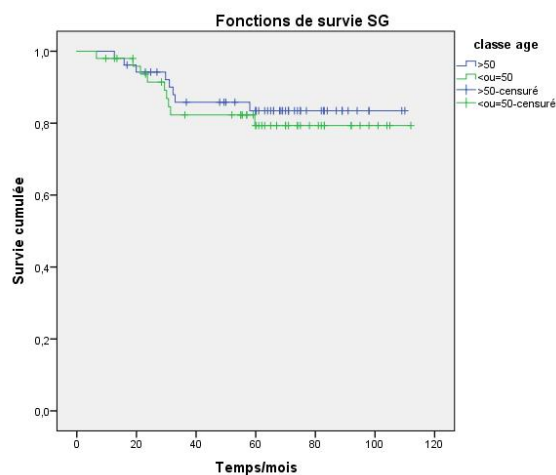


Figure -81: la survie globale par âge

3.6.6. La survie en fonction des caractéristiques de la tumeur:

a. La taille tumorale :

Tableau -79 : La survie globale en fonction de la taille tumorale initiale

La taille de la tumeur/mm	N total	Nombre d'événements	SG à 60 mois
< ou = 40	3	0	100,0%
>40 à 60	36	3	91,3%
>60 à 80	36	5	83,6%
>80 à 100	9	4	55,6%
>100	6	3	41,7%

P(,005)

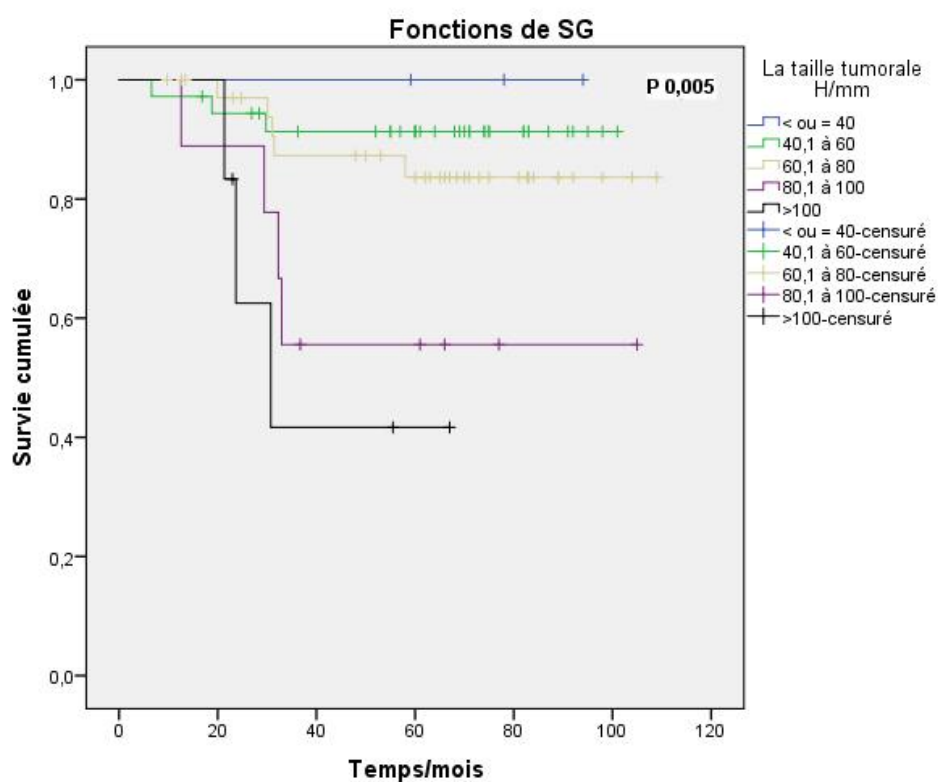


Figure -82 : La survie globale selon la taille tumorale initiale

Tableau -80: La survie sans récurrence en fonction de la taille tumorale initiale

La taille de la tumeur/mm	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
< ou = 40	3	1	66,7%
>40 à 60	36	7	80,6%
>60 à 80	36	9	73,0%
>80 à 100	9	5	44,4%
>100	6	5	16,7%

P(,001)

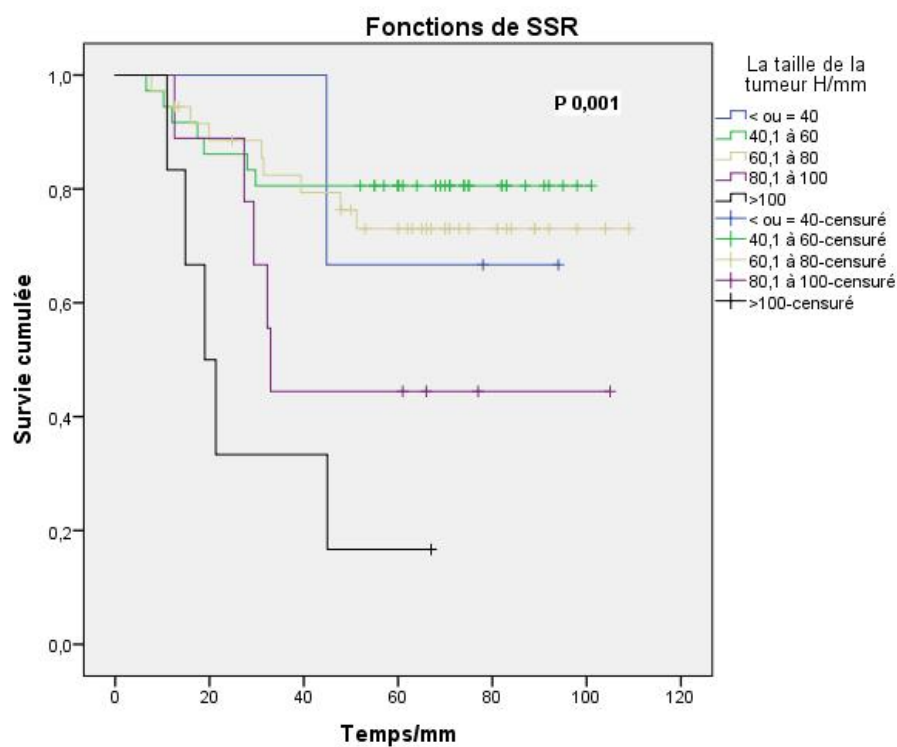


Figure -83: La survie sans récurrence selon la taille tumorale initiale

b. La survie en fonction de l' infiltration de la CRM :

Tableau -81 : La survie globale en fonction de la CRM

CRM	N total	Nombre d'événements	SG à 60 mois
NP	3	1	/
Infiltré	50	12	70,1%
Respecté	49	4	91,8%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,040)

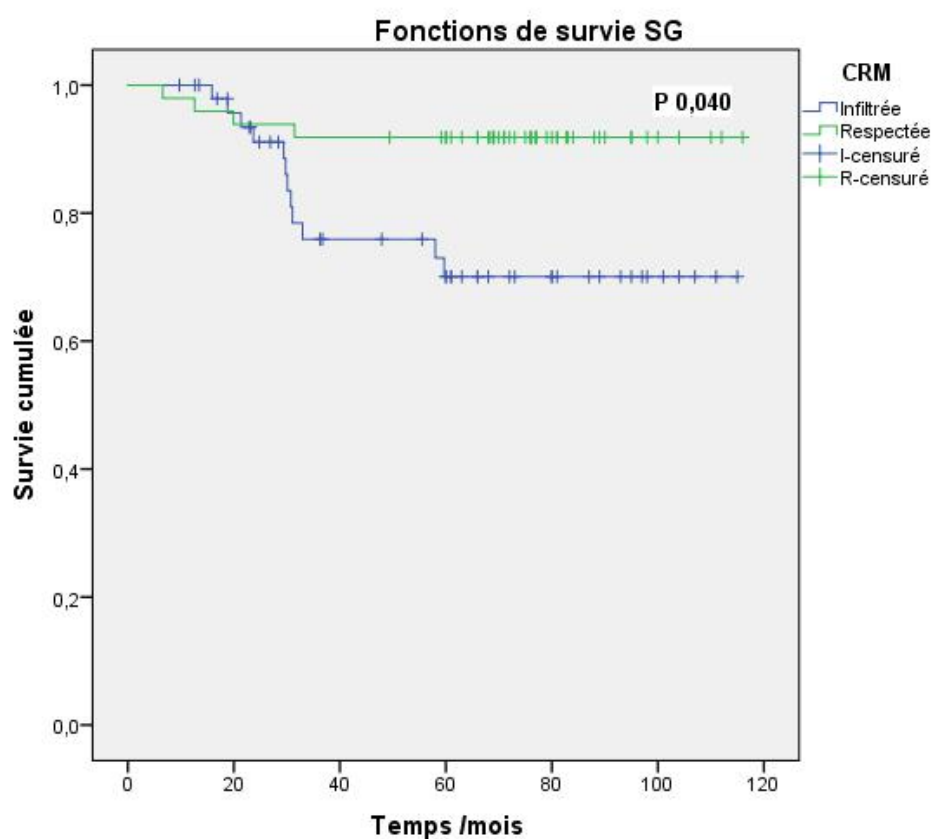


Figure -84 : Comparaison de la survie globale pour l' infiltration de la CRM

Tableau -82 : La survie sans récidives en fonction de la CRM

CRM	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
NP	3	1	/
Infiltrée	50	22	54,0%
Respectée	49	7	85,7%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox P(,002)

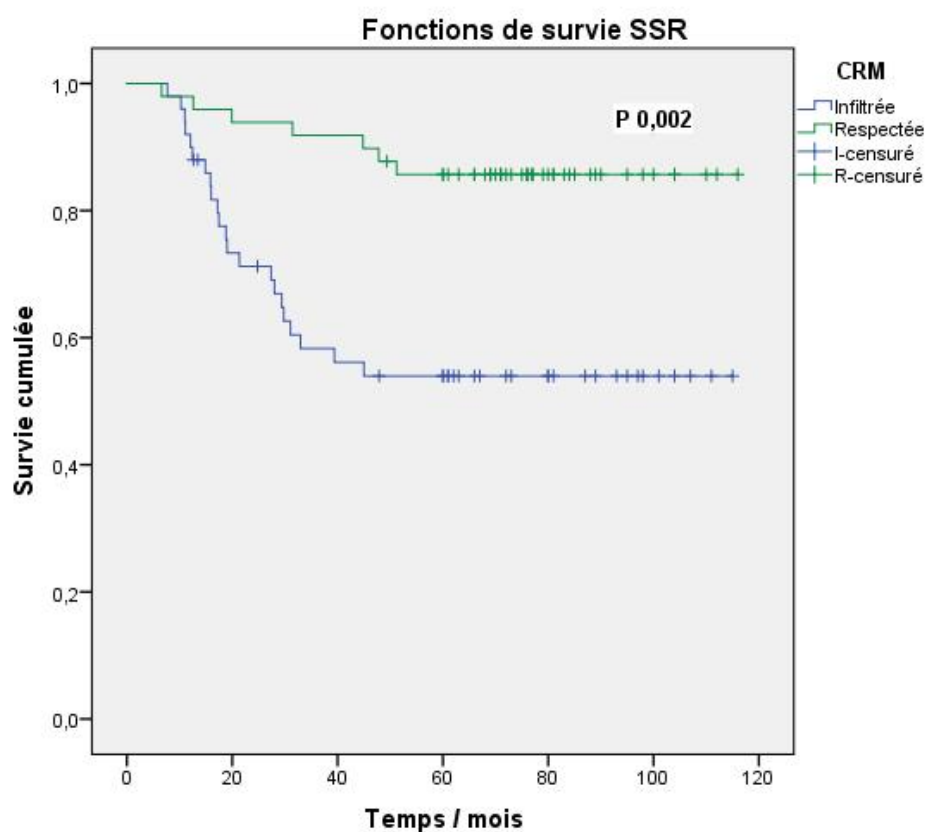


Figure -85 : Comparaison de la survie sans récidive pour l'infiltration de la CRM

c. La survie en fonction de l'atteinte ganglionnaire :

Tableau -83 : Distributions de survie SG pour les différents niveaux des ADPs satellites

ADP satellites à IRM1	N total	Nombre d'événements	SG à 60 mois
N0	18	2	88,9%
N1	42	6	85,6%
N2	42	9	72,3%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P (,330)

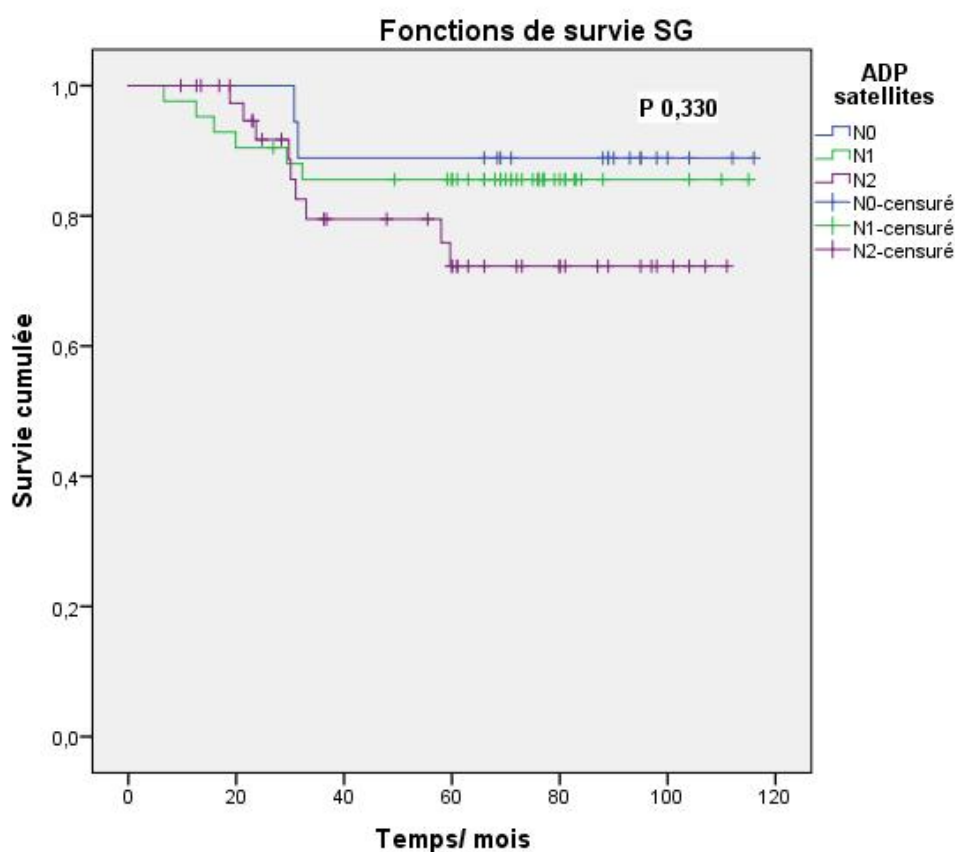


Figure -86 : La survie globale pour l'atteinte ganglionnaire

Tableau -84: Distributions de survie SSR pour les différents niveaux de ADP satellites

ADP satellites	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
N0	18	3	83,3%
N1	42	9	78,5%
N2	42	18	54,8%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) P < 0,017

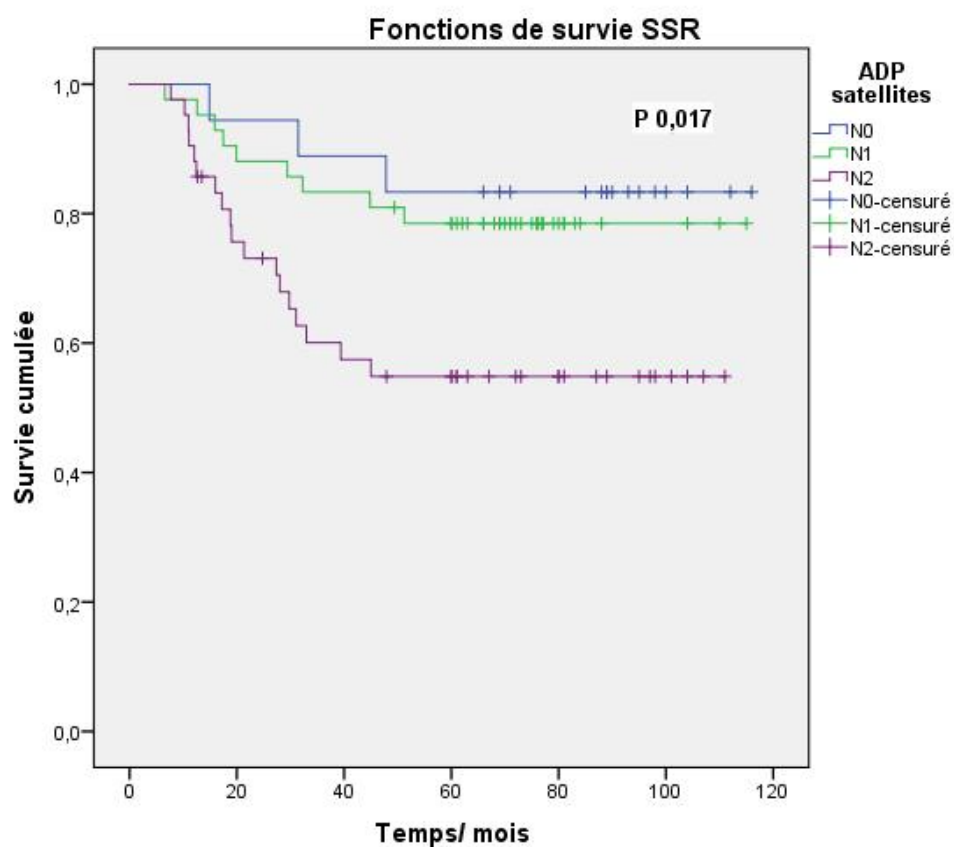


Figure -87 : La survie sans récurrence par atteinte ganglionnaire

d. La survie en fonction de la présence des adénopathies latérales :

Tableau -85 : La survie globale des adénopathies latérales par rapport aux autres localisations ganglionnaires

N+ satellites	N total	Nombre d'événements	SG à 60 mois
ADPs II	23	3	86,8%
Autres ADPs	57	13	75,1%

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de ADP II.

Log Rank (Mantel-Cox) P=0,130

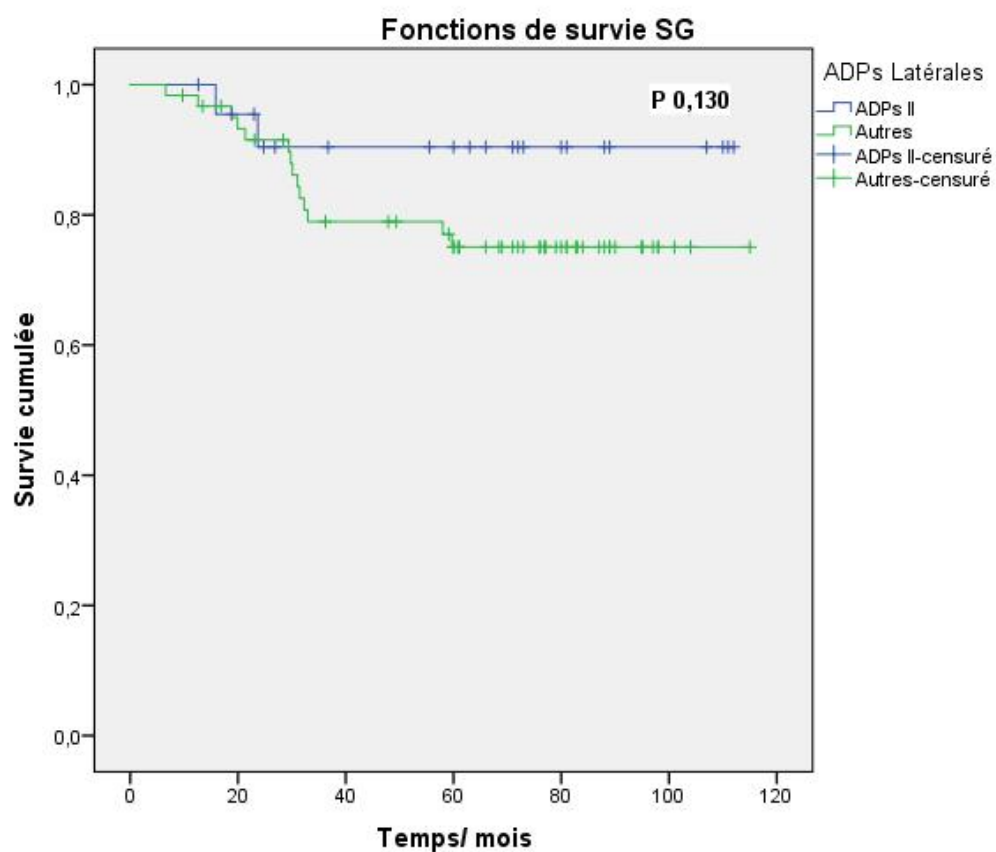


Figure -88: La survie globale pour les différents niveaux des adénopathies satellites

Tableau -86 : La survie sans récurrence des adénopathies latérales par rapport aux autres localisations ganglionnaires

N+ satellites	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
ADPs II	23	8	67,7%
Autres ADPs	57	21	63,1%

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de ADP II.

Log Rank (Mantel-Cox) P=0,063

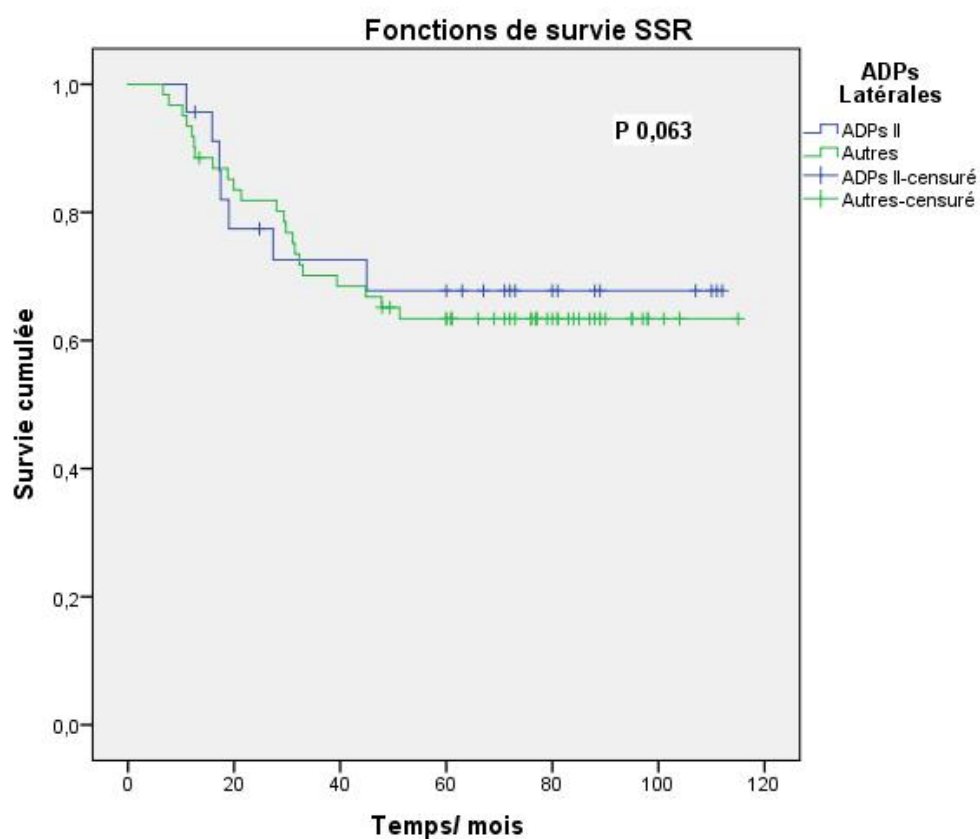


Figure -89: La survie sans récurrence pour les différents niveaux des adénopathies latérales

e. La survie en fonction du T (tumeur) de TNM

Tableau -87: la survie globale en fonction du stade de la tumeur (T)

T	N total	Nombre d'événements	SG à 60 mois [IC95%]	P (Log-Rank)
T3	80	10	86,5% [78,6 % – 94,4 %]	0,009
T4	22	7	58,8% [33,5 % – 84,1 %]	
Global	102	17	81,8% [74,4 % – 89,2 %]	

La majorité des décès dans le groupe T4 survient précocement, durant les trois premières années suivant le diagnostic confirmant que l'extension tumorale initiale (stade T) est un déterminant majeur de la survie à long terme dans notre cohorte.

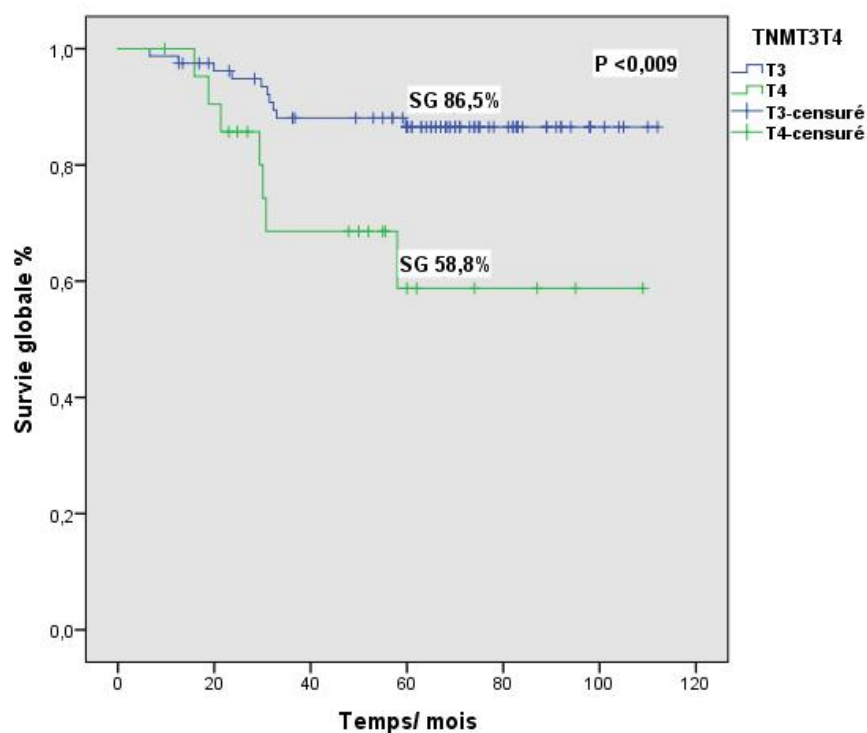


Figure -90: la survie globale en fonction du T de la classification TNM

Les sujets à risque (At-Risk): le nombre de patients vivants et suivis à chaque étape.

Temps(mois)	0 (Initial)	12	24	36	48	60
T3 (n=80)	80	78	71	64	62	55
T4 (n=22)	22	21	17	13	11	5

Tableau-88: La survie sans récidive en fonction du stade de la tumeur (T)

T	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois	P(Log-Rank)
T3	80	19	75,8% [IC95%: 66,4- 85,2]	0,008
T4	22	11	49,0% [IC95%: 27,9- 70,1]	
Global	102	30	70,0% [IC95%: 61,1– 78,9]	

Le stade T4 apparaît comme un facteur de risque majeur de récidive précoce, avec un taux de survie chutant sous les 50 % avant la quatrième année, contrairement au stade T3 qui maintient un pronostic favorable à long terme.

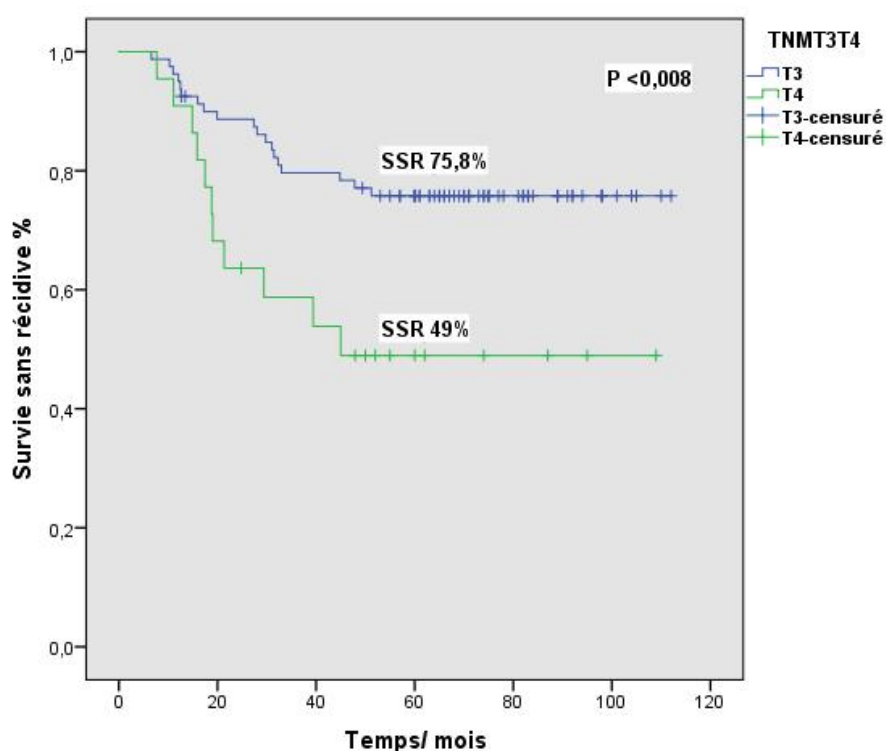


Figure -91: la survie sans récidive en fonction du T de la classification TNM

Les sujets à risque (At-Risk)

Temps (mois)	0	12	24	36	48	60
T3 (n=80)	80	76	71	62	60	53
T4 (n=22)	22	19	14	12	9	5

f. La survie en fonction des stades cliniques

Tableau-89: La survie globale par stade TNM

Stade TNM à IRM1	N total	Nombre d'événements	SG/ 5ans
IIA	16	1	93,8%
IIB	1	0	/
IIC	1	1	/
IIIB	39	5	87,0%
IIIC	45	10	70,8%
Total	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P (,106)

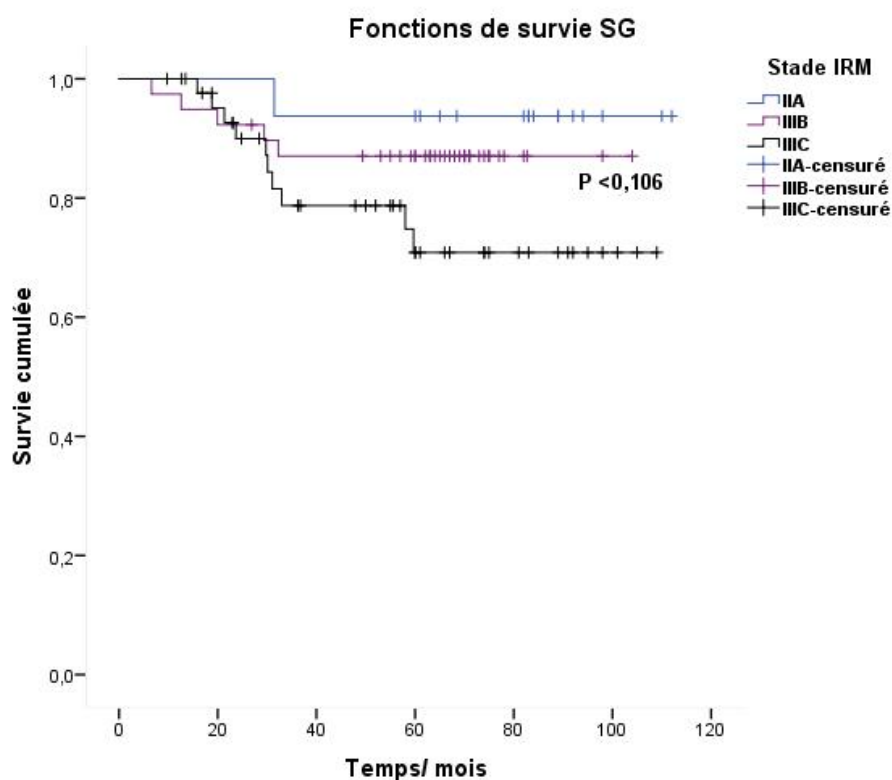


Figure-92 : Comparaison des distributions de survie SG pour les différents niveaux de Stade TNM

Tableau -90 : la survie sans récidives par stade TNM

Stade TNM à IRM1	N total	Nombre d'événements	SSR/ 5ans
IIA	16	2	87,5%
IIB	1	0	/
IIC	1	1	/
IIIB	39	8	79,4%
IIIC	45	19	55,7%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) **P (,021)**

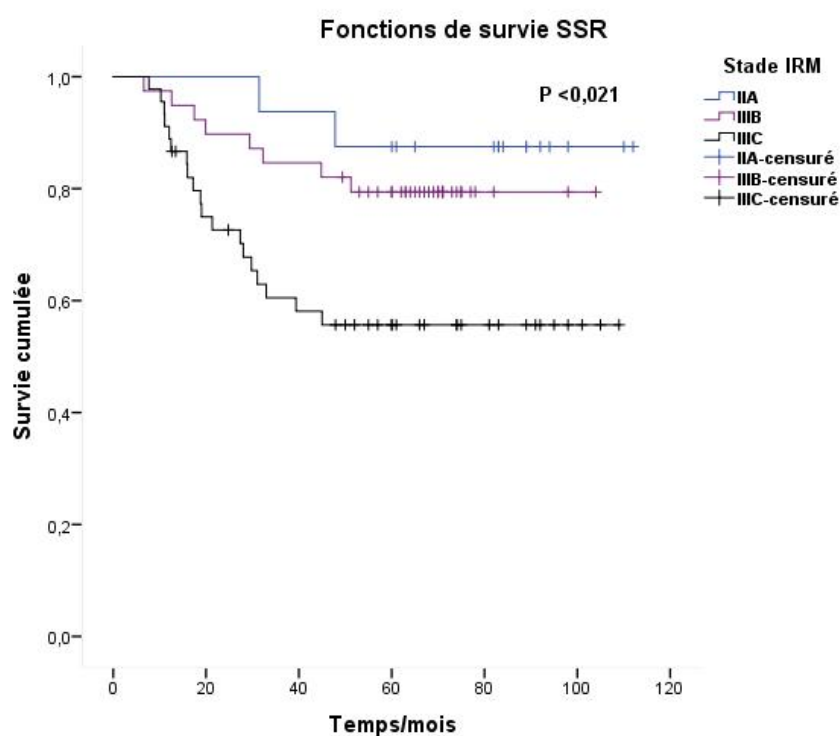


Figure-93 : Comparaison des distributions de survie SSR pour les différents niveaux de Stade TNM

g. La survie par localisation de la tumeur par rapport à la marge anale

Tableau -91: La survie globale par localisation de la tumeur

Tumeur/marge anale	N total	Nombre d'événements	SG à 5ans
Bas rectum	56	10	80,4%
Moyen rectum	46	7	82,8%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) **P,684**

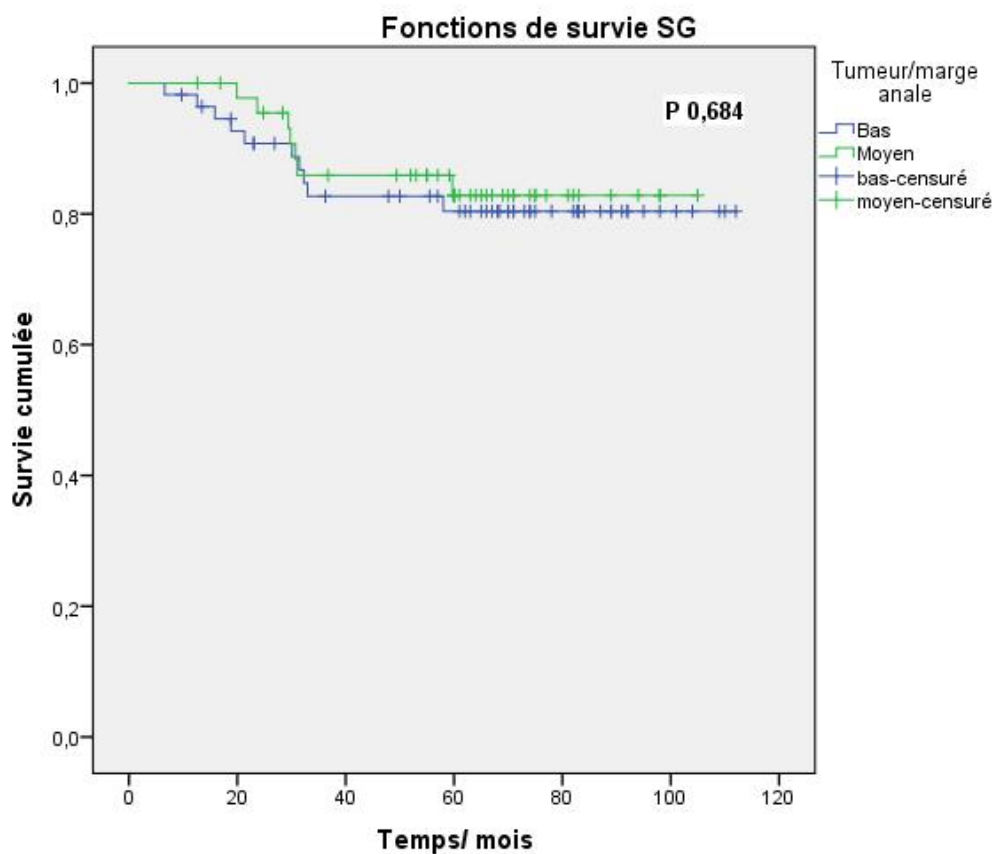


Figure -94: la survie globale en fonction du niveau de la tumeur

Tableau -92: La survie sans récidives en fonction de la localisation de la tumeur

Tumeur/marge anale	N total	Nombre d'événements	SSR à 5ans
Bas rectum	56	19	65,5%
Moyen rectum	46	11	75,3%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) **P,030**

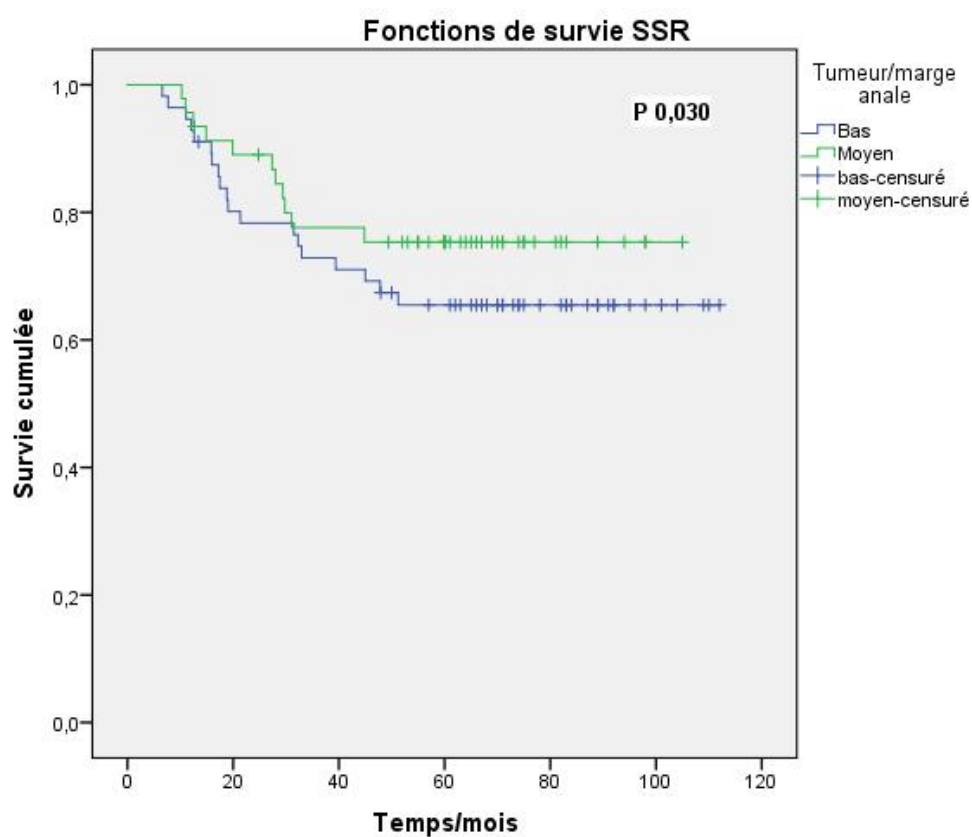


Figure -95: la survie sans récidive en fonction du niveau de la tumeur

h. La survie en fonction de la présence des nodules satellites:

Tableau -93: La survie globale en fonction des nodules satellites

Nodules satellites	N total	Nombre d'événements	SG à 60 mois
Non	85	11	86,0%
Oui	17	6	55,9%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P (,011)

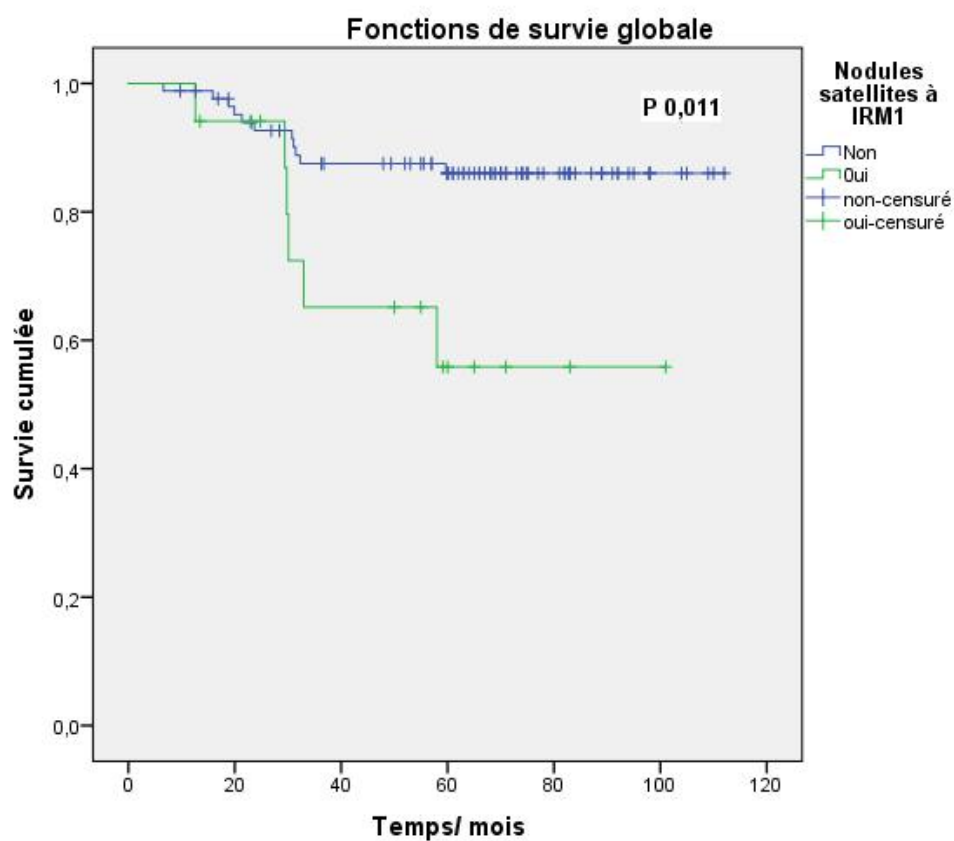


Figure -96 : Comparaison des distributions de survie globale pour les différents niveaux de Nodules satellites.

Tableau -94: La survie sans récidives en fonction des nodules satellites

Nodules satellites	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
Non	85	22	73,8%
Oui	17	8	47,8%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) P (.061)

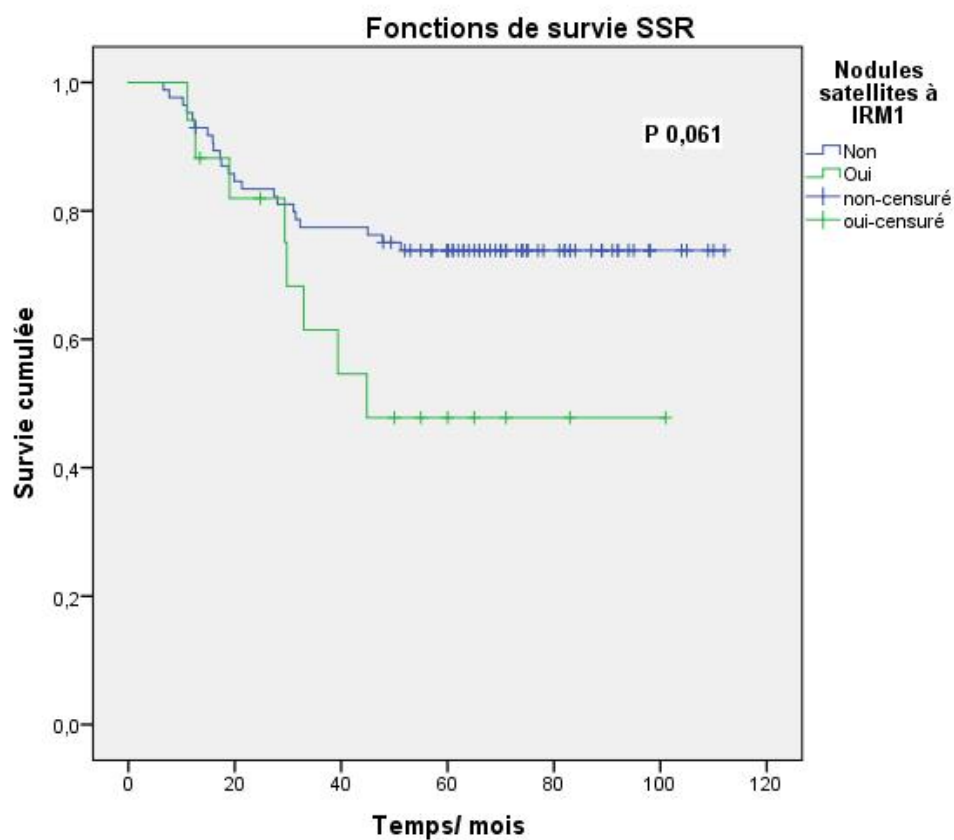


Figure -97 : Comparaison des distributions de survie SSR pour les différents niveaux de Nodules satellites.

i. La survie en fonction du grade de différenciation histologique :

Tableau -95 : La survie globale en fonction du grade histologique

Grade histologique	N total	Nombre d'événements	SG/5ans
G1	60	8	84,9%
G2	34	5	84,4%
G3	3	2	33,3%

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Grade histologique

Log Rank (Mantel-Cox) P (,003)

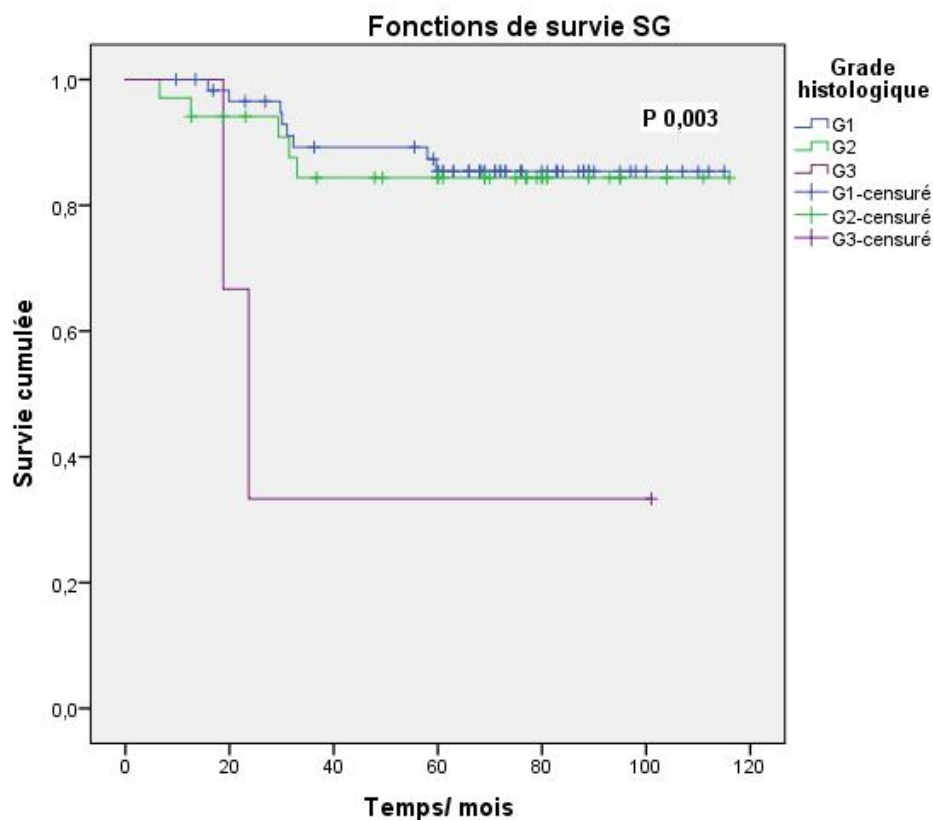


Figure -98 : Comparaison de la survie globale pour le grade histologique

Tableau -96: La survie sans récurrence en fonction du grade histologique

Grade histologique	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
G1	60	17	71,3%
G2	34	8	75,9%
G3	3	2	33,3%

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Grade histologique.

Log Rank (Mantel-Cox) P (,039)

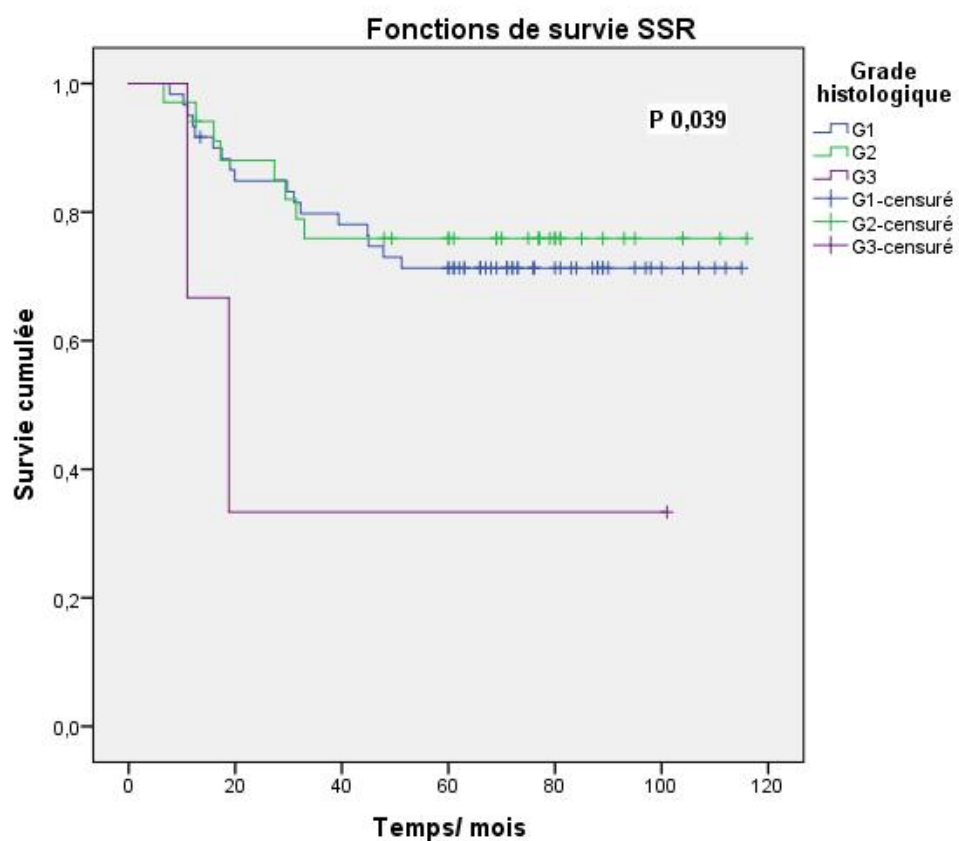


Figure -99 : Comparaison de la survie sans récurrence pour le grade histologique

j. La survie en fonction du type histologique :

Tableau -97 : La survie globale en fonction du type histologique

Type histologique	N total	Nombre d'événements	Survie SG à 60 mois
ADK	97	15	83,0%
Carcinome colloïde	5	2	40,0%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,041)

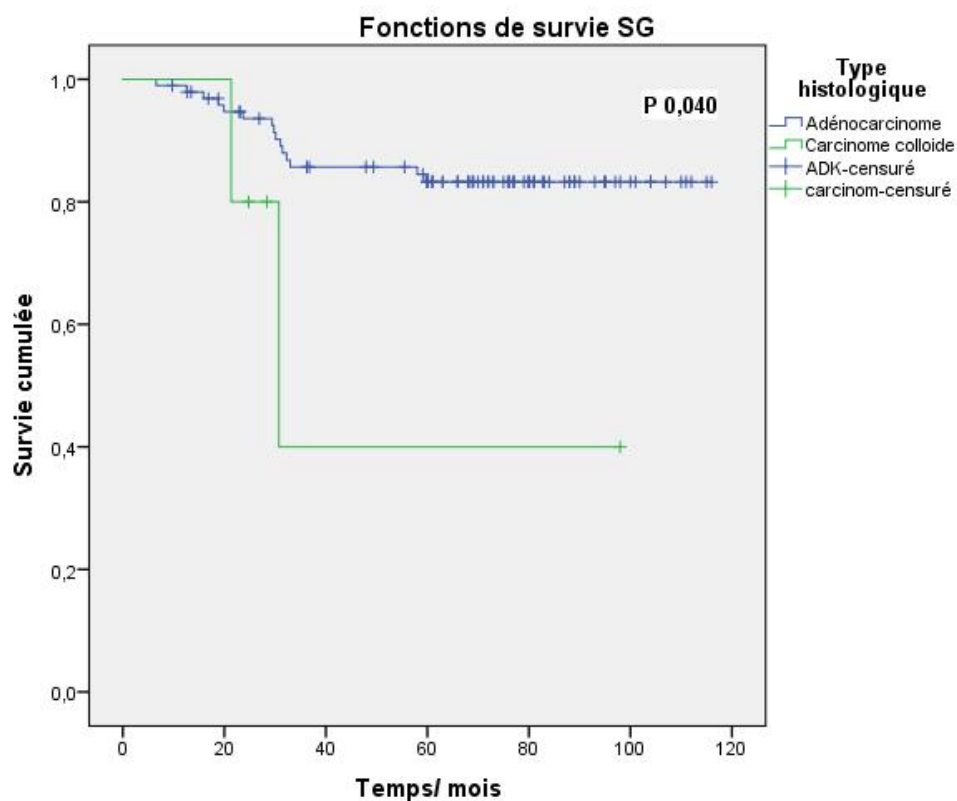


Figure -100 : Comparaison de la survie globale pour le type histologique

Tableau -98 : La survie sans récurrence en fonction du type histologique

Type histologique	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
ADK	97	27	71,7%
Carcinome colloïde	5	3	30,0%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,046)

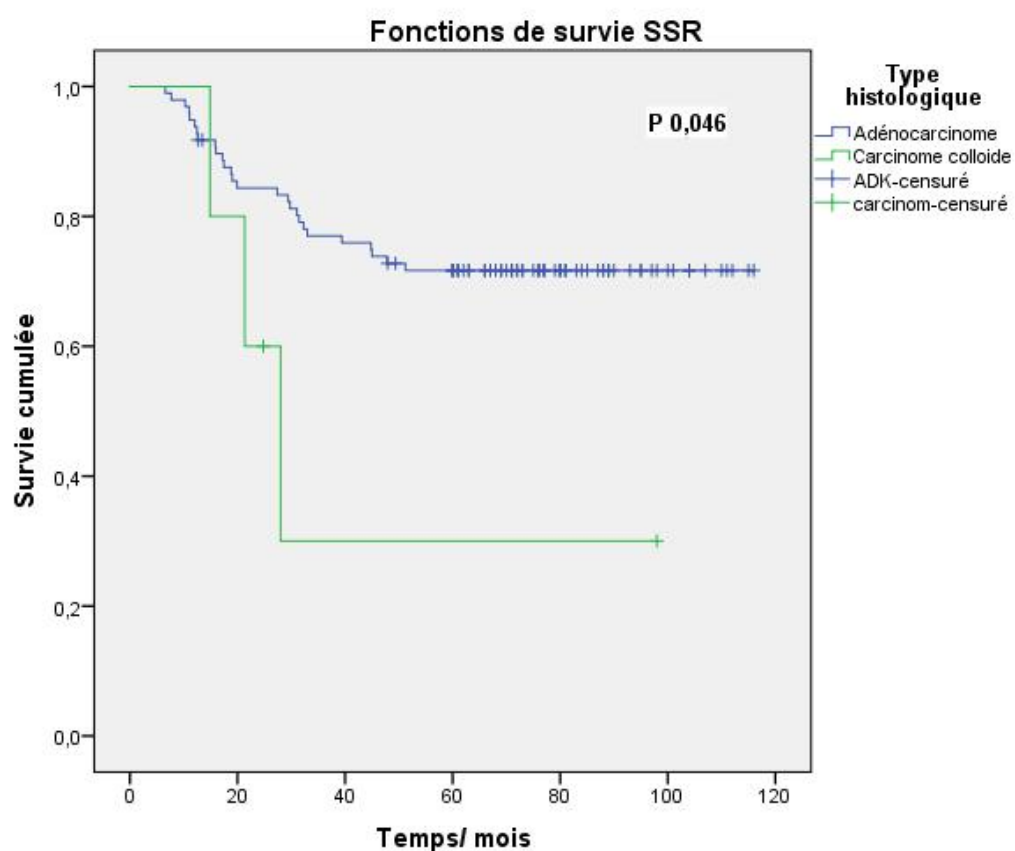


Figure -101 : Comparaison de la survie sans récurrence pour le type histologique

k. La survie en fonction de la valeur des ACE:

Tableau -99: la survie globale en fonction de l'ascension des ACE

ACE	N total	Nombre d'événements	SG à 60 mois
Elevé	37	10	69,4%
Normal	65	7	88,4%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P (,017)

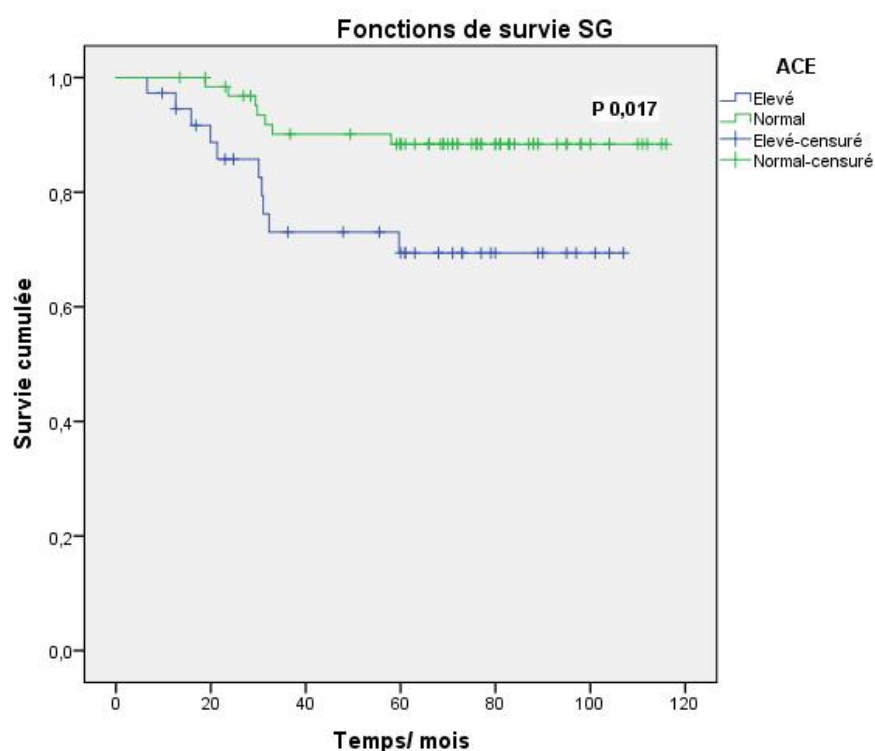


Figure-102 : Comparaison de la survie globale pour l'élévation initiale des ACE

Tableau -100: la survie sans récidive en fonction de l'ascension des ACE

ACE	N total	Nombre d'événements	SSR à 60 mois
Elevé	37	15	70,0%
Normal	65	15	87,1%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox P(,022)

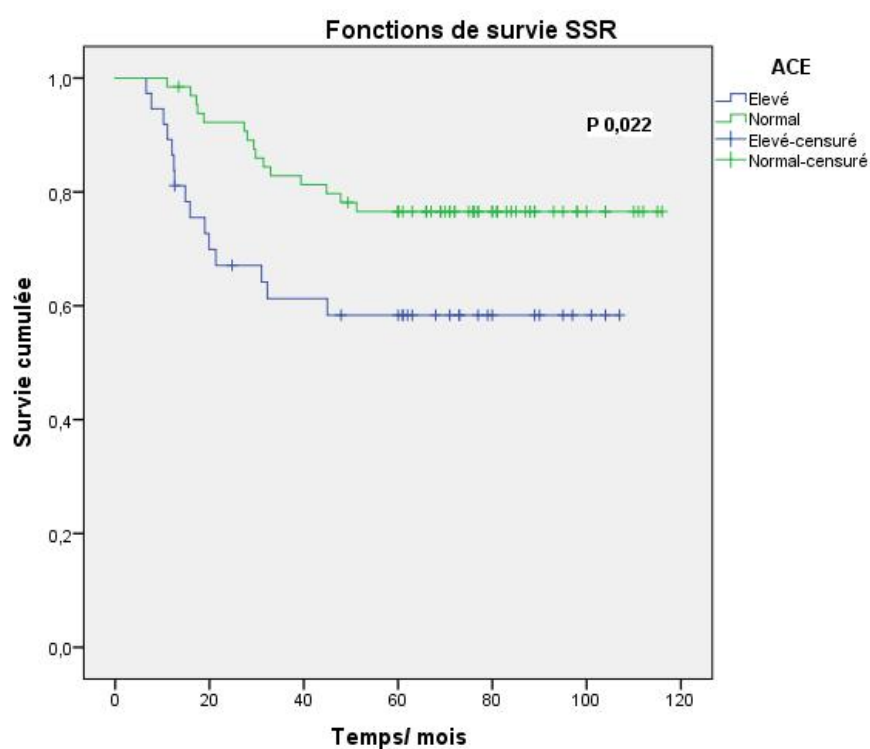


Figure -103: Comparaison de la distributions de la survie SSR pour les différents niveaux d'ACE

3.6.7. La survie en fonction du type de chirurgie :

Tableau -101: La survie globale en fonction du type de chirurgie

Type de chirurgie	N total	Nombre d'événements	Survie SG à 60 mois
Radicale	35	3	90,8%
Conservatrice	55	8	84,2%
Non opérés	12	6	0%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,000)

Pour les non opérés, la SG à 36 mois est à 25, 9%

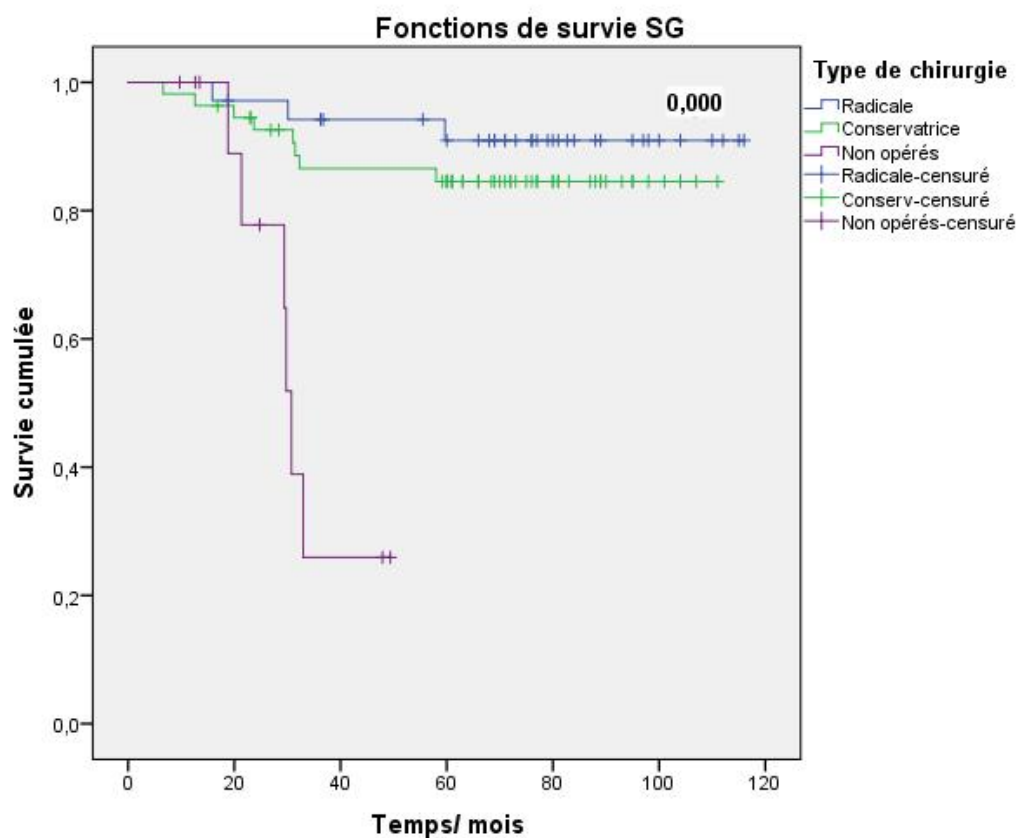


Figure -104: Comparaison de la survie globale pour les différentes chirurgies

Tableau -102: La survie sans récidence en fonction du type de chirurgie

Type de chirurgie	N total	Nombre d'événements	SSR à 5 ans
Radicale	35	8	77,0%
Conservatrice	55	15	72,7%
Non opérés	12	7	0%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,003)

SSR des non opérés à 36 mois 24,4%

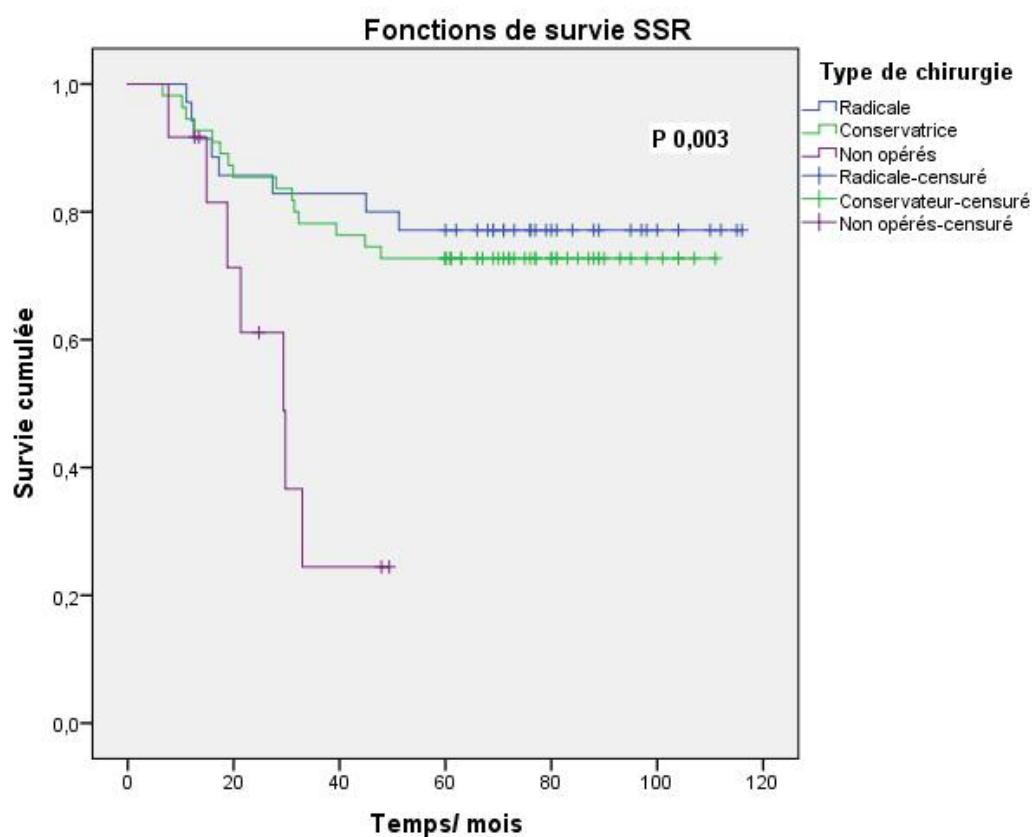


Figure -105: Comparaison de la survie sans récidence pour les différentes chirurgies

3.6.8. La survie en fonction de la réponse radiologique à l'IRM d'évaluation

Tableau -103: La survie globale en fonction de la réponse radiologique

Downstaging radiologique	N total	Nombre d'événements	SG à 5 ans
Stabilité	34	7	77,8%
Régression	66	10	83,4%

Log Rank (Mantel-Cox) P (.804)

La SG pour les 2 malades en progression radiologique ne dépassait pas **13,4 mois**

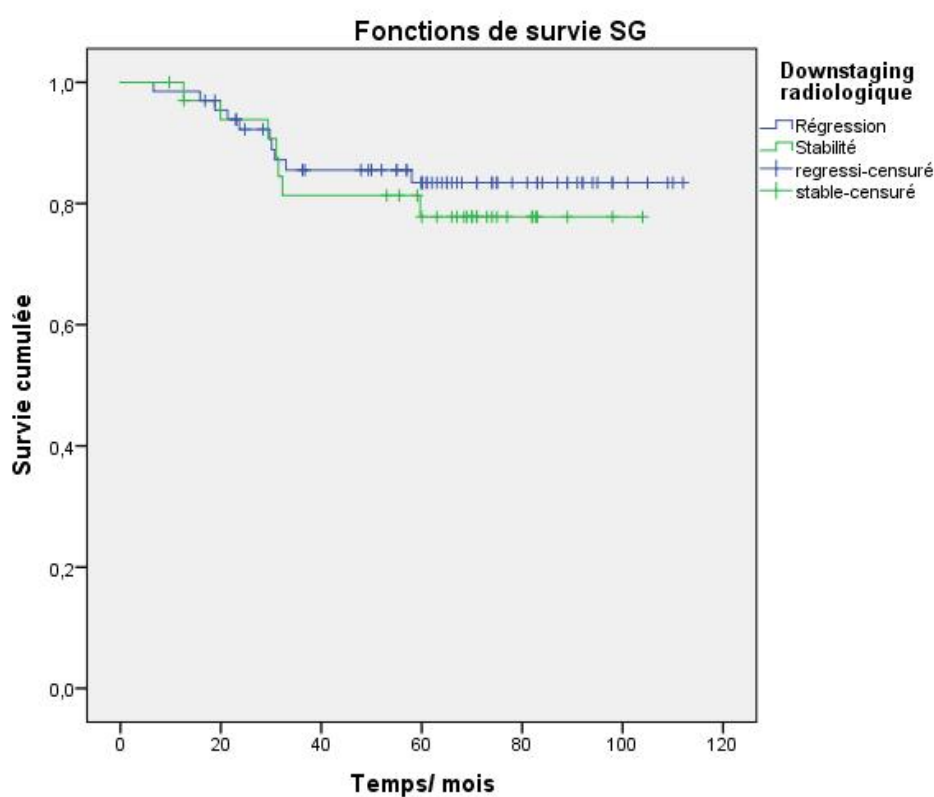


Figure-106 : Comparaison de la survie globale pour les différents niveaux de la réponse radiologique

Tableau -104: La survie sans récidive en fonction de la réponse radiologique

Downstaging radiologique	N total	Nombre d'événement	SSR à 5 ans
Progression	2	1	0%
Régression	69	17	74,1%
Stabilité	38	12	63,8%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox P (,176)

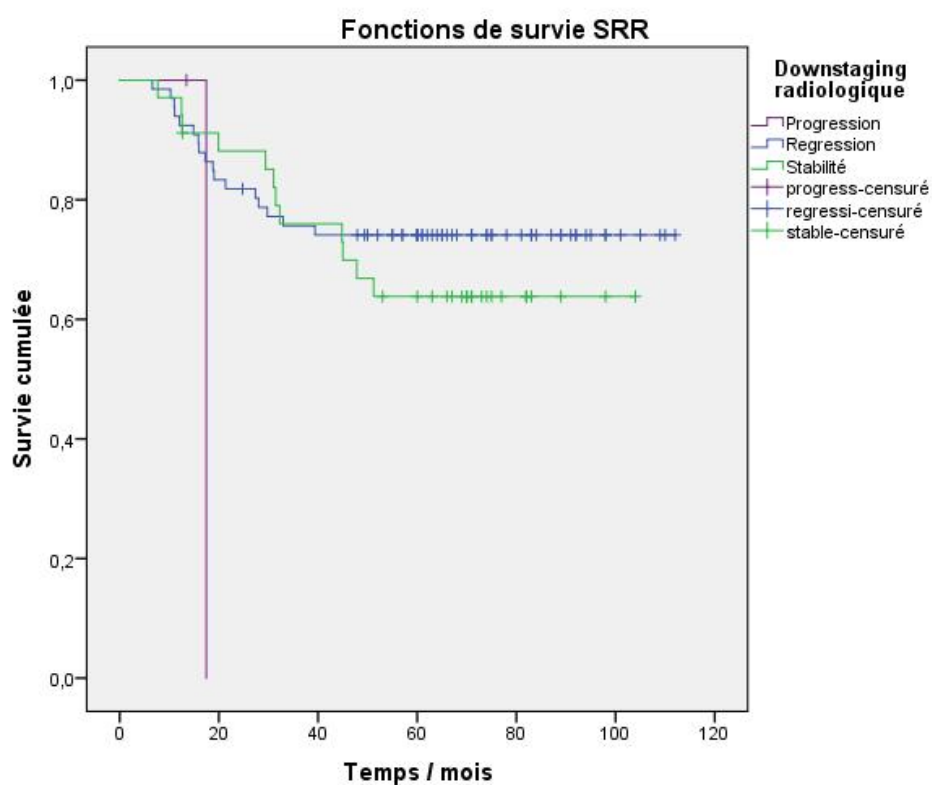


Figure-107 : Comparaison de la survie sans récidive pour les différents niveaux du Downstaging radiologique

3.6.9. La survie en fonction de la réponse pathologique:

Tableau -105: La survie globale en fonction de la réponse pathologique

Réponse pathologique	N total	Nombre d'événements	Survie SG à 5 ans
Non opérées	11	5	0%
Progression	3	0	0%
pCR	24	3	87,3%
Régression	59	8	88,5%
Stabilité	5	1	80,0%
Global	102	17	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,007)

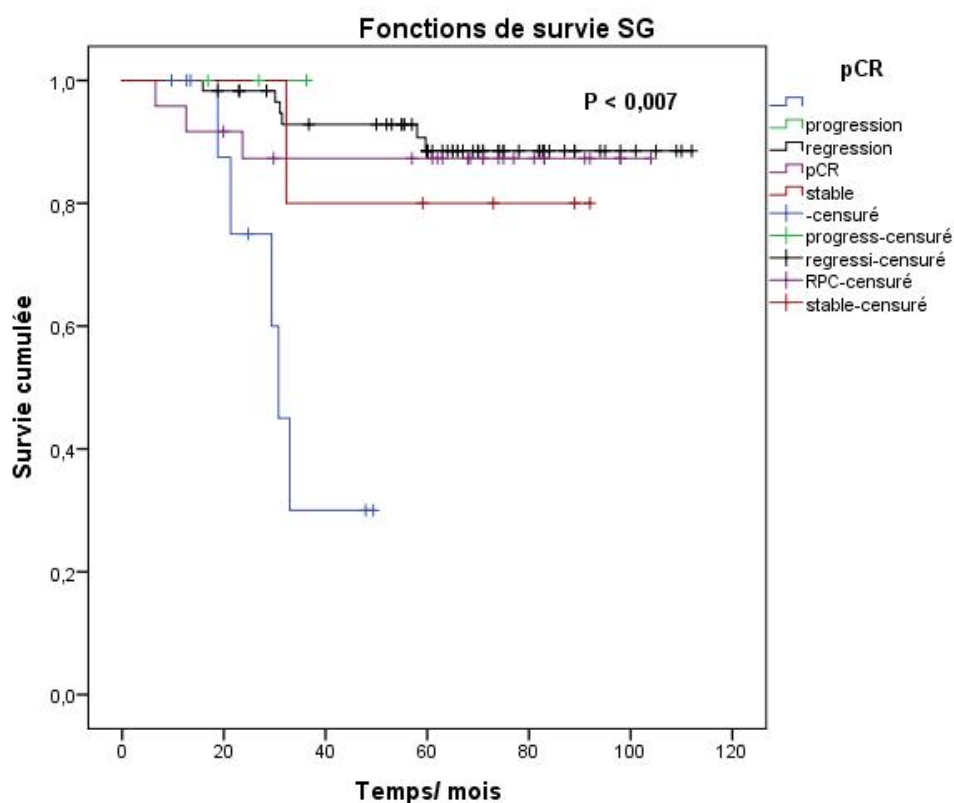


Figure -108: Estimation de la survie globale pour les différents niveaux de la réponse pathologique

Tableau -106 : La survie sans récidence en fonction de la réponse pathologique

Downstaging pathologique	N total	Nombre d'événements	SSR à 5 ans
Non opérés	11	6	0%
Progression	3	3	0%
pCR	24	4	82,9%
Régression	59	15	77,9%
Stabilité	5	2	60,0%
Global	102	30	70,0%

Log Rank (Mantel-Cox) ; P(,003)

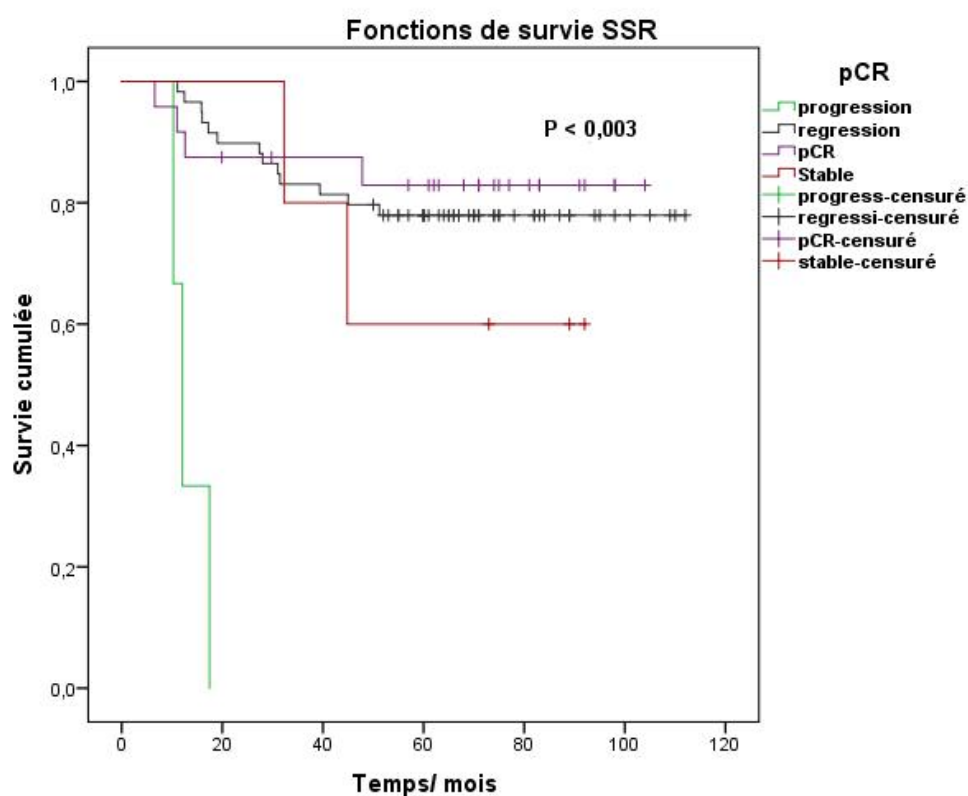


Figure -109 : Comparaison de la SSR pour la réponse pathologique

Tableau -107: La survie globale des pCR en fonction de la dose de radiothérapie néoadjuvante:

Dose RT	pCR	N total	Nombre d'événements	SG/5ans
50,4 Gy	pCR	8	1	87,5%
54 Gy	pCR	16	2	86,7%
Global	Global	24	3	86,7%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,989)

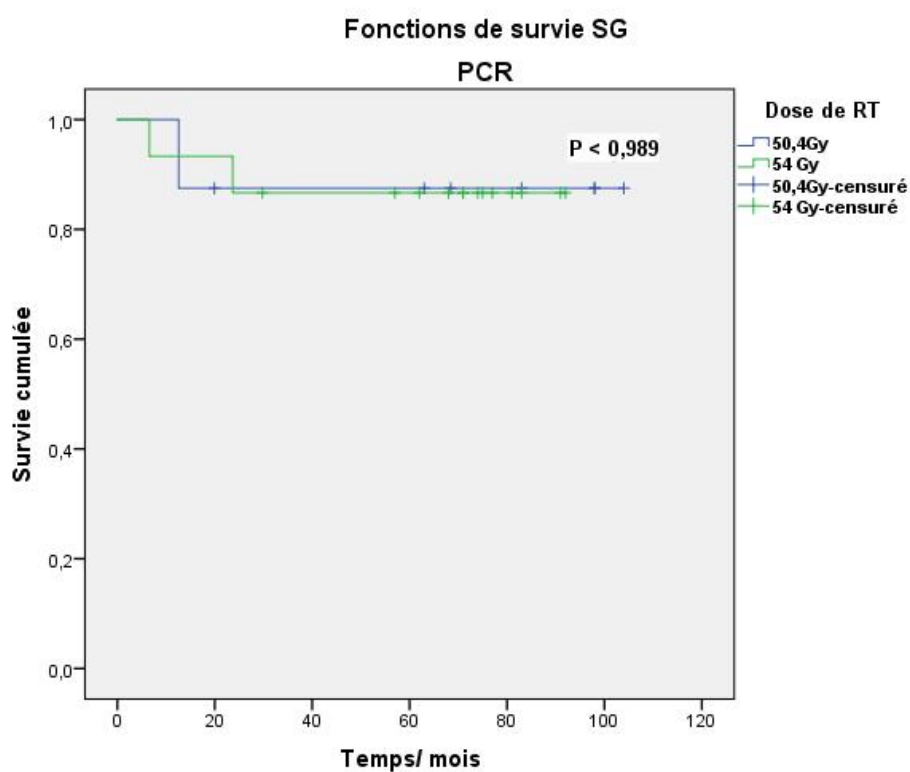


Figure-110 : Comparaison de la SG des pCR en fonction de la dose de radiothérapie reçue en néoadjuvant

Tableau -108 : La survie sans récidive des pCR par dose de radiothérapie

Dose de RT	pCR	N total	Nombre d'événements	SSR/ 5ans
50,4 Gy	pCR	8	2	72,9%
54 Gy	pCR	16	2	86,7%
Global		24	4	82,1%

Log Rank (Mantel-Cox) P(,549)

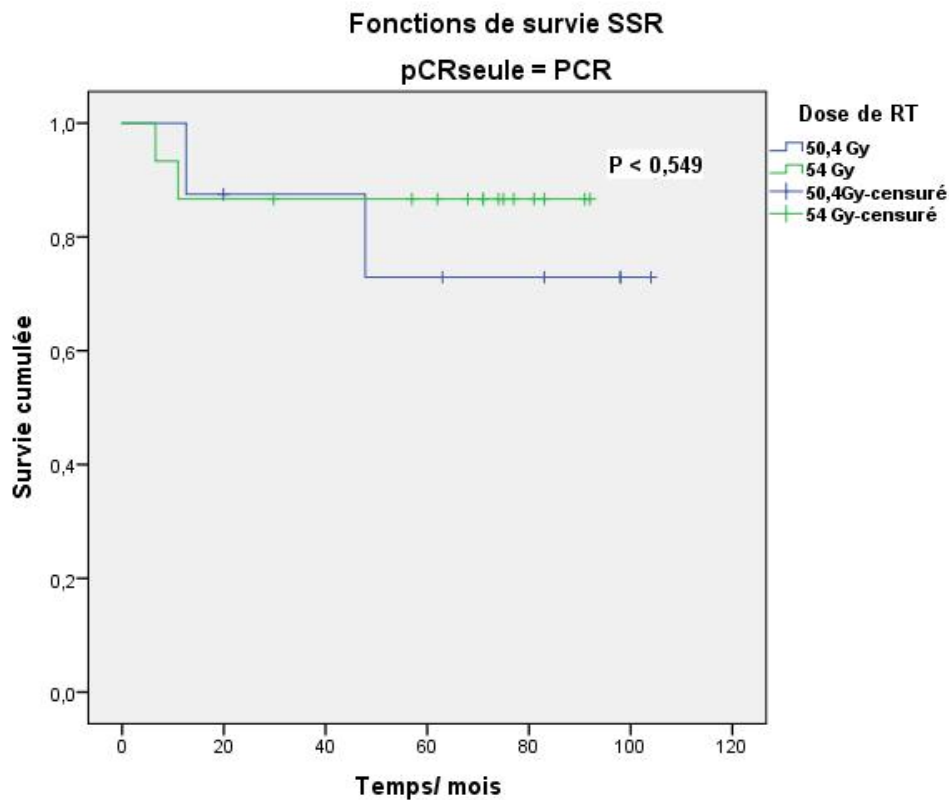


Figure-111 : Comparaison de la SSR des pCR en fonction de la dose de radiothérapie reçue en néoadjuvant

3.6.10. La survie en fonction des facteurs histo-pronostiques :

Tableau -109 : La survie globale en fonction des facteurs histo-pronostiques

Facteurs histo-pronostiques	N total	Nombre d'événements	SG/ 5ans
Non	66	7	89,2%
Oui	25	5	74,1%

Log Rank (Mantel-Cox) **P (,000)**

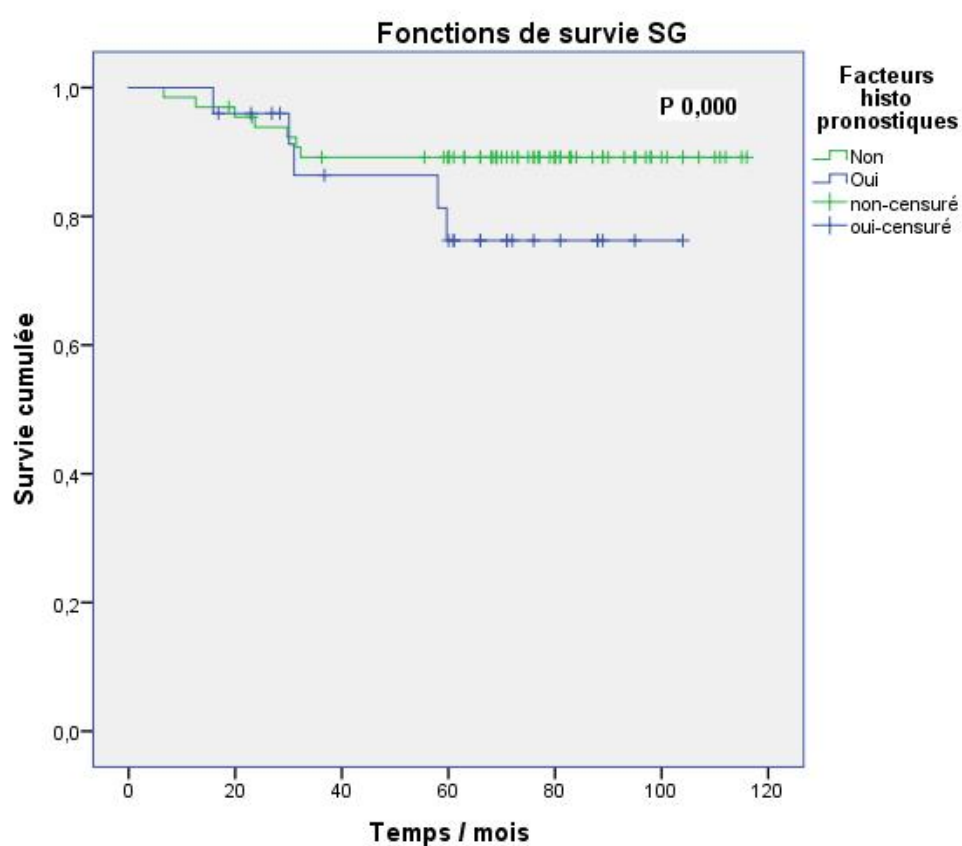


Figure -112: Distributions de survie globale pour les différents niveaux de Facteurs histo-pronostiques

Tableau -110 : La survie sans récidence en fonction des facteurs histo-pronostiques

Facteurs histo-pronostiques	N total	Nombre d'événements	SSR/ 5ans
Non	66	14	78,8%
Oui	25	10	60,0%

Log Rank (Mantel-Cox) P (,002)

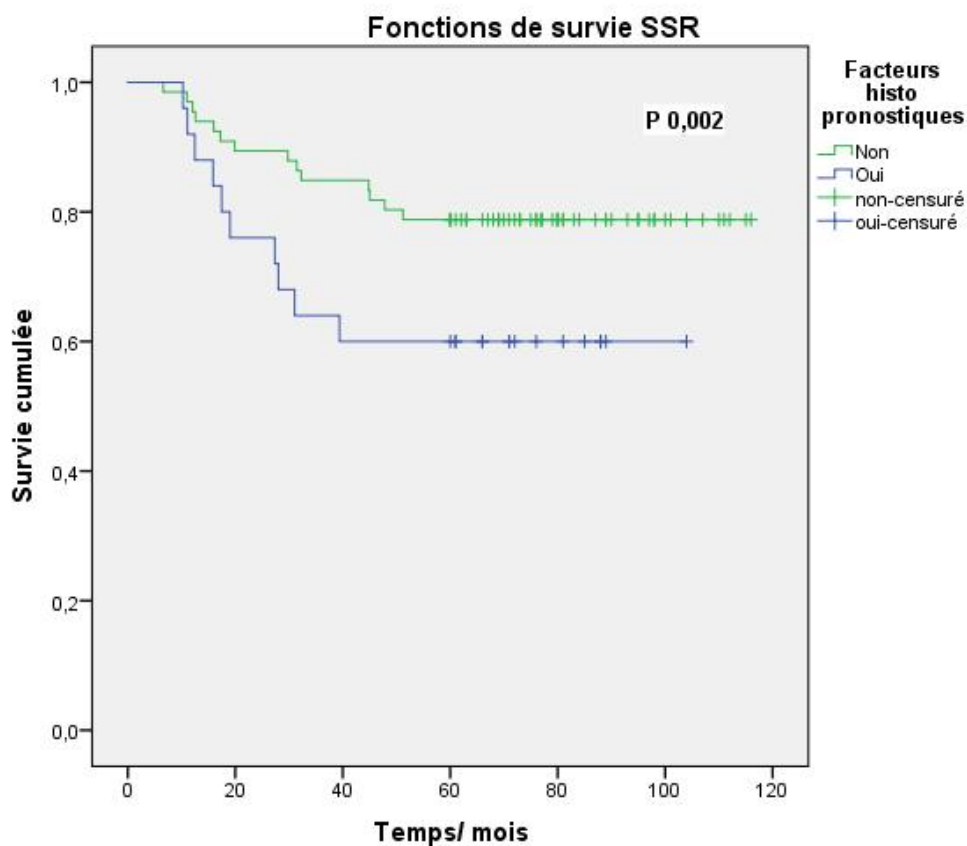


Figure -113 : Distributions de survie sans récidence pour les différents niveaux de Facteurs histo- pronostiques

3.6.11. La survie des malades ayant fait une récurrence locale ou métastatique :

Tableau -111 : La survie globale des récidives

traitement	N total	Nombre d'événements	SG/24mois	SG/36mois	SG/60mois
M0	84	12	92,7%	85,3%	85,3%
M+et/ou R+	18	5	92,3%	73,8%	39,4%
Global	102	17	92,9%	84,1%	81,8%

Log Rank (Mantel-Cox) **P (,036)**

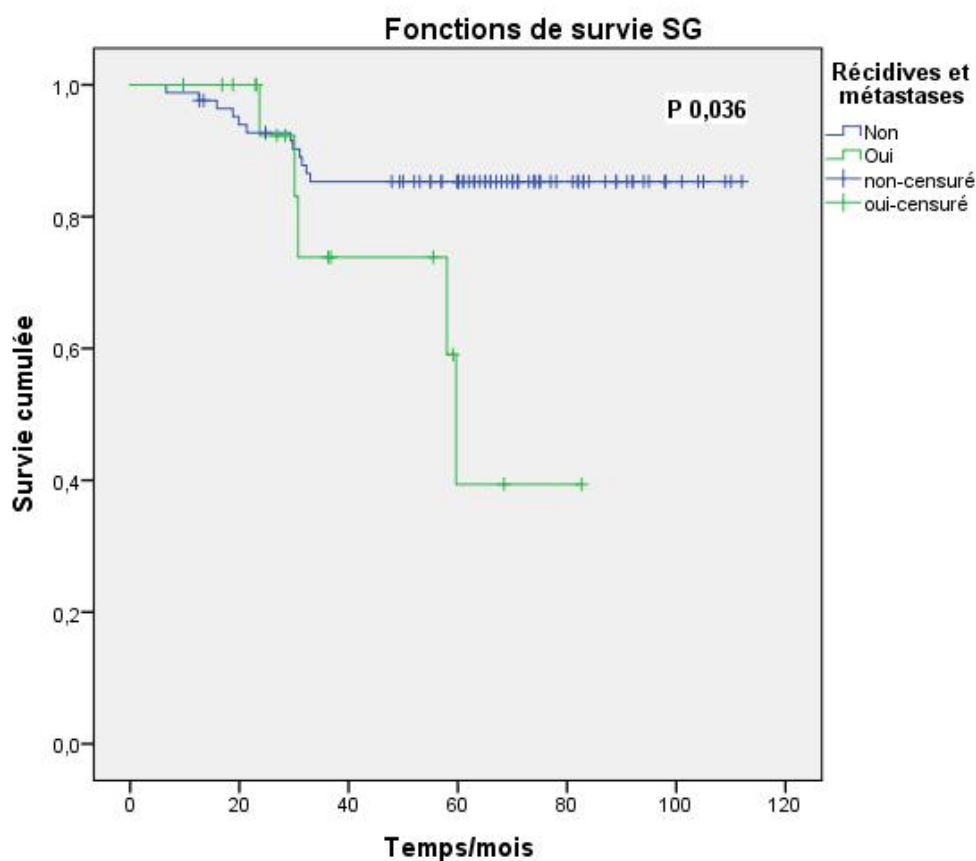


Figure -114 : Distribution de la survie globale des métastases.

3.7. Analyse multivariée :

Tableau -112 : Résultats de l'analyse multivariée de la SG (modèle de Cox)

Variable	P en analyse univariée	HR	IC 95%	p
Schémas thérapeutique (Standard 50,4Gy)	0,020	0,47	1,26 – 5,69	0,062
Nodules satellites	0,011	1,13	0,02 – 0,79	0,027*
ACE élevé	0,017	7,26	1,79 – 34,64	0,014*
Grade histologique (G1)	0,003	0,10	0,017 – 0,60	0,012*
Chirurgie radicale	0,000	0,002	0,000 – 0,164	0,004*
Chirurgie conservatrice	0,000	0,012	0,000 – 0,445	0,016*
CRM+	0,040	2,290	0,020– 2,640	0,089
La taille tumorale (H)	0,005	1,034	1,001 – 1,067	0,040*
Réponse pathologique (pCR)	0,007	0,154	0,000- 0,363	0,028*

★ significatif à $p < 0,05$; $HR < 1$ = effet protecteur ; $HR > 1$ = facteur de risque

Tableau -113 : Résultats de l'analyse multivariée de la SSR (modèle de Cox)

Variable	P en analyse univariée	HR (Exp(B))	IC95%	p
Schémas thérapeutique	0,000	0,000	0,97 – 90,93	0,053
Facteurs histo pronostics	0,002	2,028	0,001 – 0,803	0,037*
pCR	0,003	0,154	0,031 – 0,761	0,022*
La chirurgie radicale	0,000	0,002	0,007 – 0,774	0,041*
La chirurgie Conservatrice	0,000	0,130	0,010 – 1,665	0,068
CRM+	0,002	9,210	0,180- 4,726	0,922
ADPS+	0,017	4,159	1,065- 0,273	0,928
ACE élevé	0,022	1,461	0,601- 3,555	0,403
Le type histologique	0,046	2,625	0,320- 21,542	0,369
Le grade histologique(G1)	0,039	0,223	0,034- 1,463	0,010*
La taille tumorale (H)	0,001	1,034	1,001 – 1,067	0,043*
Tumeur < ou > 5cm de la MA	0,007	3,35	0,557- 20,24	0,186
La réponse pathologique	0,000	0,187	0,031- 0,761	0,047*

★ significatif à $p < 0,05$; $HR < 1$ = effet protecteur ; $HR > 1$ = facteur de risque

4. Discussion

À notre connaissance, notre travail constitue la première étude ayant introduit le Traitement Néoadjuvant Total (TNT) dans la prise en charge du cancer du rectum localement avancé en Algérie. Bien que la mise en œuvre de cette stratégie au sein de notre structure ait débuté dès 2015, l'adoption plus large du TNT à l'échelle nationale ne s'est généralisée qu'après la publication des résultats probants des grandes études de phase III entre 2020 et 2023.

L'ambition de cette étude reposait sur un double paradigme : optimiser le contrôle local et systémique des tumeurs à haut risque de récurrence par une intensification stratégique associant chimiothérapie d'induction et surimpression de dose de radiothérapie, tout en redéfinissant les frontières de la Total Neoadjuvant Therapy (TNT). En démontrant l'absence de bénéfice supplémentaire de la TNT pour les tumeurs de bon pronostic. Cette approche duale ouvre ainsi la voie à une personnalisation fine du traitement, garantissant à chaque patient la stratégie la plus efficace tout en limitant les toxicités inutiles.

4.1. Les caractéristiques épidémiologiques de la population

■ L'analyse de l'âge:

Notre série révèle un âge médian de 51 ans, avec une forte représentativité des sujets jeunes, 49 % des patients ont moins de 50 ans et 33 % moins de 45 ans. Ces chiffres, influencés par notre critère de sélection limitant l'inclusion à 65 ans, témoignent d'une population plus jeune que celle rapportée par les registres algériens de l'INSP, où l'âge médian se situe généralement autour de 60 ans ^[10,11]. Néanmoins, ces registres soulignent déjà une proportion notable de diagnostics précoces, atteignant environ 10 % chez les moins de 45 ans dans certaines wilayas.

Cette tendance s'inscrit dans un contexte mondial marqué par une hausse préoccupante du cancer colorectal chez les moins de 50 ans, dont l'incidence a presque doublé en 25 ans. Si la mortalité recule chez les seniors de plus de 50 ans grâce au dépistage, elle stagne chez les plus jeunes, et les projections pour 2030 suggèrent que 23 % des cancers du rectum toucheront des adultes de moins de 50 ans ^[167]. Comparativement aux grandes séries historiques de traitement néoadjuvant total (TNT), qui affichent souvent un âge moyen de 60 à 65 ans^[80] la jeunesse relative de nos patients représente un atout clinique majeur.

Elle permet d'envisager une meilleure tolérance aux protocoles intensifs de type mFOLFIRINOX et renforce la pertinence des stratégies de préservation d'organe et de maintien de la qualité de vie.

■ **L'analyse du genre:**

Notre étude révèle une prédominance masculine avec un sexe-ratio de 1,6, ce qui concorde globalement avec les données épidémiologiques classiques rapportant une incidence plus élevée chez les hommes pour le cancer du rectum [165]. Cependant, une particularité notable émerge concernant les patients jeunes : dans notre série, le cancer rectal touche davantage de femmes de moins de 50 ans que d'hommes (61,5 % contre 41,3 %). $P < 0,047$. Cette observation s'inscrit dans une tendance nationale où l'incidence brute du cancer colorectal est en pleine progression chez la femme, ayant presque triplé entre 2013-2017 selon les données du registre de l'Est algérien [10].

■ **Niveau socio-économique et provenance des patients:**

Une proportion élevée de patients de niveau moyen à bas (95%) et de provenance hors wilaya de Constantine (62,7%) peut influencer l'accès aux soins, l'adhérence aux cycles prolongés de chimiothérapie et le suivi strict requis pour une stratégie watch-and-wait (surveillance par IRM / endoscopie). En pratique la capacité de surveillance est un facteur clé pour appliquer en toute sécurité une stratégie de préservation [119].

■ **Analyse des facteurs de risque et antécédents:**

L'examen des antécédents médicaux de notre cohorte révèle que les pathologies inflammatoires et précancéreuses, bien que classiquement liées au risque de cancer colorectal (CCR), sont minoritaires. Seuls 2 % des patients présentaient des antécédents de MICI (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn) avec une évolution de plus de 20 ans, et une proportion identique (2 %) portait un diagnostic d'adénomes recto-coliques préalable. Ces chiffres, inférieurs aux données de la littérature [14, 168] pourraient suggérer une sous-estimation diagnostique en amont ou un profil de recrutement spécifique. À l'inverse, 25,5 % des malades rapportaient des antécédents de maladies anales bénignes ; bien que peu documentées comme facteurs de risque indépendants, elles pourraient refléter une irritation locale chronique ou un retard de diagnostic par confusion de symptômes.

■ Profil hygiéno-diététique et anthropométrique:

Les facteurs liés au mode de vie occupent une place prépondérante dans notre série. Une alimentation déséquilibrée a été identifiée chez 25,5 % des patients, un résultat cohérent avec les stratégies de prévention primaire soulignant l'impact des graisses et des viandes transformées [14, 168].

Le tabagisme concerne 38,2 % de l'effectif ; cette prévalence élevée, corrélée à une relation dose-effet (paquet-année), ressort comme un facteur significatif, conforme aux données de la *World Cancer Research Fund* (WCRF), qui estime que le tabagisme augmente de 20 à 30 % le risque de cancer rectal, en lien avec les composés nitrosés et les hydrocarbures aromatiques et justifie le renforcement des campagnes de sensibilisation [168].

■ Sur le plan anthropométrique, l'obésité et le surpoids:

IMC ≥ 25 touche 51 % de notre population, ce qui concorde avec le sur risque de 15 à 33 % décrit dans la littérature pour ces profils [14, 168]. Nous observons une forte corrélation entre l'IMC élevé et le genre, les deux tiers étant des femmes ($p < 0,002$). De même, la sédentarité, notée chez 29,4 % des patients est étroitement liée à un IMC élevé (63,3 % des cas) et concerne quasi exclusivement les femmes (96,7 %), soulignant un profil de risque métabolique très spécifique au genre féminin dans notre étude. L'alimentation occidentalisée et le surpoids souligne la transition épidémiologique dans notre pays.

■ Prédisposition familiale et perspective oncogénétique

La charge héréditaire semble particulièrement élevée dans notre série, avec 34,3 % d'antécédents familiaux de cancer, dont 18,6 % chez des parents au premier degré. Bien que l'âge au diagnostic ne soit pas statistiquement corrélé aux antécédents familiaux ($p < 0,329$), ce taux dépasse le risque relatif standard (RR $\approx 1,8$) rapporté dans les méta-analyses mondiales.

La diversité des cancers rapportés au sein des familles incluant le cancer colorectal (14,7 %), l'estomac (5,9 %), le sein (5,9 %) et l'endomètre (5,9 %) évoque fortement le spectre de syndromes héréditaires, tels que le syndrome de Lynch [12, 13, 168]. Cette observation rend indispensable une consultation d'oncogénétique et la recherche systématique du statut MSI/MMR pour identifier les syndromes de prédisposition, d'autant que près d'un cinquième de notre cohorte présente une atteinte familiale directe.

Plusieurs observations pertinentes ressortent de cette discussion :

Le paradoxe du genre et l'obésité métabolique: l'un des résultats les plus singuliers de notre étude réside dans le profil des patients jeunes. Alors que le cancer du rectum est classiquement masculin, nous observons une inversion du sexe-ratio chez les moins de 50 ans, où les femmes prédominent (61,5 % vs 41,3 %, $p < 0,047$). Ce phénomène semble intrinsèquement lié à une transition épidémiologique spécifique : 96,7 % des patients sédentaires et la majorité des patients obèses ($IMC \geq 25$) sont des femmes ($p < 0,002$). L'obésité métabolique émerge ici comme un moteur du cancer précoce chez la femme algérienne, s'alignant sur les tendances mondiales de hausse du Early-Onset Colorectal Cancer (EOCRC) [167].

L'urgence de l'oncogénétique et le spectre de Lynch: avec une médiane d'âge de 51 ans et 18,6 % d'antécédents au premier degré, notre population présente une charge héréditaire anormalement élevée (RR supérieur au standard de 1,8). La présence de cancers sentinelles (endomètre, estomac) au sein des familles évoque fortement un syndrome de Lynch. Cette observation rend impérative la généralisation du criblage MSI/MMR, non seulement pour le choix thérapeutique (immunothérapie), mais aussi pour le dépistage familial.

4.2. Caractéristiques cliniques :

- **La durée médiane d'évolution avant diagnostic:** est de 7 mois (moyenne 9,6mois) ce qui traduit un

retard diagnostique fréquent, comparable aux séries du Maghreb et d'Afrique du Nord (8–12 mois en moyenne) [8]. Dans les cohortes européennes (essai RAPIDO, PRODIGE 23), le délai médian est plus court (3–6 mois), en lien avec une meilleure accessibilité au dépistage [119,139]. Les 25,5 % de maladies anales bénignes suggèrent que beaucoup de patients ont probablement traîné des symptômes (rectorragies) en pensant avoir des hémorroïdes, retardant le diagnostic du cancer rectal, un diagnostic différentiel à éliminer au premier rang des quels figurent les pathologies hémorroïdaires [169]. L'importance du retard diagnostique suggère la nécessité de renforcer le dépistage symptomatique et familial pour réduire le stade au diagnostic.

- **Le score de performance OMS:** un score de performance ≤ 2 des patients traduit un état général, favorable à une approche TNT.
- **Les symptômes dominants:** les rectorragies de faible à moyenne abondance (95 %) étaient dominantes, suivies des troubles du transit (diarrhée 44 %, constipation 40 %) et des douleurs (45 %), notamment abdominales et pelviennes. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Denost et al. (2021), où les rectorragies représentent 80–90 % des motifs de consultation ^[170].
- **La localisation tumorale :** montre une prédominance du bas rectum (61,8 %), confirmant le profil habituel des cancers pris en charge par TNT, puisque cette stratégie est prioritairement indiquée pour les tumeurs localement avancées du moyen et bas rectum (T3–T4 ou N+) ^[119,139].
- **Sur le plan morphologique:** la prédominance antérieure et circonférentielle (52 % et 21,6 %) est cohérente avec les formes infiltrantes souvent observées dans les tumeurs basses, susceptibles d’envahir les sphincters et justifiant une approche multimodale ^[24].
- **Le taux d’ACE :** élevé (36,3 %) rejoint les données de la littérature (30–40 %), indiquant une valeur pronostique défavorable lorsqu’il dépasse 5 ng/mL ^[31].
- **L’anémie:** (53,9 %), souvent modérée (G1–G2), est un reflet de la chronicité du saignement tumoral et du retard diagnostique. Elle constitue un facteur de risque indépendant de moins bonne tolérance au traitement et de réponse réduite à la radiochimiothérapie ^[171] d’où la nécessité de toujours corriger l’anémie avant d’entamer le traitement.

Ainsi, la population étudiée dans cette série présente un profil comparable aux cohortes internationales, mais avec des spécificités locales : fréquence élevée du tabac, surpoids, retard diagnostique et anémie. Ce n'est pas seulement la biologie de la tumeur qui est agressive, c'est également l'environnement qui rend la maladie complexe. Notre série justifie donc pleinement l'intensification thérapeutique pour compenser ce retard initial et maximiser les chances de survie d'une population encore jeune.

4.3. Caractéristiques radiologiques

Les données radiologiques de cette étude mettent en évidence:

- **Morphologie des tumeurs:** une atteinte pariétale antérieure prédominante (51,9 %) et circonférentielle dans 19,6 % des cas concordante avec l'examen clinique. Ce profil est caractéristique des tumeurs localement avancées (LARC), souvent situées dans le bas rectum (54,9 %) et associées à une forte probabilité d'atteinte sphinctérienne (40,2 %). Ces localisations anatomiques, connues pour compromettre la marge de résection circonférentielle (CRM), expliquent le taux élevé de CRM infiltrée (49 %), un facteur pronostique défavorable confirmé par les essais RAPIDO et CAO/ARO/AIO-12, où une CRM menacée ou envahie était un critère majeur d'inclusion dans le protocole TNT ^[114,119].
- **La taille tumorale moyenne:** la hauteur moyenne 68,3 mm (extrêmes 30 à 200 mm) traduit un volume tumoral significatif, proche des valeurs rapportées dans les cohortes des tumeurs T3–T4 dites: les grosses tumeurs (60–70 mm en moyenne) ^[28].
- **L'envahissement du mésorectum :** (100 %), toutes les tumeurs sont des T3, T4.
- **L'atteinte des ganglions mésorectaux** (94 %) avec une proportion élevée de stade N+ (82,4 %) et 42% de N2 souligne le caractère localement évolué de ces tumeurs, comparables aux populations de l'essai RAPIDO (N+: 87 %) et OPRA (N+: 75 %) ^[113,119].
- **L'atteinte ganglionnaire latérale (27,4 %) et présacrée (15,5 %)** est moins fréquente, mais elle constitue un facteur reconnu de résistance locale à la radiochimiothérapie, souvent corrélée à un risque de rechute loco-régionale respectivement de 27% et 22%. L'étude de *Ogura A et al.2019* ^[172] avait conclu que la radiochimiothérapie seule ne suffit pas toujours à stériliser les ganglions latéraux suspects. Elle définit des critères de taille (souvent un axe court ≥ 7 mm) au-delà desquels le risque de récurrence locale est très élevé même après une exérèse totale du mésorectum (TME). Elle alimente le débat sur la nécessité d'un curage ganglionnaire latéral associé à la chirurgie, ou d'une intensification du traitement néoadjuvant pour mieux contrôler ces atteintes extra-mésorectales.

- **Les nodules satellites** (16,7 %) témoignent d'un processus d'essaimage locorégional, ce qui justifie pleinement l'indication d'un traitement néoadjuvant intensifié, visant à stériliser les microfoyers tumoraux avant chirurgie.
- **Le stade tumoral initial:** environ 18 % des patients présentaient un stade II, tandis que le stade III était prédominant (82 %), représenté exclusivement par des formes IIIB et IIIC. Notre protocole d'intensification (groupe haut risque) englobe les stades IIB, IIC ainsi que tous les IIIC présentant une marge de résection circonférentielle (CRM) menacée ou infiltrée. Cette stratification corrobore les indications du traitement néoadjuvant total (TNT) telles que recommandées par les guidelines de l'ESMO 2022 et du NCCN 2024 [173, 174], qui privilégient cette stratégie pour les tumeurs T3–T4 et/ou N+ présentant des critères de haut risque [7, 8].

4.4. Analyse histologique

Sur le plan histologique, l'immense majorité des tumeurs sont des adénocarcinomes lieberkühnien (92%), qui correspond à la forme histologique la plus fréquente des cancers rectaux ($\approx 90\text{--}95\%$ des cas) [173].

Les formes mucineuses (6,9 %) mais en réalité il y'avait 10,8% de carcinome colloïde (après étude de la pièce opératoire) et 1% en bague à chaton, ils sont minoritaires, mais ces sous-types sont connus pour leur moins bonne réponse à la radiochimiothérapie et leur pronostic défavorable [173]. dans notre série la survie à 5 ans du carcinome colloïde contre l'adénocarcinome était respectivement, la SG 40% versus 83% et la SSR 30% versus 71,7%.

Le grade de différenciation, la majorité des tumeurs sont G1 (58,8 %) ou G2 (33,3 %), traduisant une différenciation histologique favorable. Ce profil pourrait annoncer une bonne réponse à la TNT, comme observé dans certaines études où la différenciation tumorale et la densité stromale influencent la probabilité de réponse complète pathologique (pCR) [11].

Les tumeurs G3 (2,9 %), bien que peu fréquentes, représentent une catégorie à haut risque de métastases précoces et de rechute locale.

L'absence d'analyse du **statut MMR/MSI** dans notre étude est une limite importante, car les tumeurs MSI-H ($\approx 5\%$ des cancers rectaux) présentent une biologie distincte, avec un bénéfice limité du 5-FU mais une réponse exceptionnelle à l'immunothérapie [147,148].

Ce paramètre devient incontournable dans la stratégie thérapeutique moderne, notamment dans les essais NRG-GI002 et Dostarlimab, où des rémissions complètes durables ont été rapportées sous anti-PD-1 [146].

4.5. justification du choix thérapeutique

L'Échantillon étudiée est représentative des cancers du rectum localement avancés (LARC), avec 49 % de tumeurs classées T3CRM+,T4, N2. La stratification de nos patients en deux bras thérapeutiques est en parfaite adéquation avec les standards internationaux les plus récents (ESMO 2024, NCCN 2025) [175,176], qui préconisent d'adapter l'intensité du traitement néoadjuvant au profil de risque radiologique (profondeur d'invasion, statut ganglionnaire et envahissement du fascia mésorectal).

Dans cette optique, la radiochimiothérapie (RCT) standard a été réservée aux stades intermédiaires ou de bon pronostic (T3a/b N0-1, CRM-), tandis que le traitement néoadjuvant total (TNT) a été privilégié pour les formes à haut risque (T3CRM+, T4, N2). Pour ces tumeurs particulièrement agressives, une intensification locale a été systématiquement recherchée, les patients ont ainsi bénéficié d'une surimpression de dose (boost) par radiothérapie à 54 Gy. Cette escalade de dose vise à maximiser le contrôle local et à favoriser une réduction tumorale optimale, indispensable pour ces présentations cliniques complexes.

Le profil radiologique et histologique de notre série est ainsi superposable aux populations des essais princeps ayant validé la stratégie TNT :

EXPERT-C [110]: incluant exclusivement des T4, T3c-d, N2, CRM+, bas rectum)

RAPIDO [119] : ciblant les critères de haut risque (T4, N2, CRM+, EMVI+) ;

Ainsi, la population de notre groupe expérimental présente tous les critères requis pour l'indication d'une TNT : agressivité tumorale locale, atteinte du fascia mésorectal, atteinte ganglionnaire étendue, prédominance au bas rectum et un état général assez bon (score OMS) autorisant une intensification thérapeutique.

4.5. Évaluation de la régression radiologique à l'IRM pelvienne

L'évaluation de la réponse tumorale après traitement néoadjuvant a été réalisée par IRM pelvienne entre la 4^e et la 6^e semaine après la fin du traitement néoadjuvant. L'analyse a porté sur les critères de régression tumorale le downsizing, la CRM, l'atteinte sphinctérienne, l'atteinte du mésorectum, la localisation au bas rectum, l'atteinte ganglionnaire, et sur le downstaging en comparant les résultats des deux groupes thérapeutiques de l'étude avec les données de la littérature.

■ Régression pariétale:

Une régression tumorale, évaluée par la diminution de la taille de la tumeur (hauteur et épaisseur) a été observée dans 87,3 % des cas, avec une signification statistique majeure ($p < 0,000$). Une différence de moyenne sur la hauteur de 23,9mm soit 35,0% et une différence de 8 mm sur l'épaisseur soit 39,1%.

Bien qu'une tendance à une meilleure réponse objective se dessine dans le bras expérimental, le downsizing tumoral présente des disparités : il s'établit à 37,3 % contre 33 % pour la hauteur ($p < 0,013$) et à 33,5 % contre 45,5 % pour l'épaisseur ($p < 0,733$) respectivement dans les groupes expérimental et standard. cela suggère que le groupe standard (tumeurs moins volumineuses au départ) répond "facilement" sur l'épaisseur, alors que pour le groupe expérimental qui traite des tumeurs beaucoup plus massives et infiltrantes; la réponse est plus difficile à obtenir sur l'épaisseur. Notamment, seules deux progressions ont été enregistrées dans le sous-groupe expérimental ayant bénéficié d'une surimpression à 54 Gy. Ces résultats confirment l'efficacité du contrôle local par la radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante, indépendamment du schéma utilisé, conformément aux données de la littérature [37, 38].

■ Clairance de la marge de résection circonférentielle (CRM):

La réponse sur la CRM constitue un point fort du bras expérimental avec un taux de négativation de 60 %. Une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été mise en évidence entre l'atteinte initiale (100 %) et le statut post-TNT 54 Gy (40 %) . Cette observation est cliniquement capitale, la CRM étant un facteur pronostique majeur de récurrence locale et de survie globale [177].

■ Réponse ganglionnaire:

La réponse ganglionnaire après traitement néoadjuvant était spectaculaire, la régression totale a concerné 25,6% des N+ (82,4% à 56,8%) avec une forte signification statistique $P < 0,000$.

Elle s'impose comme l'élément de différenciation majeur entre les deux stratégies:

Groupe expérimental (Haut risque) : la régression était observée chez 85,7 % des tumeurs initialement classés N2. Cette excellente sensibilité des adénopathies métastatiques à l'intensification (chimiothérapie d'induction suivie de RCT) corrobore les données internationales montrant que les stades N2 tirent un bénéfice supérieur des stratégies de traitement néoadjuvant total (TNT)^[119, 139].

Groupe standard : À l'inverse, la régression n'a concerné que 25 % des tumeurs N1. Plus préoccupant, une progression ganglionnaire a été notée chez trois patients, avec une migration de stade de N1 vers N2.

Deux hypothèses non exclusives peuvent expliquer cette progression dans le groupe standard. D'une part, une sous-stadification initiale liée aux limites intrinsèques de l'IRM pelvienne : la sensibilité de l'examen pour le statut N reste modérée, notamment pour les ganglions de petite taille ou morphologiquement douteux^[177]. D'autre part, une progression tumorale pré-thérapeutique ne peut être exclue. Dans notre cohorte, le délai médian entre la consultation spécialisée et le début du traitement (globalement 23 jours) était significativement plus long dans le groupe standard une médiane de 28 jours contre 15 dans le groupe expérimental soit une différence de 13 jours. Ce délai prolongé, cumulé à un délai moyen diagnostic-consultation de 29 jours, a pu favoriser une évolution ganglionnaire occulte, particulièrement chez les patients initialement perçus comme étant à faible risque.

Ces observations rejoignent la littérature associant l'allongement des délais de prise en charge à une progression locorégionale et une migration de stade^[178,179]. Ces éléments plaident en faveur d'une réduction des délais de latence thérapeutique et d'une stratification plus rigoureuse du risque ganglionnaire initial, possiblement par une imagerie avancée.

■ **Contrôle locorégional et extension au mésorectum:**

La régression observée à l'IRM concernant les nodules satellites, l'atteinte sphinctérienne et la localisation au bas rectum était hautement significative ($p < 0,001$). L'analyse des groupes met en évidence une réponse plus prononcée pour le bras ayant bénéficié d'un boost à 54 Gy, notamment en ce qui concerne la régression de l'atteinte sphinctérienne et des tumeurs du bas rectum. Cette observation clinique majeure rejoint les résultats de la littérature qui démontrent l'intérêt d'une dose de radiothérapie supérieure à 45 Gy pour maximiser les chances de préservation sphinctérienne et d'obtenir une réponse pathologique complète locale [60, 61].

La réponse sur l'atteinte initiale du mésorectum était également très significative ($p < 0,001$), avec un taux de réponse complète de 27,5 %. Cette réponse était plus marquée dans le groupe standard (32,7 % contre 22 %, $p < 0,02$), ce qui s'explique par une extension initiale au mésorectum moins profonde et plus facile à stériliser par une RCT standard que dans les formes massives du groupe TNT.

■ **Régression par stade TNM**

L'analyse par stade TNM révèle un downstaging clinique global de 64%, un résultat statistiquement très significatif ($p < 0,001$). avec une rémission complète clinique de 7,8%. La régression tumorale a été observée chez 61 % des stades II et 60,8 % des stades III, un seul cas de progression a été enregistré parmi les stades III.

L'analyse détaillée des groupes souligne la pertinence de la stratification thérapeutique :

Dans le groupe Expérimental : bien que ce bras concentre les formes les plus évoluées , notamment l'intégralité des stades IIIC(90%) et des atteintes N2 (84 %), les taux de régression obtenus sont excellents. Pour les stades II (représentant 4 % du groupe, exclusivement IIB et IIC), la régression a été totale (100 %). Pour les stades III, elle atteint 79 %.

Dans le groupe Standard : pour des pathologies initialement moins avancées (majoritairement des stades IIA et IIIB), le taux de régression est de 56,25 % pour les stades II et de 39 % pour les stades III.

Interprétation des résultats

Ces données démontrent que l'intensification thérapeutique (CT d'induction et boost à 54 Gy) permet d'atteindre, pour des tumeurs initialement très évoluées et défavorables, des taux de downstaging équivalents, voire supérieurs, à ceux obtenus pour des stades plus précoces traités par radiochimiothérapie standard. Cette observation confirme l'efficacité clinique de l'intensification : elle parvient à neutraliser l'agressivité des stades IIIC et des N2, offrant à ces patients des perspectives de réponse tumorale comparables à celles de patients présentant un risque initial bien moindre.

4.6. Interprétation des résultats chirurgicaux

L'analyse de la réponse radiologique à l'IRM témoigne d'une efficacité majeure du protocole néoadjuvant, avec un downsizing de 35,3 % ($P < 0,000$). Ce contrôle local se traduit par des résultats cliniquement décisifs sur les structures critiques : une clairance de la CRM dans 60 % pour le groupe expérimental ($P < 0,004$) et une réponse complète (RC) sur l'atteinte sphinctérienne de 61 % ($P < 0,000$).

- Ces performances radiologiques ont eu un impact direct sur **la stratégie chirurgicale** :

Modification de l'indication initiale : pour 34,3 % des malades, l'intervention initialement prévue a été modifiée grâce à la réponse tumorale aux traitements néoadjuvants.

Préservation sphinctérienne : alors que 48 % des patients relevaient initialement d'une Amputation Abdomino-Pelvienne (AAP), seuls 32,4 % l'ont finalement subie. Ce gain de 15,6 % de préservation sphinctérienne souligne l'intérêt de l'intensification thérapeutique pour les tumeurs du bas rectum.

Approche conservatrice : l'émergence de la stratégie « Watch & Wait » (un seul cas), bien que minoritaire, témoigne de l'inscription de notre étude dans l'ère de la préservation d'organe. Huit patients présentaient une réponse clinique complète (RCc) à l'IRM d'évaluation, ce qui encourage de telles pratiques.

- **Qualité chirurgicale et facteurs de risque résiduels**

Malgré la complexité des tumeurs initiales, la qualité de l'exérèse était très satisfaisante avec seulement 1,9 % de marges R1, 1% R2 et 3,9 % de clairance positive. Ces résultats sont plus ou moins en harmonie avec les essais EXPERT-C (R1 8,6%, R2 3,7%) et

GEMCAD1402 (R1 3,2%, R2 0%) [110, 108].

Néanmoins, la persistance de facteurs histo-pronostiques : engainements périnerveux 11,8 % et embolies vasculaires 5,9 % rappelle que, même en cas de bonne réponse morphologique, une agressivité biologique peut persister, justifiant une surveillance étroite et/ou une chimiothérapie adjuvante selon les recommandations de l'ESMO 2024 [176].

■ **Évolution de l'indication chirurgicale (p < 0,006):**

Une corrélation significative existe entre le régime thérapeutique et la chirurgie. Initialement le groupe expérimental était majoritairement orienté vers une chirurgie radicale (54 % AAP et 8 % pelvectomies). Après traitement néoadjuvant, le taux de chirurgie radicale réalisée dans le groupe expérimental chute de 62 % soit 28 % d'AAP.

Ce "sauvetage sphinctérien" chez près de la moitié des patients du groupe expérimental démontre l'efficacité du traitement néoadjuvant intensifié.

Sur les 11 malades non opérés dans le groupe expérimental, 7 étaient pour des tumeurs restaient inextirpables après traitement néoadjuvant associées ou non à la découverte de métastases en peropératoires (3), pour le reste des patients, les raisons n'étaient pas carcinologiques (contre indication de l'anesthésie, retard de RDV de la chirurgie, refus de l'AAP) et un patient du groupe standard en réponse clinique et pathologique complète (sur biopsie) ayant opté pour le Watch & Wait.

4.7. Analyse de la réponse pathologique:

Le taux de réponse complète pathologique (pCR), par le score de Dworak4 (23,5 %), constitue un résultat majeur de notre étude. Cette performance globale surpasse les taux historiques de la radiochimiothérapie standard (12-15 %) et s'inscrit dans la lignée des grands essais de phase III comme PRODIGE 23 et RAPIDO ^[115, 119] qui rapportent des taux de pCR d'environ 28 %. Ces résultats valident notre stratégie bimodale : l'utilisation d'une RCT standard pour les faibles risques et l'intensification (TNT et boost à 54 Gy) pour les stades avancés à haut risque. La SG des pCR en opposition aux rémissions partielles ou nulles était 86,7% (P<0,007) et la SSR 82,1% (P <0,003).

■ Analyse selon la stratification du risque (p < 0,033)

L'analyse bivariée révèle une distribution de la pCR significativement différente entre les deux groupes, reflétant l'hétérogénéité initiale des populations traitées.

Groupe Standard (pCR 34,6 %) :

Ce taux est supérieur à ceux rapportés dans l'essai PROSPECT (24,3 %) ^[126] et l'essai OPRA (26-29 %) ^[134]. Bien que les protocoles soient différents, la similitude réside dans les caractéristiques cliniques des tumeurs sélectionnées, pour leur pronostic favorable ou intermédiaire (T2-T3 précoces, N0-1), éligibles à une stratégie de préservation sphinctérienne. Nos résultats confirment que ces tumeurs sont d'excellentes répondeuses à la RCT préopératoire, indépendamment de toute intensification systémique.

Groupe Expérimental (pCR 12 %) :

Ce résultat, bien qu'inférieur en valeur absolue, doit être mis en perspective avec la sévérité extrême des cas inclus (stades IIIC, T3CRM+ , T4 38%, , N2 84%). Il s'avère tout à fait comparable, voire supérieur, aux essais ayant sélectionné des populations à très haut risque métastatique :

L'essai de phase II EXPERT-C ^[110] (TNT par CAPEOX pour des stades IIIB/C, CRM+, EMVI+) rapportait une pCR à 9 %.

L'essai GEMCAD 1402 ^[108] (TNT par mFOLFOX pour des critères de haut risque) affichait une pCR à 14,5 %.

Interprétation clinique

Ce contraste, de prime abord paradoxal, s'explique par le biais de sélection thérapeutique inhérent à notre méthodologie. Bien que la régression partielle soit plus imputable dans le groupe expérimental, les tumeurs intrinsèquement sont plus résistantes à une stérilisation histologique complète en raison de leur masse et de leur agressivité biologique.

À l'inverse, le groupe standard, composé de formes plus précoces (31 % de stades IIA, toutes des tumeurs résécables), présente une aptitude naturelle à la réponse complète. En conclusion, obtenir 12 % de pCR dans une population majoritairement composée de stades IIIC et de tumeurs fixées représente un succès thérapeutique notable, validant l'intérêt de l'intensification pour neutraliser des profils de résistance majeurs.

4.8. Les effets secondaires:

4.8.1. Analyse des effets indésirables du traitement néoadjuvant :

L'analyse de la toxicité au cours du traitement est un élément clé pour valider la faisabilité de l'intensification thérapeutique dans le groupe à haut risque. Une surveillance est assurée au cours de la chimiothérapie d'induction et de la radiochimiothérapie concomitante (RCT) ; cette surveillance est hebdomadaire.

Les effets indésirables sont gradés selon l'échelle internationale des toxicités CTC-CTCAE.v4.

■ Profil Hématologique :

Anémie:

L'anémie préexistante chez 46,1% de nos patients surtout des G1-G2 reflète le syndrome tumoral initial. Durant le traitement, nous observons une stabilité relative des grades sévères (G3-G4) qui disparaissent à la première semaine grâce aux transfusions, mais une augmentation de la toxicité de bas grade. globalement 23% (grade 1-2) . Une différence significative apparaît en S4 (46 % grade 1-2 dans le groupe Expérimental contre 19,2 % dans le Standard, $p < 0,025$). Cela peut refléter l'impact cumulé de la chimiothérapie d'induction et de la radiochimiothérapie, mais également l'anémie chronique liée à la maladie elle même, avec 9,8% de grade 3-4, nécessitant une surveillance accrue et une correction active dans le groupe à haut risque. Vingt-sept patients (26,5 %) ont nécessité une transfusion avant le début du traitement et/ou en cours de traitement.

Neutropénie :

Le pic survient à la troisième semaine (53,9% de neutropénie globale). Ce profil est typique des schémas de type TNT, où l'ajout d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation augmente la pression médullaire par rapport à une radiochimiothérapie (RCT) seule. Cependant, le faible taux de G4 (1% en S3) reste bien au dessous des études de référence comme PRODIGE 23 ou RAPIDO^[115,119], confirmant la sécurité hématologique de notre protocole. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Le taux de la neutropénie de grade 3 observée reste bas 6% à la cinquième semaine du traitement pour le traitement intensifié contre 2% pour le standard. .

La thrombopénie:

Le taux le plus élevé 27,5% de thrombopénie G1 à la troisième semaine, seulement 2% de thrombopénie G2 dans le groupe expérimental a été observée.

■ Toxicité digestive

Les diarrhées : le taux le plus élevé observé par semaine est de 51%, des grades 1 à 3, pas de grade 4 observé , Nous notons une paradoxale stabilité, voire une légère amélioration des grades sévères (G3) au fil des semaines (passant de 9,1% à 2,9%). Cela suggère une prise en charge symptomatique efficace ou une réduction de l'inflammation tumorale des diarrhées initiales liées à la maladie (32,5%). étonnamment, les diarrhées de grade 3 sont plus fréquentes dans le groupe Standard (7 vs 2 , $p < 0,052$).

Les nausées (18,6 %) et **les vomissements** (4,9 %) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes sur l'ensemble de la période de traitement. Cependant, une élévation plus marquée des vomissements a été observée dans le groupe Standard durant la première semaine de traitement. Cela s'explique probablement par l'introduction récente de la chimiothérapie concomitante dans ce groupe, contrairement au groupe Expérimental (chimiothérapie d'induction première) dont la prise en charge antiémétique était déjà instaurée.

■ La toxicité cutanée:

Épithélite : C'est la toxicité la plus corrélée à la dose délivrée. Absente en S1, elle touche 55,9% des patients en S5 (G1 à G3). Ce résultat est conforme à la littérature sur la radiothérapie pelvienne, où l'effet de dose cumulatif sur les tissus sains périnéaux atteint son maximum en fin de traitement. L'escalade de dose (boost à 54 Gy) dans le groupe Expérimental se traduit par une tendance à une épithélite G3 plus fréquente à partir de la 3^{ème} semaine de traitement (6 % vs 0 % $P < 0,330$), bien que non significative cela confirme que l'escalade de dose est localement plus agressive mais reste cliniquement gérable.

■ Les troubles urinaires:

Les troubles urinaires, principalement des brûlures mictionnelles et d'impériosités, étaient rapportés chez 20 à 30 % de nos patients. Cette symptomatologie aiguë présente un caractère transitoire, s'atténuant progressivement après la fin de la radiochimiothérapie. Nos résultats soulignent une prévalence significativement plus élevée dans le groupe Standard comparativement au groupe TNT (Semaine 4 : 42,3 % vs 20 %, $p < 0,037$).

La prévention repose sur des mesures simples mais essentielles comme le maintien d'un bon remplissage vésical durant les séances de radiothérapie, une hygiène rigoureuse et les techniques actuels de RT qui permettent de respecter les contraintes de dose à la vessie, limitant ainsi le risque de séquelles urinaires sévères à long terme^[181].

■ **Perte de poids :**

Une fréquence de 13,7%, entre groupes thérapeutiques, la perte de poids est presque identique (8 % vs 6 %, $p < 0,225$). Cette donnée suggère que l'approche TNT, bien que plus lourde sur le plan systémique, ne dégrade pas plus l'état nutritionnel global que la RCT standard, ce qui est un argument fort pour sa faisabilité.

■ **Des douleurs abdominales et pelviennes**

Ont été rapportées dans 20 % des cas au cours du traitement. Celles-ci semblent davantage liées à l'évolution de la maladie initiale qu'à la toxicité directe du traitement néoadjuvant. L'étude Custers, 2023 rapporte un taux de douleurs entre 12 à 15%^[182]. Il n'y avait globalement pas de différence significative entre les deux bras de notre étude.

En conclusion : globalement les effets indésirables observés ne dépassent pas 13,2% , les grades 3 et 4 représentent moins de 4% et dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence significative entre le traitement standard et expérimental.

Les effets indésirables des différentes études TNT sont très variables de 23 à 74%, le taux le plus élevé a été enregistré dans l'essai Prodigé 23 avec le FLFORINOX^[115].

4.8.2. Complications Chirurgicales :

Le taux global de complications per et postopératoires est de 35,8 %, sans différence statistiquement significative entre le groupe expérimental et le groupe standard (30,4 % contre 41,2 % ; $p = 0,107$). Ce taux, bien que paraissant élevé, doit être analysé selon la nature des événements :

- Collections présacrées (17,6 %) : leur fréquence s'explique par l'espace mort résiduel consécutif à l'exérèse totale du mésorectum (TME).
- Syndrome de résection antérieure du rectum (7,8 %) : il est principalement lié au rétablissement de la continuité digestive précoce.

- Retard de cicatrisation (6,9 %) et suppurations (2,9 %) : ces chiffres illustrent l'impact de la radiothérapie préopératoire sur la micro-vascularisation périnéale, laquelle ralentit la régénération tissulaire.
- Fistules anastomotiques (6,9 %) : ce taux se situe dans la moyenne basse de la littérature, généralement rapportée entre 5 et 15 % pour les anastomoses basses [179].

4.8.3. Séquelles fonctionnelles et impact sur la qualité de vie à long terme:

L'évaluation post-thérapeutique à six mois révèle que l'impact le plus important sur la qualité de vie réside dans les séquelles génito-urinaires et digestives.

■ Les troubles urinaires et dysfonctions sexuelles:

Nous avons observé (30,4 %) de troubles urinaires et (27,5%) de dysfonctions sexuelles, ces résultats s'inscrivent dans la lignée de l'étude Dutch TME trial [183], confirmant que malgré l'évolution des protocoles, la préservation nerveuse demeure un enjeu crucial de la prise en charge du cancer du rectum. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes thérapeutiques, les résultats respectivement pour le traitement standard et expérimental, pour les troubles urinaires 32,7% contre 28%, $P=0,125$; et pour les troubles sexuels 30,8% contre 24%, $P=0,743$.

Avant la standardisation de l'exérèse totale du mésorectum (TME), l'incidence des dysfonctions urinaires (10 à 30 %) et sexuelles (40 à 60 %) était particulièrement élevée. L'avènement de la TME avec préservation du système nerveux autonome a permis de réduire ces taux à respectivement 0 à 5 % et 10 à 35 %, tout en améliorant le contrôle local [182]. Cependant, la nature même de l'intervention reste un facteur déterminant: l'amputation abdominopérinéale (AAP), dans notre étude 34,3%, est identifiée comme un prédicteur majeur de dysfonction sexuelle par rapport à la résection antérieure basse [184, 185]. À ce titre, Havenga et al. ont démontré une activité sexuelle significativement supérieure après résection antérieure par rapport à l'AAP (86 % contre 57 %, $p = 0,007$), et soulignent une meilleure préservation des fonctions chez les patients de moins de 60 ans [184].

Le lien de causalité entre ces troubles et les différentes modalités thérapeutiques est complexe, la chirurgie et la radiothérapie étant souvent intriquées. Si la littérature suggère

que la radiothérapie n'influence pas de manière significative les troubles urinaires [181, 186], son impact sur la sphère sexuelle est plus documenté [187].

La genèse de ces séquelles repose sur une étiologie multifactorielle. Nos résultats, confrontés à la littérature, permettent d'isoler trois facteurs de risque déterminants : le recours à la radiothérapie préopératoire, la nécessité d'une amputation abdominopérinéale et le non-respect du plan de dissection sacré (mésorectum).

■ **L'incontinence fécale et le syndrome de résection antérieure (LARS)**

Dans notre étude, l'incontinence fécale concerne plus de 29,4 % des patients à six mois du traitement par résection antérieure. sans différence significative pour les deux groupes thérapeutiques. Les patients rapportent une symptomatologie polymorphe caractéristique du LARS (Lower Anterior Resection Syndrome), incluant des selles fractionnées, des évacuations incomplètes et une fréquence défécatoire variable.

L'impact de l'exérèse chirurgicale est clairement mis en évidence par la littérature. Selon l'étude Hupkens [188], les patients opérés par TME présentent significativement plus de signes d'incontinence fécale que ceux ayant bénéficié d'une stratégie de surveillance active (Watch & Wait) (39,8 contre 28,8 ; $P < 0,02$).

Cette disparité est encore plus marquée à court terme : une étude complémentaire a rapporté un LARS majeur chez 67 % des patients du groupe TME (sans stomie) contre seulement 17 % dans le groupe W&W à 12 mois [178]. Il est toutefois notable que ces taux tendent à converger à 23 mois (28 % contre 29 %), suggérant une amélioration fonctionnelle progressive au-delà de la première année postopératoire. Ces données soulignent que si la chirurgie reste le standard, le coût fonctionnel immédiat est important, plaidant pour une information préopératoire rigoureuse du patient.

4.9. L'impact du traitement néoadjuvant sur le taux des récurrences

L'incidence globale de la récurrence tumorale dans notre étude s'élève à 17,6 % (n=18). Cette évolution se décompose en récurrences locales isolées, métastases à distance et une forme synchrone.

Récurrences locales : elles concernent 3 patients (2,9 %), survenant avec un délai médian de 19 mois (extrêmes : 16 et 45 mois). À noter qu'un patient a présenté une récurrence locale et métastatique synchrone à 45 mois.

Métastases à distance : elles représentent la majorité des événements avec 16 cas (15,7 %). Le délai médian d'apparition est de 17 mois (extrêmes : 5 et 51 mois). Sur le plan de l'extension, nous avons identifié 6 cas de stade M1a et 10 cas M1b, avec une prédominance des localisations hépatiques et pulmonaires. Trois de ces métastases étaient découvertes de manière fortuite en peropératoire.

Analyse selon le schéma thérapeutique

- L'étude de la récurrence en fonction du protocole initial révèle des disparités significatives :

Groupe haut risque (TNT) : Ce groupe concentre la quasi-totalité des événements avec les 3 récurrences locales (6 %) et 14 cas de métastases (28 %). La cinétique d'apparition y est précoce : 71,4 % des métastases surviennent au cours des deux premières années et 85,7 % avant le seuil de trois ans.

Groupe standard : Aucun cas de récurrence locale n'a été observé. Seules deux métastases sont apparues, avec un délai nettement plus tardif que dans le groupe expérimental (à 48 et 51 mois).

- L'analyse de la récurrence dans notre étude met en évidence un excellent contrôle local, mais confirme que le risque métastatique reste le principal défi du cancer du rectum localement avancé, particulièrement chez les patients classés haut risque.

Avec un taux de récurrence locale de seulement 2,9 % (n=3), nos résultats se situent dans la fourchette basse des standards internationaux. À titre de comparaison, l'étude historique Dutch TME^[183] rapporte des taux de 5 % avec radiothérapie préopératoire, tandis que les essais récents sur la TNT (Total Neoadjuvant Therapy) comme PRODIGE 23 ^[115] affichent des taux inférieurs à 4 %. Ce faible taux valide l'efficacité de la prise en charge

multidisciplinaire combinant une radiothérapie néoadjuvante optimale (54Gy) et une chirurgie d'exérèse totale du mésorectum (TME) de qualité. L'absence de récurrence locale dans le groupe standard souligne que, pour les tumeurs moins agressives, le schéma classique reste extrêmement efficace sur le contrôle pelvien.

L'incidence des métastases (15,7 %) et leur concentration dans le groupe haut risque reflètent l'agressivité biologique de ces tumeurs.

- La précocité des métastases dans le groupe haut risque durant les deux premières années suggère la présence de micrométastases infracliniques dès le diagnostic. Ce constat rejoint les conclusions de l'essai RAPIDO^[119], qui a montré que malgré une intensification du traitement néoadjuvant (TNT), le risque de métastases à distance atteint (20%) ^[119]. Le délai plus long observé dans le groupe Standard (48-51 mois) indique une progression tumorale plus lente, probablement liée à un profil moléculaire moins agressif.
- Nos résultats montrent **une prédominance des localisations** hépatiques et pulmonaires, la littérature actuelle, notamment les travaux de Bujko et al., suggère que le drainage veineux du rectum explique cette double affinité pour le foie (via le système porte) et les poumons (via le système cave pour le bas rectum). La découverte de trois métastases en peropératoire souligne les limites de l'imagerie actuelle, et l'importance de l'exploration chirurgicale rigoureuse.
- **Impact du schéma thérapeutique:** Il est paradoxal de constater que le groupe haut risque présente plus de récurrences malgré un traitement plus intensif. Cependant, cela ne signifie pas que le traitement est inefficace, mais plutôt que ces patients présentaient des critères de gravité initiaux plus sévères (T4, N+, invasion lymphovasculaire).

L'apport du TNT dans le groupe haut risque vise justement à réduire ce taux de 28 %, qui, sans chimiothérapie néoadjuvante renforcée, pourrait être encore plus élevé. Nos données confirment que la stratégie d'induction est indispensable pour ces patients, même si le risque résiduel demeure.

En somme, si le contrôle local semble aujourd'hui maîtrisé grâce à la standardisation de la TME et de la radiothérapie, la maladie systémique reste le verrou pronostique. Nos résultats plaident pour une surveillance radiologique particulièrement rapprochée au cours des 24 premiers mois pour les patients à haut risque, période durant laquelle survient l'immense

majorité des événements métastatiques. L'intégration de l'ADNtc et les progrès en radiographie permettraient probablement dans les années à venir d'identifier précocement ces échecs systémiques et de proposer une intensification thérapeutique personnalisée dès la phase néoadjuvante.

L'intensification thérapeutique chez les patients à haut risque métastatique repose sur deux leviers fondamentaux : la densité de dose et la durée de l'exposition au traitement. Si l'essai RAPIDO ^[119] a validé l'efficacité d'une consolidation par 6 cycles de CAPOX (ou 9 cycles de FOLFOX) après une radiothérapie courte, l'étude PRODIGE 23 ^[115] a franchi un palier supplémentaire en instaurant une trithérapie intensive par FOLFIRINOX en induction.

Dans notre série, le protocole utilisé était plus court, comportant seulement 2 cycles de CAPOX ou 3 cycles de FOLFOX. Le taux de métastases de 28 % observé dans notre groupe à haut risque suggère que cette durée d'exposition à la chimiothérapie a probablement été insuffisante pour éradiquer les micrométastases. Ces résultats plaident en faveur d'une approche plus agressive et prolongée, telle que celle de PRODIGE 23, afin de mieux contrôler la maladie systémique pour ces profils tumoraux biologiquement très agressifs.

La sensibilité de l' ACE à la récurrence tumorale: Dans notre étude, l'élévation de l'ACE est associée à une récurrence dans 70 % des cas, avec une significativité statistique majeure pour le développement de métastases $P < 0,000$.

Cette sensibilité de 70 % s'inscrit dans la fourchette haute des données de la littérature, où la sensibilité de l'ACE pour la détection des récurrences varie généralement entre 50 % et 80 % et confirme la pertinence clinique de ce marqueur dans le suivi post-thérapeutique.

Ce constat rejoint les observations des essais PRODIGE 23 et RAPIDO, où les métastases à distance constituent le principal mode de progression. Notre série démontre que l'ACE demeure un indicateur d'alerte performant, souvent corrélé à la charge tumorale métastatique.

Néanmoins, la survenue de récurrences avec un ACE normal chez 30 % des patients rappelle que l'absence d'ascension biologique n'exclut pas une reprise évolutive. Ce point appuie les recommandations du TNCD sur le caractère indispensable de l'imagerie systématique pour pallier le défaut de sécrétion de certaines tumeurs.

4.10. Analyse de la survie:

L'analyse de la survie dans notre étude met en lumière une dichotomie pronostique nette entre les formes opérables d'emblée et celles présentant des critères d'agressivité élevée. Pour l'ensemble de la population, la survie globale (SG) à cinq ans s'élève à 81,8 %, la survie sans métastases (SSM) à 72,5 %, et la survie sans récurrence (SSR) à 70 %.

4.10.1. Groupe à haut risque métastatique (groupe expérimental)

Les patients du groupe haut risque métastatique (T3–T4, N2, CRM+) ont reçu une chimiothérapie d'induction courte de six semaines (deux cures de CAPOX ou trois cures de FOLFOX), suivie d'une radiochimiothérapie concomitante (54 Gy), puis d'une chirurgie de type TME réalisée à huit semaines de la fin de la radiothérapie.

Interprétation des résultats:

À trois ans, les taux de survie globale, de survie sans métastases et de survie sans récurrence étaient respectivement de 76 %, 61,5 % et 58,3 %. L'incidence des métastases était de 24 % (12cas), tandis que le taux de récurrence locale était 4 % (2cas).

À cinq ans, la survie globale diminuait à 70,1 %, la survie sans métastases à 56,9 % et la survie sans récurrence à 54 %. L'incidence cumulée des métastases atteignait 28 %, et le taux de récurrence locale 6 %.

Une survie globale à cinq ans de 70,1 % observée dans une population sélectionnée défavorable caractérisée par des stades T3/T4, N2 et l'atteinte de la marge circonférentielle peut être considérée comme encourageante et comparable aux grandes cohortes internationales.

Les taux de survie sans récurrence (SSR) de 54 % et de survie sans métastases de 56,9 % soulignent l'agressivité biologique de ces tumeurs, caractérisées par un risque élevé de rechute précoce, principalement métastatique (28 % à cinq ans).

L'analyse des facteurs pronostiques met en évidence trois éléments déterminants :

L'envahissement de la marge circonférentielle (CRM+) : identifié comme le prédicteur le plus puissant de la SSR, son impact est majeur sur les courbes de survie. Nos résultats montrent une différence significative entre les groupes CRM respectée et CRM infiltrée, tant pour la survie globale (SG : **91,8 %** vs **70,1 %** ; $p < 0,040$) que pour la SSR (**85,7 %** vs

54 % ; $p < 0,002$). Ces données sont corroborées par l'essai MERCURY^[42] , qui confirme que l'atteinte de la marge circonférentielle est un facteur pronostique indépendant affectant la SG à 5 ans (62,2 % vs 42,2 %), la survie sans progression DFS (67,2 % vs 47,3 %) et le risque de récurrence locale (HR = 3,5 ; $p < 0,05$).

Le stade N2 : reflet d'une forte charge ganglionnaire, il constitue un facteur indépendant de dissémination métastatique précoce. Nos observations valident cette corrélation, particulièrement pour la SSR, qui chute de **83,3 %** pour les N0 à **54,8 %** pour les N2 ($p < 0,017$), tandis que la SG passe de **88,9 %** à **72,3 %** ($p < 0,330$).

Le stade T4 : l'effraction de la séreuse ou l'atteinte d'organes adjacents signe une tumeur localement invasive à haut potentiel systémique. Cette agressivité se traduit par une baisse significative de la SG (**86,5 %** pour les T3 contre **58,8 %** pour les T4 ; $p < 0,008$) et de la SSR (**75,8 %** pour les T3 contre **49 %** pour les T4 ; $p < 0,009$).

Comparaison avec la littérature:

Les grands essais randomisés classiques tels que CAO/ARO/AIO-94^[56] et EORTC 22921^[7] ont montré que la radiochimiothérapie préopératoire suivie d'une chirurgie de type TME permettait d'obtenir une survie globale à cinq ans comprise entre 65 et 75 %, avec une survie sans récurrence de l'ordre de 50 à 60 %. Les résultats observés dans notre population à haut risque (SG 70,1 %, SSR 54 %) s'inscrivent donc pleinement dans cette fourchette, confirmant la validité de la stratégie thérapeutique employée.

De manière générale, chez les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé, la survie globale à cinq ans après radiochimiothérapie néoadjuvante et chirurgie est estimée entre 75 et 85 %, avec une hétérogénéité marquée selon les facteurs pronostiques initiaux. Elle diminue à 70–80 % pour les tumeurs T3N+ avec CRM négative, et à 60–70 %, voire moins, pour les tumeurs T4 et/ou CRM positives. La survie sans métastases dans les groupes à haut risque est estimée autour de 60 %, mais peut être améliorée jusqu'à 75 % grâce aux stratégies de traitement néoadjuvant total (TNT)^[115, 119]. D'autres études ont rapporté que chez les patients N+, la SSR est estimée entre 60 et 70 %, et entre 55 et 60 % en cas de CRM positive^[28].

L'essai POLISH II^[189], randomisant des patients porteurs de tumeurs à haut risque (cT3 fixé, cT4), a comparé une radiothérapie courte (5 × 5 Gy) suivie de trois cycles de FOLFOX4 à

une radiochimiothérapie concomitante. À trois ans, les taux de survie globale étaient de 73 % versus 65 % ($p = 0,046$), sans différence significative en termes de survie sans maladie qui était de 53% ni d'incidence des récidives locales 22% vs 21% ou métastatiques 30% vs 27%. Ces résultats, rapportés par Bujko et al. 2016 [90], sont très cohérents avec nos observations et illustrent les limites imposées par l'agressivité biologique des tumeurs incluses.

La survie sans récidive apparaît comme l'endpoint le plus impacté par l'intensification néoadjuvante, ce qui explique la préférence actuelle pour le TNT chez les patients à haut risque. Les essais PRODIGE 23 [139] et RAPIDO [119] rapportent des taux de SSR compris entre 73% et 77 % avec le TNT, contre 65 à 69 % avec la RCT standard.

L'essai PRODIGE 23 a démontré une amélioration significative de la survie sans récidive à trois ans en faveur du groupe TNT (76 % contre 69 %), ainsi qu'un bénéfice marqué en survie sans métastases et en survie globale à cinq ans (respectivement 77,6 % vs 67,7 % et 86,9 % vs 80 %).

Cependant, l'interprétation de ces excellents résultats doit tenir compte d'une sélection de patients moins restrictive que dans notre groupe expérimental. En effet, PRODIGE 23 incluait une proportion importante de tumeurs à faible risque métastatique, avec 43 % de stades T2-T3a/b, 74 % de statuts N0-N1 et 59 % de CRM négatives. Cette composition de la cohorte suggère que les performances observées découlent non seulement de l'intensification thérapeutique par mFOLFIRINOX, mais aussi d'un profil biologique initial plus favorable.

À l'inverse, notre groupe à haut risque présente des critères de gravité nettement plus prononcés (44 % de T4, T3CRM+ et 84 % de N2), ce qui explique la divergence de nos taux de survie sans métastases (61,5 % à 3 ans). Cette comparaison souligne que si la densité de dose de la chimiothérapie d'induction est un levier majeur, le profil de risque initial demeure le facteur déterminant de la survie à long terme.

Perspectives:

La comparaison avec l'essai PRODIGE 23 illustre que l'excellence des résultats oncologiques est le produit d'une synergie entre l'intensification du schéma systémique et le profil de risque initial des tumeurs. Pour les formes à très haut risque telles que celles de notre série, l'intensification thérapeutique ne doit pas être une option, mais le standard pour compenser une agressivité biologique nativement défavorable.

la durée réduite de l'induction (2 à 3 cycles) face à une charge tumorale très élevée explique mécaniquement la divergence des taux de SSM (61,5 % vs 77,6 %). la durée optimale de la chimiothérapie d'induction ou de consolidation utilisée dans la plupart des essais contrôlés randomisés (ECR) publiés a varié de 4 à 18 semaines soit de 2 à 6 cycles de chimiothérapie. La question de la durée optimale a été abordée dans l'étude TIMING^[191] de phase II où 259 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé (LARC) de stade II à III ont été randomisés pour recevoir 0, 2, 4 ou 6 cycles (4 à 12 semaines) de mFOLFOX de consolidation après radiochimiothérapie néoadjuvante (RCT), ce qui a conduit à des taux de réponse pathologique complète (pCR) respectifs de 18 %, 25 %, 30 % et 38 % et a démontré une relation dose-réponse entre la durée de la chimiothérapie de consolidation et le taux de réponse tumorale. Cela renforce notre perspective sur la nécessité d'utiliser un schémas plus intensifié pour ces profils.

4.10.2. Groupe opérable d'emblée (T3N0–1, CRM négative – groupe standard)

Interprétation des résultats:

Le groupe opérable d'emblée comprenait des patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé de bon pronostic, définis par un stade T3N0–1, une marge circonférentielle de résection (CRM) négative, et l'absence de facteurs histopronostiques. Ces critères correspondent aux formes considérées comme à risque intermédiaire ou favorable par les recommandations des sociétés savantes NCCN, ESMO–ESTRO et SFRO, pour lesquelles la radiochimiothérapie néoadjuvante standard suivie d'une chirurgie de type TME constitue le traitement de référence^[28,173,190].

Les résultats oncologiques observés sont excellents, avec une survie globale (SG) à cinq ans de 90,4 %, une survie sans métastases (SSM) de 86,4 % et une survie sans récurrence (SSR) de 84,6 %.

Le taux d'événements était particulièrement faible, avec seulement 3,8 % de métastases à distance et aucune récurrence locale, traduisant un excellent contrôle locorégional et systémique dans cette population de bon pronostic. Ces résultats confirment l'impact pronostique majeur d'une CRM négative et de l'absence de l'atteinte ganglionnaire (N0) ou une atteinte ganglionnaire limitée au mésorectum (N1), déjà largement démontré dans la littérature.

Comparaison avec la littérature:

Les recommandations actuelles des sociétés savantes indiquent que, chez les patients T3N0–1, CRM négative, la SG à cinq ans est attendue entre 85 et 90 %, la SSM supérieure à 80 %, et la SSR comprise entre 80 et 85 %, sans bénéfice démontré d'une intensification néoadjuvante systématique [28,173,190]. Les résultats observés de notre recherche (SG 90,4 %, SSM 86,4% et SSR 84,6 %) se situent ainsi dans la partie haute des valeurs rapportées, confirmant la bonne sélection des tumeurs à faible risque et l'efficacité optimale de la stratégie standard dans cette population.

les essais évaluant le TNT, dans des populations à faible risque avaient pour objectif une augmentation de la cCR pour une éventuelle préservation d'organe comme l'essai OPRA [134]. La survie globale à 3 ans était 90% et la SSM 76% dans les deux bras induction et consolidation, la survie sans TME à 5 ans 39% contre 53% en faveur de l'induction, la cCR également était meilleur pour l'induction 29% versus 26%.

L'excellente survie observée dans le groupe favorable confirme que la stratification pronostique initiale est déterminante dans la prise en charge du cancer du rectum localement avancé, le traitement standard par radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de type TME permet un contrôle durable de la maladie, avec un faible risque de récurrence métastatique, rendant inutile une intensification thérapeutique systématique.

La définition des groupes à risque du cancer du rectum est hétérogène, selon les études et les recommandations (NCCN, ESMO, CSCO). En général le TNT est privilégiée pour les sous-groupes de pronostic plus défavorable (cT4, cN2, marges de résection circonférentielles +), tandis qu'il est optionnelle pour les sous-groupes de maladie moins avancée (cT3N0, cT2N1), qui peuvent être traités par chirurgie seule ou par radiochimiothérapie néoadjuvante. L'ESMO [192] prennent en compte d'autres facteurs pronostiques tels que l'invasion veineuse extra murale (EMVI) , ainsi que la distance par rapport à la marge anale, la présence de ganglions lymphatiques pelviens latéraux et l'atteinte des muscles releveurs. Pour la CSCO (2021) [193], les indications concernent toutes les tumeurs cT3/cT4N+ et les tumeurs basses pour une éventuelle préservation sphinctérienne . Dans cette perspective un groupe d'expert de la coopération espagnol pour la thérapie des tumeurs digestives (Groupe TTD)[194] a proposé un schéma thérapeutique personnalisé basé sur les critères cliniques, pathologiques et moléculaires pour la prise en charge du cancer du rectum (voir tableau).

Tableau -114: Une proposition de traitement centrée sur le patient pour sélectionner la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer du rectum localisé.^[194]

Catégorie de risque / Profil moléculaire	cTNM	Facteurs de risque majeurs (IRM)	Localisation tumorale	Si CHIRURGIE est prévue	Si NOM (Préservation d'organe) est prévu
Bas Risque (pMMR/MSS)	cT1-2 N1 ou cT3a/b N0-1	N latéral (-) EMVI (-) CRM (-)	Rectum moyen/supérieur (>5 cm de la marge anale)	Pas de traitement préop. vs 6xFOLFOX → Chirurgie (PROSPECT) ou RC H → Chirurgie (CAO/ARO/AIO-94)	INCRT → 5xCAPOX / 8xFOLFOX (OPRA), Études Watch-and-Wait
Risque Intermédiaire (pMMR/MSS)	cT3c/d et N1/N2	N latéral (-) EMVI (-) CRM (-)	Rectum moyen (5–10 cm de la marge anale)	6xFOLFIRINOX → RCH → Chirurgie → CT adj. Possible (PRODIGE23) ou RCT → 6xCAPOX / 9xFOLFOX → Chirurgie → CT adj. (RAPIDO)	INCRT → 5xCAPOX / 8xFOLFOX → NOM si RCc (OPRA) ou RCT → 6xCAPOX / 9xFOLFOX → NOM si RCc
Haut Risque (pMMR/MSS)	cT4 tout N et/ou N latéral (+) EMVI(+) MFI(+)	Tout facteur de risque majeur défini par l'IRM	Toute localisation	6xFOLFIRINOX → RCH → Chirurgie → CT adj. possible (PRODIGE-23) ou RCT → 6xCAPOX / 9xFOLFOX → Chirurgie → CT adj. (RAPIDO)	NOM généralement non recommandé ; RCc peu probable (réponse limitée dans les cas à haut risque)
dMMR/MIS-H (Tout niveau de risque)	cT2-T4, N0-N1	Tout facteur de risque majeur	Toute localisation	Dostarlimab (anti-PD-1) → NOM si RCc atteinte (Cercek et al.)	Dostarlimab (anti-PD-1) → NOM si RCc atteinte (Cercek et al.)

Abréviations : **NOM** : prise en charge non opératoire. **pMMR/MSS** : réparation des mésappariements fonctionnelle/microsatellites stables. **EMVI** : invasion veineuse extramurale. **MFI** : envahissement du fascia mésorectal. **INCRT** : chimiothérapie d'induction ou de consolidation avec chimioradiothérapie. **dMMR/MSI-H** : réparation des mésappariements défectueuse/instabilité microsatellitaire élevée. **LCRT** : chimioradiothérapie de longue durée. **SCRT** : radiothérapie de courte durée. **CRM** : Marge de résection circonférentielle. **RCc** : Réponse Clinique Complète (cCR).

4.11. Les facteurs pronostiques influençant la survie, le contrôle de la maladie et la pCR

Nous avons réalisé une analyse multivariée par régression de Cox afin d'identifier les facteurs pronostiques indépendants dans notre population, en ajustant simultanément l'effet de plusieurs variables cliniques, radiologiques, pathologiques et thérapeutiques. Les variables présentant une association statistiquement significative ou cliniquement pertinente lors de l'analyse univariée ($p \leq 0,05$) ont été intégrées dans le modèle multivarié. L'analyse de survie a été effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox à risques proportionnels, permettant d'estimer les hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %). Un facteur était considéré comme indépendamment associé au pronostic lorsque son effet restait statistiquement significatif après ajustement multivarié.

4.11.1. Interprétation des résultats (Analyse Multivariée pour la survie globale)

Le modèle identifie six facteurs majeurs influençant de manière indépendante la survie ou le risque de récurrence :

a. Interprétation des résultats

- **La réponse pathologique la pCR** ($p = 0,028$) : c'est l'indicateur le plus puissant. Le HR de 0,274 pour la pCR signifie que les patients atteignant une réponse complète ont une réduction du risque d'événement de près de 73 % par rapport aux autres.
- **La chirurgie radicale** ($p = 0,004$) : Avec un HR de 0,002, la qualité de l'exérèse chirurgicale radicale (TME) apparaît comme un facteur protecteur majeur, confirmant que le contrôle local est le pilier de la survie.
- **Le grade histologique (G1)** ($p = 0,012$) avec un HR 0,10 apparaît comme facteur protecteur contre le risque d'échec thérapeutique, indépendamment du traitement reçu.
- **La taille tumorale** ($p = 0,040$) : Les tumeurs volumineuses au diagnostic conservent un impact péjoratif sur le pronostic à long terme.
- **Les nodules satellites** ($p = 0,027$) et **l'ACE** ($p=0,014$): Facteurs de risque indépendants, témoignent de l'agressivité et de l'évolution tumorale et sont prédicteurs fiables de la survie globale.

La CRM+ et les ADPS+ (ganglions), bien que très significatives en univariée, perdent leur poids en multivariée. Cela suggère que leur impact est "absorbé" par la réponse pathologique (si une CRM devient négative après traitement, c'est la réponse qui dicte le pronostic).

b. Discussion et mise en perspective (Littérature):

L'importance de la réponse complète (pCR): L'impact indépendant de la pCR (HR 0,27) observé dans notre étude concorde avec la méta-analyse de Maas et al. et les données de l'étude TIMING ^[43]. La pCR n'est plus seulement un résultat chirurgical, mais un véritable substitut (surrogate endpoint) de la survie globale, notre étude confirme que l'objectif du TNT doit être l'obtention de cette réponse maximale pour briser l'agressivité biologique.

La qualité chirurgicale reste le "Gold Standard": Le HR très faible de la chirurgie radicale (0,004) souligne que, malgré l'intensification de la chimiothérapie, la technique d'exérèse totale du mésorectum (TME) reste la variable la plus déterminante pour la survie. Cela rejoint les conclusions historiques de Heald et les recommandations actuelles de l'ESMO, affirmant que la néoadjuvance ne doit jamais compenser une chirurgie incomplète.

Divergence Schéma Thérapeutique (p = 0,062): Nos résultats pour le schéma thérapeutique (Standard vs TNT) frôle la significativité. Ce "presque" résultat suggère que l'intensification (TNT) a un bénéfice réel, mais que la taille de notre échantillon ou le nombre limité de cycles (2-3 au lieu de 6) empêche d'atteindre la puissance statistique nécessaire pour en faire un facteur indépendant.

Le fait que le grade histologique et la taille tumorale soient des facteurs indépendants montre que l'agressivité biologique native de la tumeur est parfois plus déterminante que le stade TNM seul. Cela plaide pour l'intégration future de signatures moléculaires dans la décision thérapeutique, comme le suggèrent les perspectives actuelles de médecine personnalisée .

c. En conclusion

Notre modèle de Cox démontre que si les facteurs liés à la tumeur initiale (taille, grade) restent prédictifs, c'est la qualité de la réponse au traitement néoadjuvant (pCR) et la radicalité du geste chirurgical qui dictent in fine le pronostic indépendant du patient. Ces résultats justifient la recherche systématique d'une réponse pathologique maximale par l'intensification des protocoles de chimiothérapie de type TNT pour les tumeurs à haut risque métastatique.

4.11.2. L'analyse du modèle de Cox pour la Survie Sans Récidive (SSR):

Est crucial, car elle identifie les variables qui dictent réellement le risque de rechute (locale ou métastatique) indépendamment des autres facteurs.

a. Interprétation des Facteurs Pronostiques Indépendants ($p < 0,05$)

Le modèle de Cox révèle que la SSR est principalement influencée par la qualité de la réponse au traitement et l'agressivité tumorale intrinsèque :

- **Réponse Pathologique Complète (pCR)** [HR=0,154 ; p=0,022] : Les patients atteignant une pCR ont un risque de récurrence réduit de 84,6 %. C'est le prédicteur de survie sans maladie le plus solide de notre étude.
- **La Réponse Pathologique Globale** (p=0,047) : Elle confirme que tout degré de régression tumorale post-thérapeutique améliore significativement la SSR.
- **Chirurgie Radicale (TME)** [HR=0,002 ; p=0,041] : La qualité de l'exérèse reste un pilier. Une chirurgie radicale réduit drastiquement le risque de rechute par rapport aux chirurgies incomplètes.
- **Facteurs Histopronostiques** (p=0,037) et **Grade** (p=0,010) : Ces variables biologiques (emboles vasculaires, engainements péreux, différenciation) sont des facteurs prédictifs de récurrence indépendants du stade TNM.
- **Taille Tumorale** (p=0,043) : Une hauteur tumorale importante au diagnostic initial demeure un facteur de risque persistant de récurrence.

b. Discussion des résultats

La pCR : Un "Surrogate Endpoint" validé, notre résultat (HR 0,154) est en parfaite adéquation avec la littérature internationale. L'obtention d'une pCR est devenue l'objectif central des schémas de TNT (Total Neoadjuvant Therapy). Comme démontré dans les essais PRODIGE 23 et RAPIDO, la pCR est le meilleur indicateur de l'éradication de la maladie micrométastatique, ce qui explique son impact majeur sur la SSR dans notre modèle.

La qualité chirurgicale: malgré l'évolution vers des traitements néoadjuvants intensifiés, notre modèle montre que la Chirurgie Radicale conserve un poids statistique immense (HR 0,002). Cela rappelle les conclusions de l'ESMO : la chimiothérapie et la radiothérapie ne peuvent compenser les lacunes d'une exérèse du mésorectum sous-optimale. Le contrôle local reste la condition obligatoire d'une SSR prolongée.

Les limites de l'analyse : le schéma thérapeutique est à la limite de la significativité ($p=0,053$)

Ce résultat suggère que l'intensification apporte un bénéfice, mais que la puissance statistique de notre cohorte (ou le nombre réduit de cycles de chimiothérapie utilisé, 2-3 cycles) limite la démonstration d'une supériorité éclatante en multivariée.

Les variables non significatives la CRM+ ($p=0,922$) et les ADPS+ ($p=0,928$) perdent leur valeur pronostique en multivariée. Cela s'explique cliniquement : c'est la réponse au traitement qui "neutralise" le risque initial. Un patient N+ au départ qui devient ypN0 aura une excellente SSR, prouvant que la biologie de la réponse prime sur l'extension initiale.

Au final notre modèle de Cox valide la stratégie actuelle de l'oncologie rectale : maximiser la réponse tumorale par la néoadjuvance et assurer une chirurgie d'excellence (TME) pour garantir la meilleure Survie Sans Récidive.

Forces et limites de notre étude:

Forces du travail:

Notre étude présente plusieurs atouts majeurs qui confèrent une solidité scientifique à nos résultats :

- La méthodologie prospective : Contrairement à de nombreuses séries rétrospectives, ce travail repose sur un recueil de données prospectif débuté en 2015. Cette approche garantit une meilleure complétude des dossiers, une réduction des biais d'archivage et une fiabilité accrue dans le suivi des complications et des séquelles.
- La pertinence clinique et "Monde Réel" : La stratification en sous-groupes (Haut risque vs opérable d'emblée) est cliniquement pertinente et conforme aux référentiels. L'étude reflète fidèlement la pratique quotidienne hospitalière avec une proportion élevée de cas complexes (44 % de T4 pour le haut risque), offrant une vision réaliste des résultats oncologiques.
- L'évaluation: Nous avons analysé l'intégralité du parcours de soins, incluant les toxicités aiguës du traitement néoadjuvant, les complications chirurgicales, les séquelles fonctionnelles à long terme (urinaires, sexuelles, transit) et la survie à 5 ans.
- La rigueur statistique : L'utilisation de modèle de Cox en analyse multivariée a permis d'identifier des facteurs pronostiques indépendants (pCR, radicalité chirurgicale, grade histologique..), apportant une valeur probante à nos conclusions.

Limites de l'étude:

Ces points forts doivent être nuancés par certaines limites inhérentes au contexte et à la durée de l'étude :

- La taille de la cohorte et puissance statistique : Avec 102 patients, la taille de l'échantillon bien que représentative peut limiter la puissance de certaines analyses multivariées, notamment pour identifier les facteurs prédictifs indépendants tel-que la CRM ou les N2.
- L'absence d'analyse systématique du statut MMR/MSI constitue une lacune au regard des standards actuels. Toutefois, ce test n'était pas disponible en routine dans nos structures lors du lancement de l'étude en 2015. Bien que ce marqueur soit aujourd'hui crucial pour

l'immunothérapie, son absence n'altère pas la validité des résultats obtenus avec les protocoles de référence évalués.

- Impact du délai diagnostique : Le délai médian prolongé entre les premiers symptômes et le diagnostic (7 mois) est une réalité contextuelle qui a pu favoriser une progression tumorale infraclinique. Ce retard explique probablement la découverte de métastases synchrones en peropératoire et souligne la nécessité d'optimiser les circuits de détection précoce.

CONCLUSION

PERSPECTIVE

Conclusion

Au terme de ce travail de recherche prospectif débuté en 2015, il apparaît que la prise en charge du cancer du rectum localement avancé (LARC) a connu une mutation paradigmatique. Si les vingt dernières années ont été marquées par la maîtrise du contrôle local grâce à la standardisation de l'exérèse totale du mésorectum (TME) associée à la radiochimiothérapie (RCT), le défi majeur reste aujourd'hui la réduction de l'incidence métastatique, qui avoisine toujours les **30 %**.

Nos résultats s'inscrivent pleinement dans cette dynamique de transition. Nous avons démontré qu'une prise en charge stratifiée du LARC offre un **excellent contrôle local** (récidive locale de **2,9 %**), consolidé par la qualité du geste chirurgical et, potentiellement, par l'impact du **boost séquentiel de radiothérapie**, lequel a montré une tendance favorable sur la survie sans récidive. Par ailleurs, nous observons un **contrôle systémique particulièrement probant** (récidive métastatique de **15,7 %**). L'analyse de notre travail confirme que la **survie globale à 5 ans (81,8 %)** et la **survie sans récidive (70 %)** sont étroitement liées à la qualité de la réponse tumorale. La **Réponse Pathologique Complète (23,5 %)**, identifiée dans notre modèle de Cox comme un facteur pronostique indépendant ($p=0,022$), peut ainsi être qualifiée de « critère de jugement de substitution » pour la survie à long terme.

Un apport majeur de notre étude réside dans la validation de notre stratification en sous-groupes de risque. Les résultats objectifs observés dans le **groupe standard (90,4 % de survie globale à 5 ans, 84,6 % de SSR et absence de récidive locale)** justifient a posteriori notre choix thérapeutique : pour ces tumeurs de pronostic faible à intermédiaire, la radiochimiothérapie conventionnelle demeure le standard d'excellence, évitant ainsi une escalade thérapeutique inutile.

À l'inverse, notre étude illustre la nécessité critique d'une intensification totale pour le **groupe à haut risque (T4, T3 CRM+, N2)**. L'incidence métastatique de **28 %** observée dans ce bras souligne l'insuffisance d'une intensification partielle (2 à 3 cycles). La comparaison avec les essais référentiels révèle que pour ces formes biologiquement agressives, une densité de dose plus élevée et un schéma de TNT (Traitement Néoadjuvant Total) plus robuste sont indispensables pour éradiquer la maladie micrométastatique.

Ce travail a également mis en lumière les défis spécifiques à notre contexte, notamment un **déai diagnostique médian de 7 mois**, facteur limitant qui favorise la progression tumorale systémique précoce. Ces défis épidémiologiques sont marqués par une **émergence préoccupante du cancer du rectum chez la femme jeune**, étroitement corrélée à une sédentarité accrue et à une obésité métabolique. Enfin, la forte prévalence des **antécédents familiaux (18,6 %)** observée impose désormais une vigilance oncogénétique accrue et le criblage systématique du statut MSI/MMR, afin d'adapter nos stratégies de prévention et de soin.

En définitive, nos résultats plaident pour une personnalisation accrue des protocoles : maintenir une désescalade prudente pour les bons répondeurs, tout en généralisant un traitement néoadjuvant total intensifié pour les formes les plus agressives.

Perspectives et orientations futures

L'analyse de nos résultats suggère plusieurs axes de réflexion pour l'avenir de la prise en charge du cancer du rectum localement avancé (LARC), qui s'articule autour de la personnalisation thérapeutique afin de maximiser la survie tout en préservant la qualité de vie :

- L'avènement des techniques de radiothérapie de haute précision (RCMI, VMAT, IGRT, la curiethérapie HDR) offre des perspectives prometteuses pour l'escalade de dose. Ces technologies permettent d'administrer des surimpressions de dose (boost) significatives sur la tumeur résiduelle sans majorer la toxicité des tissus sains. Cette approche constitue une alternative thérapeutique majeure pour les patients inopérables ou refusant la chirurgie, favorisant l'obtention d'une réponse clinique complète et l'intégration sécurisée dans un protocole de préservation d'organe (Watch & Wait).
- La généralisation du schéma TNT complet (6 cycles de consolidation ou induction type mFOLFIRINOX) est la voie privilégiée pour franchir le seuil des 70 % de survie sans métastases pour les patients à haut risque.
- Le recours systématique au dosage de l'uracilémie dans le bilan préthérapeutique permettra de dépister le déficit en Dihydroxy-Pyrimidine Déshydrogénase (DPD) afin de prévenir les toxicités sévères, voire létales, liées aux fluoropyrimidines (5-FU ou Capécitabine)
- L'intégration systématique du profil MSI/MMR devient un prérequis. Pour les patients dMMR/MSI-H, l'introduction préopératoire d'inhibiteurs de checkpoints (type Dostarlimab) ouvre la voie à des taux de réponse complète sans précédent.
- Pour les patients du groupe, bon pronostic atteignant une réponse clinique complète (cCR), la stratégie de surveillance active (Non-Operative Management - NOM) s'impose désormais comme une perspective majeure. L'objectif est de s'affranchir de la morbidité chirurgicale afin d'éviter ou, à tout le moins, de diminuer les séquelles fonctionnelles substantiels rapportées dans notre étude, qu'elles soient digestives (syndrome LARS), urinaires ou sexuelles. Toutefois, cette approche doit être conduite avec une extrême prudence. Comme le préconise les recommandations de l'ESMO 2024, la sélection des candidats au "Watch & Wait" ne doit souffrir d'aucun

compromis sur la sécurité oncologique, garantissant ainsi que le bénéfice fonctionnel ne se fasse jamais au détriment de la survie globale.

- Le monitoring dynamique de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) ou biopsie liquide postopératoire représente un levier prometteur pour identifier les patients nécessitant une intensification adjuvante ou, à l'inverse, une désescalade thérapeutique.
- Grâce à l'intelligence artificielle appliquée à l'imagerie, nous pouvons désormais prédire l'agressivité tumorale avant même la chirurgie. Cette approche transforme notre prise en charge en substituant une décision basée sur le stade initial par une décision adaptée à la réponse biologique individuelle du patient.

Au final, si la TME et la radiothérapie restent les piliers du contrôle local, la survie à long terme des formes localement avancées reste tributaire du contrôle systémique et dépendra désormais de notre capacité à intégrer ces innovations biologiques et technologiques pour transformer la stratégie néoadjuvante en une véritable thérapie de précision.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

References

- [1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- [2]. Raab R, Meyer HJ, Werner U. Surgery for rectal cancer. In: Bleiberg H, Kemeny N, editors. *Colorectal Cancer.* London: Martin Dunitz; 2002. p. 173-84.
- [3]. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69(10):613-16.
- [4]. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-33.
- [5]. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Alberti MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCO 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620-25.
- [6]. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1927-34.
- [7]. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Careic M, Daban A, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):184-90.
- [8]. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1785-96.
- [9]. Bachet JB, Benoist S, Mas L, Huguet F. Traitement néoadjuvant des cancers du rectum. *Bull Cancer.* 2021;108(9):855-67.
- [10]. Hamdi Cherif M, Kara L, Atoui S, Boudefar F, et al. Situation épidémiologique du cancer en Algérie. *Alg Health Sci J.* 2020;2(Suppl 1):S13-S30.
- [11]. Institut National de Santé Publique (INSP). Tendances évolutives des cinq premiers cancers (2002-2021). Alger: INSP; 2024. Disponible sur: www.insp.dz
- [12]. Olschwang S. Cancer du colon héréditaire non polyposique (syndrome HNPCC). Encyclopédie Orphanet. 2004. Disponible sur: www.orpha.net
- [13]. Bercovich D, Half E, Rozen P. Polyposé adénomateuse familiale. Encyclopédie Orphanet. 2009. Disponible sur: www.orpha.net

- [14]. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2406-15.
- [15]. Chanson P, Salenave S. L'acromégalie. *Encyclopédie Orphanet*. 2007. Disponible sur: www.orpha.net
- [16]. Haute Autorité de Santé (HAS). Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer colorectal. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
- [17]. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, et al. Cancer du rectum. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)*. 2013. Disponible sur: www.tncd.org
- [18]. Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni T. Cancer du rectum: anatomie chirurgicale, préparation à l'intervention, installation du patient. *EMC - Chirurgie*. 2004;1(3):275-92.
- [19]. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(9):1274-80.
- [20]. Kaur H, Ernst RD, Rauch GM, Harisinghani M. MRI for extranodal extension of rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(11):3527-35.
- [21]. Istvan G, Perniceni T, Burin M, Gayet B, Levard H, Boudet MJ, et al. Préservation de l'innervation sexuelle dans la chirurgie du cancer du rectum. *Ann Chir*. 1997;51(2):137-43.
- [22]. Dergelet F. Rectum : Anatomie, pathologies, traitements. *Passeport Santé*. 2023. Disponible sur: www.passeportsante.net
- [23]. Lledo G. Cancer colorectal : Les take home messages. *Hegel*. 2011;4(4):43-63.
- [24]. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2487-92.
- [25]. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-6.
- [26]. Association Française de Chirurgie (AFC). Choix des thérapeutiques du cancer du rectum. *Recommandations pour la pratique clinique*. *Colon Rectum*. 2007;1:23-34.
- [27]. Tilly C, Lefèvre JH, Svrcek M, Shields C, Fléjou JF, Tiret E, Parc Y. R1 rectal resection: look up and don't look down. *Ann Surg*. 2014;260(5):794-9.
- [28]. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv22-iv40.
- [29]. García-Granero E, Faiz O, Munoz E, Frasson M, Garcia-Safont MJ, Lledo S, et al. Évaluation macroscopique de l'exérèse mésorectale dans le cancer du rectum : un outil utile pour améliorer le contrôle de la qualité dans une équipe multidisciplinaire. *Ann Chir*. 2009;115(3):3400-11.

- [30]. Quirk P, Steele R, Monson J, Grieve R, Kerr D, Parmar M, et al. Effet du plan de chirurgie réalisé sur la récurrence locale chez les patients atteints d'un cancer du rectum opérable : une étude prospective utilisant les données de l'essai clinique randomisé MRC CR07 et NCIC-CTG CO16. *Lancet*. 2009;373(9666):821-8.
- [31]. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):359-67.
- [32]. Cotte E, Artru P, Bachet JB, Benhaim L, Bibeau F, Christou N, et al. Cancer du rectum. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)*. 2023. Disponible sur: www.tncd.org
- [33]. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835-44.
- [34]. Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, et al. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):127-34.
- [35]. Bibeau F, Boissière F, Laurent-Puig P. Formes familiales des cancers colorectaux techniques diagnostiques. *Colon Rectum*. 2011;5(3):179.
- [36]. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Meyerhardt JA, Schrag D. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2091-6.
- [37]. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3753-60.
- [38]. Bates DD, Homsy ME, Chang KJ, Lalwani N, Horvat N, Sheedy SP. MRI for Rectal Cancer: Staging, mrCRM, EMVI, Lymph Node Staging and Post-Treatment Response. *Clin Colorectal Cancer*. 2022;21(1):10-8.
- [39]. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3878-84.
- [40]. Harewood GC. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):623-7.
- [41]. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(3):359-68.
- [42]. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic Resonance Imaging-Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3753-60.

- [43]. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):227-34.
- [44]. Loriot MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dihydropyrimidine déhydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPGx networks. *Bull Cancer.* 2018;105(4):397-407.
- [45]. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010.
- [46]. Chang, Georje J. *AJCC (American Joint Committee on Cancer). Cancer Staging 8th.* October 6, 2016 : P. 14-16. <http://cancerbulletin.facs.org>
- [47]. Appelt AL, Planchamp F, Rodel C, Rodel F, Rodrigus P, Rodriguez-Braun E, et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):74-80.
- [48]. Pahlman L, Gunnarsson U. Neoadjuvant and adjuvant radio- and radio-chemotherapy of rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis.* 2000;15(1):1-8.
- [49]. Marks G, Mohiuddin M, Masoni L. The reality of radical sphincter preservation surgery for cancer of the distal 3 cm of rectum following high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(4):779-83.
- [50]. Horn A, Morild I, Dahl O. Tumour shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas. *Radiother Oncol.* 1990;18(1):19-28.
- [51]. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811-20.
- [52]. Van Gijn W, Marijnen CA, Rodel C, Rodel F, Rodrigus P, Rodriguez-Braun E, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):575-82.
- [53]. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Alberti MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCO 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620-5.
- [54]. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic M, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114-23.
- [55]. Sauer R, Becker H, Rodel C, Rodel F, Rodrigus P, Rodriguez-Braun E, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40.
- [56]. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the

German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-33.

[57]. Folkesson J, Dickman PW, Nilsson B, Gunnarsson U, Martling A, Rutqvist LE, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644-50.

[58]. Conroy T, Goéré D, Messager M, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 6-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl):abstr 3504.

[59]. Dijkstra EA, Nilsson PJ, van Etten B, van de Velde CJH, Hospers GAP, Putter H, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023;278(4):e766-e772.

[60]. Gerard JP, Buyse M, Rodel C, Rodel F, Rodrigus P, Rodriguez-Braun E, et al. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81(1):21-8.

[61]. Gerard JP, Chapet O, Rodel C, Rodel F, Rodrigus P, Rodriguez-Braun E, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2404-9.

[62]. Ortholan C, et al. Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):e165-71.

[63]. Habr-Gama A, et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(12):1927-34.

[64]. Chua YJ, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):241-8.

[65]. Bujko K, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):15-24.

[66]. Bujko K, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-23.

[67]. Bujko K, Bujko M. Point: short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21(3):220-7.

[68]. Ngan SY, 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. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-33.

- [69]. Erlandsson J, 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):336-46.
- [70]. Van Dijk TH, et al. Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumor and metastases in primary stage IV rectal cancer: A phase II multicenter study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(15_suppl):3638-3638.
- [71]. Valentini V, Gambacorta MA, Cellini F, et al. L'essai INTERACT : résultats à long terme d'un essai randomisé sur la radiochimiothérapie préopératoire à base de Capecitabine intensifiée par un boost concomitant ou de l'Oxaliplatine, pour le cancer du rectum cT2 (distal)-cT3. *Radiother Oncol.* 2019;134:110-8.
- [72]. Janjan NA, Crane CN, Feig BW, et al. Essai prospectif de radiothérapie préopératoire concomitante avec boost et perfusion continue de 5-fluorouracile pour le cancer du rectum localement avancé. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):713-8.
- [73]. Yang Y, Liu Q, Jia B, et al. Arthrothérapie volumétrique modulée préopératoire avec boost intégré simultané pour le cancer du rectum distal localement avancé. *Cancer Treat Res.* 2019;18:1533033818824367.
- [74]. Hernando-Requejo O, Lopez M, Cubillo A, et al. Réponses pathologiques complètes dans le cancer du rectum localement avancé après IMRT préopératoire et chimioradiothérapie avec boost intégré. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(6):515-20.
- [75]. Osti MF, Agolli L, Bracci S, et al. Chimioradiothérapie néoadjuvante associée à une radiothérapie avec boost associée à la capecitabine chez les patients atteints d'un cancer du rectum. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(7):835-42.
- [76]. Alongi F, Fersino S, Mazzola R, et al. Intensification de la dose de rayonnement en chimio-radiothérapie préopératoire pour le cancer du rectum localement avancé. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(2):189-96.
- [77]. Badakhshi H, Ismail M, Boskos C, Zhao K, Kaul D. Le rôle de la radiothérapie concomitante dans la chimioradiothérapie néoadjuvante pour le cancer rectal localement avancé. *Anticancer Res.* 2017;37(6):3201-5.
- [78]. Wang J, Guan Y, Gu W, et al. Chimioradiothérapie néoadjuvante de longue durée avec ou sans boost concomitant dans le cancer du rectum localement avancé : un essai randomisé, multicentrique, de phase II (FDRT-002). *Radiat Oncol.* 2019;14:215.
- [79]. Appelt AL, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: A prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919-27.
- [80]. NCCN Guidelines: Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal cancer. Version 4.2023_July25. *Natl Compr Canc Netw*; 2023. Disponible sur: www.nccn.org
- [81]. Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, K Krishn. Rectal Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(10):1139-67.

- [82]. Bahadoer RR, Dijkstra EA. Patterns of locoregional failure and distant metastases in patients treated for locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(1):Abstract e34.
- [83]. WO JY, et al. T3N0 rectal cancer: radiation for all? *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):212-9.
- [84]. Park JH, Kim DY, Kim YH, Park JW, Choi HS, Lee HS, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*. 2011;117(16):3703-12.
- [85]. Stephens RJ, Thompson LC, Quirk P, Steele R, Grieve R, Couture J, et al. Impact de la radiothérapie préopératoire de courte durée pour le cancer du rectum sur la qualité de vie des patients : données de l'essai clinique randomisé du Conseil de recherches médicales CR07/Institut national du cancer du Canada du groupe d'essais cliniques C016. *J Clin Oncol*. 2010;28(26):4233-39.
- [86]. Gerard JP, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4558-65.
- [87]. Nijkamp J, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):103-10.
- [88]. Roels S, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):1129-42.
- [89]. Myerson RJ, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):824-30.
- [90]. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). Bethesda (MD): ICRU; 1993.
- [91]. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62). Bethesda (MD): ICRU; 1999.
- [92]. Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Chiloiro G, Coco C, Das P, et al. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2016;120(2):195-201.
- [93]. Blanchard P, Chapet O. Tissue tolerance to external beam radiation therapy: Rectum. *Cancer Radiother*. 2010;14(4-5):354-8.
- [94]. Wiltshire KL, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):709-16.
- [95]. Mok H, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma. *Radiat Oncol*. 2011;6:63.

- [96]. Vuong T, Devic S, Podgorsak E. High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(9):701-5.
- [97]. Hofheinz RD, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):579-88.
- [98]. Roh MS, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):3503-3503.
- [99]. Schmoll HJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: First results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(15_suppl):3531-3531.
- [100]. Aschele C, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2773-80.
- [101]. Rodel C, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):679-87.
- [102]. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331(8):502-7.
- [103]. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1927-34.
- [104]. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):579-88.
- [105]. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1744-50.
- [106]. Kapiteijn E, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-46.
- [107]. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant Capecitabine plus Oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):859-65.

- [108]. Fernández-Martos C, Pericay C, Losa F, García-Albeniz X, Alonso V, Casado E, 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 Oncol.* 2019;5(11):1566–73.
- [109]. Maréchal R, Vos B, Polus M, Delaunoit T, Almerey T, Maurage J, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1525–30.
- [110]. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1620-7.
- [111]. Borg C, Manton G, Boudghène F, Itti E, Mineur L, André T, et al. Efficacy and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: final results of a randomized, noncomparative phase 2 INOVA study. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(3):200–8.
- [112]. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, Nash GM, Temple LK, Weiser MR, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer.* 2015;15:767.
- [113]. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2546–56.
- [114]. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3212–22.
- [115]. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, Rio E, François E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-15.
- [116]. Conroy T, Etienne PL, Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(17_suppl):LBA3504.
- [117]. Lambert A. Cancer du rectum T3 ou T4 M0 - mFOLFIRINOX, traitement néoadjuvant standard confirmé dans PRODIGE 23. *ASCO Direct.* 12 juil 2023.
- [118]. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Kranenbarg EM, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by

preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol.* 2020;147:75–83.

[119]. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42.

[120]. Fernández-Martos C, Pericay C, Losa F, García-Albeniz X, Alonso V, Casado E, 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 Oncol.* 2019;5(11):1566–73.

[121]. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):513-8.

[122]. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg.* 2023;278(4):e766–72.

[123]. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang LM, Jiang J, Li N, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2020;40(15):1681–92.

[124]. Zhang J, Chi P, Lan P, Cui L, Wei H, Zhao R, et al. Long-term outcome of neoadjuvant mFOLFOX6 with or without radiation therapy versus fluorouracil plus radiation therapy for locally advanced rectal cancer: A multicenter, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):3505.

[125]. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(4):322-34.

[126]. Basch E, Dueck AC, Mitchell SA, Mamon H, Weiser M, Saltz L, et al. Patient-reported outcomes during and after treatment for locally advanced rectal cancer in the PROSPECT trial (Alliance N1048). *J Clin Oncol.* 2023;41(21):3724-34.

[127]. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-7.

[128]. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg.* 2012;99(7):897-909.

[129]. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(1):99-107.

- [130]. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Yuval JB, Liska D, Arredondo J, et al. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(5):500–6.
- [131]. Thompson HM, Omer DM, Lin S, Williams H, Verheij FS, Yuval JB, et al. Organ preservation and survival by clinical response grade in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy: a secondary analysis of the OPRA randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350903.
- [132]. Kishore C, Bhadra P. Current advancements and future perspectives of immunotherapy in colorectal cancer research. *Eur J Pharmacol*. 2021;893:173819.
- [133]. Zhou L, Yang XQ, Zhao GY, Wang FJ, Liu X. Meta-analysis of neoadjuvant immunotherapy for non-metastatic colorectal cancer. *Front Immunol*. 2023;14:1044353.
- [134]. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-51.
- [135]. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Seymour MT, Taylor RE, Boardman PJ, et al. A ‘modified de Gramont’ regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002;87(4):393-9.
- [136]. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, André T, Carola E, Mabro M, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000;11(11):1477-83.
- [137]. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Rodriguez-Furlane F, Aranda E, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):102-9.
- [138]. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Laethem JL, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1465-71.
- [139]. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François E, Mesgouez-Nebout N, 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. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702–15.
- [140]. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1225-33.
- [141]. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, et al. Adjuvant FOLFOX-4 with and without cetuximab in KRAS wild-type patients with resected stage III colon cancer: results from PETACC-8 intergroup trial. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 4):iv17.
- [142]. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced

rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3223–33.

[143]. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, Parekh H, Lee JJ, Overman MJ, et al. Immunotherapy for colorectal cancer: a review of current and novel therapeutic approaches. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(11):1131–41.

[144]. Kanani A, Veen T, Søreide K. Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer. *Br J Surg.* 2021;108(12):1417–25.

[145]. Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities. *Front Immunol.* 2022;13:795972.

[146]. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2363-76.

[147]. Hu H, Kang L, Zhang J, Wu Z, Wang H, Huang M, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(1):38-48.

[148]. Wang QX, Xiao BY, Cheng Y, Wu AW, Zhang T, Wang H, et al. Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: a multicentre cohort study. *Eur J Cancer.* 2022;174:176-84.

[149]. Heald RJ, Ryall D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986;1(8496):1479-82.

[150]. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg.* 2007;246(3):481-8.

[151]. Rullier E. Transanal mesorectal excision: the new challenge in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(7):621-2.

[152]. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811-20.

[153]. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Martling A, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg.* 2007;94(10):1285-92.

[154]. Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, Ulrich A, Bruckner T, Diener MK, et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2015;102(7):735-45.

[155]. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2012;255(5):922-8.

- [156]. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis.* 2013;15(9):1130-9.
- [157]. Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, Kranenbarg EM, Mesker WE, Christie D, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(2):106-14.
- [158]. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(7):918-28.
- [159]. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lindegaard JC, Laurberg S. Urinary and sexual dysfunction in women after resection with and without preoperative radiotherapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis.* 2015;17(3):202-10.
- [160]. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2010.
- [161]. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD002200.
- [162]. Bouché O, Hoeffel C, Meillan N, Mirabel X, Pioche M, Rivin Del Campo E, et al. Rectal cancer - French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFP, RENAPE, SNFCP, AFEF, SFR, and GRECCAR). *Dig Liver Dis.* 2024 Dec 17:S1590-8658(24)01117-4.
- [163]. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(20):2411-20.
- [164]. Khakoo S, Carter PD, Brown G, Valeri N, Picchia S, Szarynska-Boyd M, et al. Circulating tumor DNA as a prognostic and predictive biomarker in rectal cancer during neoadjuvant treatment. *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):1971-81.
- [165]. Vidal J, Casadellà N, Saoudi N, García-Albeniz X, Élez E, Argilés G, et al. Liquid biopsy in the management of rectal cancer: a review. *ESMO Open.* 2025;10(1):104382.
- [166]. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
- [167]. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology.* 2020;158(2):341-53.
- [168]. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022.* Atlanta: American Cancer Society; 2020.
- [169]. Bouzid K, Hamdi Cherif M, Kandouci AB, Kara L, Madani K. L'épidémiologie des cancers en Algérie. *African Journal of Oncology.* 2019;5(1):45-53.

- [170]. Denost Q, Rullier E, Brochier S, Vendrely V, Capdepont M, Rullier A. Impact of the new definition of the upper rectum on the management of rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(6):1397-404.
- [171]. Gao Y, Li M, Chen J, Yan S, Wang G, Wen G, et al. Knowledge of a cancer diagnosis is a protective factor for the survival of patients with cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):43.
- [172]. Ogura A, Konishi T, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Braendengen M, Glimelius B, et al. Impact of lateral lymph node metastasis on local recurrence after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer with curative resection. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):321-30.
- [173]. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. (World Health Organization classification of tumours; vol. 1).
- [174]. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 3.2024). *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):10.6004/jnccn.2024.0041.
- [175]. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. Version 1.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2025.
- [176]. Glynne-Jones R, Wotherspoon A, Kaur P, Adams R, Beets-Tan RG, Brown G, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with rectal cancer. *Ann Oncol*. 2024;35(10):845-62.
- [177]. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26(2):303-12.
- [178]. van den Broek JJ, Bastiaannet E, Dekker JWT, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Time to treatment and survival in colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(1):1-9.
- [179]. Waterland P, Goonetilleke K, Wells AU, Katsaiti IA, Nevill AM, Isbister W, et al. Effect of delay to surgery on survival in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2016;103(1):154-62.
- [180]. Dekker JW, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(12):1180-6.
- [181]. Bonnel C, Parc YR, Pocard M, Dehni N, Caplin S, Duval H, et al. Effects of preoperative radiotherapy for primary resectable rectal adenocarcinoma on male sexual and urinary function. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(7):934-9.
- [182]. Custers PA, van der Sande ME, Grotenhuis BA, Tanis PJ, van Westreenen HL, van Lenthe M, et al. Long-term quality of life and functional outcome of patients with rectal cancer following a watch-and-wait approach. *JAMA Surg*. 2023;158(6):e230146.
- [183]. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-82.

- [184]. Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1996;182(6):495-502.
- [185]. Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, Asano T, Cohen Z, Swallow CJ, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2005;242(2):212-23.
- [186]. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg*. 2008;95(8):1020-8.
- [187]. Heriot AG, Tekkis PP, Fazio VW, Neary P, Lavery IC. Adjuvant radiotherapy is associated with increased sexual dysfunction in male patients undergoing resection for rectal cancer: a predictive model. *Ann Surg*. 2005;242(4):502-10.
- [188]. Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, Nieman FH, Bongers MJ, Beets GL, et al. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy versus standard resection - a matched-controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(10):1032-40.
- [189]. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryj M, 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. *Ann Oncol*. 2016;27(5):834-42.
- [190]. Blache A, Salleron J, Miroir J, Fleury B, Rivin del Campo E, Huguet F, et al. Rectal cancer radiotherapy: 2025 update. *Cancer Radiother*. 2025;29:104722.
- [191]. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith JJ, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in stages II and III rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1131-9.
- [192]. Tan JJ, Carten RV, Babiker A, Abulafi M, Lord AC, Brown G. Prognostic importance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal cancer: a literature review and systematic meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(2):385-94.
- [193]. Dong C, Ding Y, Weng S, Sun Y, Li J, Xu J, et al. Update in version 2021 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2020. *Chin J Cancer Res*. 2021;33(3):302-7.
- [194]. Airoidi M, Rosello S, Desiderio J, Giraud G, Mineur L, Myint AS, et al. Advances in the management of locally advanced rectal cancer: A shift toward a patient-centred approach to balance outcomes and quality of life. *Cancer Treat Rev*. 2025;132:103015.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de surveillance

Fiche de surveillance hebdomadaire du traitement: CT- RCC

Nom		Age	
	Prenom		ID

Debut du t

FOLFOX

54GY

CAPEOX

50.4Gy

Toxicité thérapeutique

SEMAINE	Date	Nbre des séances	HB	HTE	VGM	TGO/TGP	Nombre selles	Nausées	nombre de vomissements	Épithéiite	Anite	Troubles urinaires	Douleur Ab/ pelv	Perte de poids	Autres
Avant TRT															
PREMIÈRE															
DEUXIÈME															
TROISIÈME															
QUATRIÈME															
CINQUIÈME															
SIXIÈME															

Annexe 2:

Tableau: Classification TNM 7^{ème} édition (UICC 2009) [45]

TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
 T0 : Pas de signe de tumeur primitive
 Tis : Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
 T1 : Tumeur envahissant la sous-muqueuse
 T2 : Tumeur envahissant la musculuse
 T3 : Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonisés
 T4 : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral
 T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral
 T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures (comprend l'invasion des autres segments du côlon ou du rectum par la voie de la séreuse, prouvée par l'examen microscopique)

NX : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
 N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale
 N1 : Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
 N1a : Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional
 N1b : Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
 N1c : Nodule(s) tumoral, satellite(s)* dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonisés péri-coliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale
 N2 : Métastase dans \geq 4 ganglions lymphatiques régionaux
 N2a : Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
 N2b : Métastase dans \geq 7 ganglions lymphatiques régionaux

M0 : pas de métastase
 M1 : présence de métastase(s) à distance
 M1a : Métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional)
 M1b : Métastases dans plus d'un organe
 Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Les stades :

Stade 0	Tis N0 M0	Stade I	T1, T2 N0 M0
Stade II	T3, T4 N0 M0	Stade IIA	T3 N0 M0
Stade IIB	T4a N0 M0	Stade IIC	T4b N0 M0
Stade III	tous T N1, N2 M0	Stade IIIA	T1, T2 N1 M0/ T1 N2a M0
Stade IIIB	T3, T4a N1 M0 / T2, T3 N2a M0	Stade IIIC	T4a N2a M0/ T3, T4a N2b M0 / T4b N1, N2 M0
Stade IVA	tous T tous N M1a	Stade IVB	tous T tous N M1b

Annexe 3:

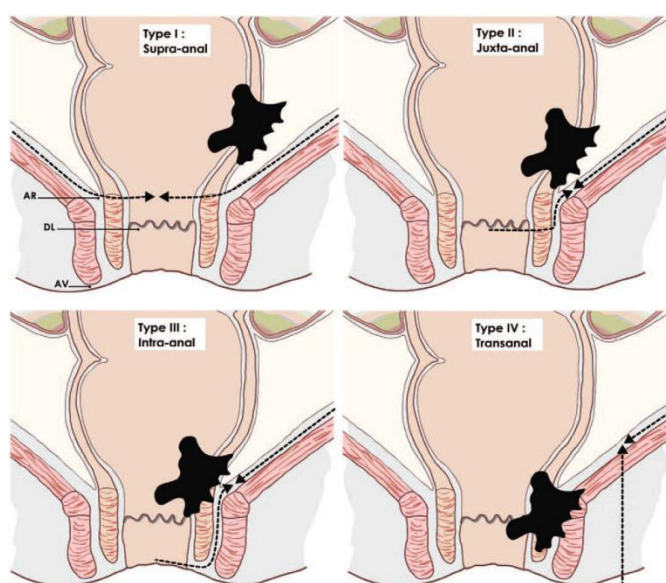
Tableau: Classification de P.Quirk de l'intégrité du mésorectum ^[30]

Mésorectum	Complet G3)	Presque complet (G2)	Incomplet (G1)
Aspect du mésorectum	Complet, surface lisse	Modérement, épais, surface irrégulière	Peu épais, irrégularités jusqu'à la musculéuse
Plaie du méso	< 5mm	>5 mm	Musculéuse visible
Effet de cône	Absent	Modéré	Présent
Marge circonférentielle	Régulière	Irrégulière modérées	Très irrégulière

Annexe 4 :

Classification de Rullier des cancers du bas rectum ^[151]:

- Type I : tumeurs supra-anales >1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec anastomose colo-anales)
- Type II : tumeurs juxta-anales < 1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne partielle)
- Type III : tumeurs intra-anales : atteinte du sphincter interne (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne totale)
- Type IV : tumeurs trans-anales : atteinte du sphincter externe (pas de traitement



conservateur possible, amputation abdomino-périnéale)

Figure : Classification de Rullier des cancers du bas rectum
AR = anal ring (bord supérieur du sphincter), DL = dentate line (ligne pectinée)
AV = anal verge (marge anale). Les pointillés représentent le plan de dissection chirurgica

Annexe 5 :

Tableau: Critères de toxicités NCI-CTC (CTCAE Version 4.0)^[160]

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	G5
constipations	Symptômes occasionnels ou intermittents; recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, Adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial, incontinence hospitalisation requise augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Douleur abdominale	Douleur légère	Douleur modérée; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne		
Douleur anale	Douleur anale	Douleur modérée; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne		
Douleur rectale	Douleur rectale	Douleur modérée; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne		
Fistule rectale	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique; altération de la fonction gastro-intestinale	Altération sévère de la fonction gastro-intestinale; nécessitant une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation; indication d'une chirurgie élective	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Vomissement	1-2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	3-5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	>=6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Hémorragie recto-anale	Léger; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés; nécessitant un traitement médical ou une cautérisation mineure	Nécessitant une transfusion, un examen radiologique, endoscopique ou indication d'une chirurgie élective	Mise en jeu du pronostic vital: prise en charge en urgence	Décès
Incontinence fécale	Utilisation occasionnelle de protections	Utilisation quotidienne de protections	Symptômes sévères; indication d'une chirurgie élective		
Obstruction rectale	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique; altération de la fonction gastro-intestinale; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Hospitalisation requise; indication d'une chirurgie élective; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne; invalidant	Mise en jeu du pronostic vital; intervention chirurgicale requise en urgence	Décès
Anémie	Hémoglobine (Hb) <10,0 g/dL	Hb <10,0-8,0 g/dL	Hb <8,0-6,5 g/dL transfusion indiquée	pronostic vital en jeu: prise en charge en urgence	Décès
Thrombopénie	<150,000-75,000/mm ³	<75,000-50,000/mm ³	<50,000-25,000/mm ³	<25,000/mm ³	
Leucopénie GB	<4000-3000/mm ³	<3000-2000/mm ³	<2000-1000/mm ³	<1000/mm ³	
Lésions cutanées	Asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Sévère ou médicalement significatif mais indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds).	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modifications cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne		
Perte de poids	5 to <10 % de la valeur de base ne nécessitant aucun traitement	10-<20% de la valeur de base nécessitant un support nutritionnel	>=20% de la valeur de base nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale		

Annexe 6:

Tableau: Score de LARS (Emmertsen et al) ^[155]

Question	Options de réponse	Score
1. Vous arrive-t-il de ne pas pouvoir contrôler vos gaz ?	Non, jamais	0
	Oui, moins d'une fois par semaine	4
	Oui, au moins une fois par semaine	7
2. Avez-vous des fuites accidentelles de selles liquides ?	Non, jamais	0
	Oui, moins d'une fois par semaine	3
	Oui, au moins une fois par semaine	3
3. À quelle fréquence allez-vous à la selle ?	Plus de 7 fois par jour (24 heures)	4
	4 à 7 fois par jour (24 heures)	2
	1 à 3 fois par jour (24 heures)	0
	Moins d'une fois par jour (24 heures)	5
4. Devez-vous retourner à la selle dans l'heure qui suit la précédente ?	Non, jamais	0
	Oui, moins d'une fois par semaine	9
	Oui, au moins une fois par semaine	11
5. Avez-vous une envie si pressante que vous devez courir aux toilettes ?	Non, jamais	0
	Oui, moins d'une fois par semaine	11
	Oui, au moins une fois par semaine	16

Instructions : Additionnez les scores des 5 réponses pour obtenir un score final total

Interpretation:

0- 20: absence de syndrome de résection antérieure

21- 29: syndrome de résection antérieur mineur

30- 42: syndrome de résection antérieur majeur

SUMMARY

ملخص

RÉSUMÉ

Title: Intensification of neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer: a prospective study

Introduction: Locally advanced rectal cancer (LARC) is undergoing a marked epidemiological and therapeutic transition characterized by both a younger patient population and a shift towards intensified neoadjuvant therapy. While standard chemoradiotherapy (CRT) provides optimal local control, the eradication of micrometastases remains a challenge (30%). Our study evaluates the contribution of Total Neoadjuvant Therapy (TNT) in an Algerian hospital setting, stratifying tumors according to their clinical risk profile. The objective was to assess local and systemic control, the impact on recurrence-free survival (RFS), and 5-year overall survival (OS), with a multivariate analysis of risk factors using a Cox proportional hazards model.

Patients and Methods: We conducted a prospective study including 102 patients with locally advanced rectal cancer (stages II and III, ≤ 65 years), treated between 2015 and 2019 and followed until 2024. The study was stratified into two groups according to T,N and CRM: a "high-risk" group (CRM+ T3, T4, N2) that received neoadjuvant induction chemotherapy (6 weeks) and a boost of radiotherapy (total dose 54 Gy); and a "standard" group (resectable T3, N0-1) treated with conventional RCT. Patients were evaluated 4 to 6 weeks after treatment and underwent surgery at 8 weeks. Adjuvant chemotherapy was indicated based on histopathological prognostic factors.

Results: The 5-year overall survival (OS) was 81.8% [95% CI: 74.0–89.6%], the recurrence-free survival (RFS) was 70% [95% CI: 60.9–78.9%], and the disease-free survival (DFS) was 72.5% [95% CI: 63.8–81.2%]. The pCR was 23.5%; the local recurrence rate remained at 2.9%, and the metastatic recurrence rate at 15.7%. Multivariate analysis identified Pathological Complete Response (HR 0.154; $p=0.022$) and Surgical Radicalization (HR 0.002; $p=0.041$) as the two independent predictors of RFS. The radiotherapy boost to 54 Gy resulted in an objective improvement in RFS. There was no difference in toxicity between the two groups. Parietal extension (T), lymph node involvement (N), CRM, and radiotherapy adherence significantly impacted survival. A reversal of the sex ratio was observed in patients under 50 years of age, linked to a female predominance ($p=0.047$) and metabolic obesity ($p=0.002$).

Discussion: Our results validate the relevance of therapeutic stratification; RCT remains the gold standard for mobile T3, N0 and N1 limited to the mesorectum. For high-risk patients, despite encouraging results, a more robust systemic intensification (full TNT with 6 cycles) is certainly necessary to exceed the 70% recurrence-free survival threshold.

Conclusion: Tailoring treatment to individual risk profiles and optimizing neoadjuvant therapy for high-risk tumors are essential to transforming the prognosis of rectal cancer in Algeria. The availability of precision tools such as molecular biology, circulating tumor DNA (ctDNA), advanced imaging, immunotherapy, and innovative radiotherapy techniques (IMRT, VMAT, IGRT, Brachytherapy) is now indispensable to guarantee each patient an individualized management plan.

Keywords: Rectal cancer, systemic control, recurrence-free survival, TNT, radiotherapy boost, multivariate analysis.

العنوان: تكثيف العلاج المساعد الجديد لسرطان المستقيم الموضعي المتقدم: دراسة مستقبلية

مقدمة: يشهد سرطان المستقيم المتقدم موضعياً تحولاً وبائياً وعلاجياً ملحوظاً، يتميز بانخفاض متوسط أعمار المرضى وتوجه نحو العلاج المساعد الجديد المكثف. ورغم أن العلاج الكيميائي الإشعاعي التقليدي يوفر سيطرة موضعية مثلى، إلا أن استئصال النقائل المجهرية لا يزال يمثل تحدياً (30%). تقيم دراستنا مساهمة العلاج المساعد الجديد الشامل في مستشفى جزائري، مع تصنيف الأورام وفقاً لملفها السريري للمخاطر. كان الهدف هو تقييم السيطرة الموضعية والجهازية، وتأثيرها على البقاء على قيد الحياة دون انتكاس، والبقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات، وذلك من خلال تحليل متعدد المتغيرات لعوامل الخطر باستخدام نموذج كوكس للمخاطر النسبية.

المرضى والأساليب: أجرينا دراسة استباقية شملت 102 مريضاً مصاباً بسرطان المستقيم المتقدم موضعياً (المرحلتان الثانية والثالثة، ≥ 65 عاماً)، والذين عولجوا بين عامي 2015 و2019، وتمت متابعتهم حتى عام 2024. قُسمت الدراسة إلى مجموعتين وفقاً لتصنيف الورم (T) والعقد اللمفاوية (N) والهوامش الجراحية: مجموعة "عالية الخطورة T+CRM 3، 4T، 2N" تلقت علاجاً كيميائياً تحضيرياً مساعداً (لمدة 6 أسابيع) وجرعة إضافية من العلاج الإشعاعي (جرعة إجمالية 54 غراي)؛ ومجموعة "قياسية 3T قابلة للاستئصال، 1-0N" عولجت بالعلاج الإشعاعي الكيميائي التقليدي. خضع المرضى للتقييم بعد 4 إلى 6 أسابيع من العلاج، وأجريت لهم عملية جراحية بعد 8 أسابيع. تم تحديد العلاج الكيميائي المساعد بناءً على عوامل التنبؤ النسيجية المرضية.

النتائج: بلغ معدل البقاء على قيد الحياة الإجمالي لمدة 5 سنوات 81.8% [95% CI: 74.0–89.6%]، ومعدل البقاء على قيد الحياة الخالي من الانتكاس 70% [95% CI: 60.9–78.9%]، ومعدل البقاء على قيد الحياة الخالي من المرض 72.5% [95% CI: 63.8–81.2%]. وبلغ معدل الاستجابة المرضية الكاملة 23.5%، بينما بقي معدل الانتكاس الموضعي عند 2.9%، ومعدل الانتكاس النقيلي عند 15.7%. وحدد التحليل متعدد المتغيرات الاستجابة المرضية الكاملة $p=0.022$ ؛ 0.154HR ؛ $p=0.04$ ؛ 0.002HR ؛ $p=0.04$ كمتنبئين مستقلين لمعدل البقاء على قيد الحياة الخالي من الانتكاس. وأدى رفع جرعة العلاج الإشعاعي إلى 54 غراي إلى تحسن موضوعي في معدل البقاء على قيد الحياة الخالي من الانتكاس. ولم يلاحظ أي فرق في السمية بين المجموعتين. أثرت عوامل مثل امتداد الورم (T)، وانتشار الورم إلى العقد اللمفاوية (N)، وهامش الاستئصال الجراحي CRM، والالتزام بالعلاج الإشعاعي، بشكل كبير على معدل البقاء على قيد الحياة. ولوحظ انعكاس في نسبة الجنس لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 50 عاماً، ويرتبط ذلك بزيادة نسبة الإناث $p=0.047$ والسمنة الأيضية $p=0.002$.

المناقشة: تؤكد نتائجنا أهمية تصنيف العلاج؛ إذ لا يزال العلاج الإشعاعي الموجه بالصور المعيار الذهبي للأورام المتحركة من النوع 3T، 1NON. بالنسبة للمرضى المعرضين لمخاطر عالية، ورغم النتائج المشجعة، فإن تكثيف العلاج الجهازي بشكل أكثر فعالية (علاج إشعاعي كامل مع ست دورات) ضروري بالتأكيد لتجاوز عتبة البقاء على قيد الحياة دون انتكاس بنسبة 70%.

الخلاصة: يُعدّ تصميم العلاج بما يتناسب مع عوامل الخطر الفردية وتحسين العلاج المساعد قبل الجراحة للأورام عالية الخطورة أمراً بالغ الأهمية لتحسين مآل سرطان المستقيم في الجزائر. ويُعدّ توفر الأدوات الدقيقة، مثل البيولوجيا الجزيئية، والحمض النووي الوري المتداول (ctDNA)، والتصوير المتقدم، والعلاج المناعي، وتقنيات العلاج الإشعاعي المبتكرة (العلاج الإشعاعي المعدل الشدة، والعلاج الإشعاعي الحجمي المعدل، والعلاج الإشعاعي الموجه بالصور، والمعالجة الإشعاعية الموضعية)، ضرورياً لضمان هذه الرعاية الشخصية.

الكلمات المفتاحية: سرطان المستقيم، السيطرة الجهازية، البقاء على قيد الحياة بدون انتكاس، TNT، جرعة إضافية من العلاج الإشعاعي، التحليل متعدد المتغيرات.

Résumé

Introduction : Le cancer du rectum localement avancé (LARC) connaît une transition épidémiologique et thérapeutique marquée à la fois par un rajeunissement de la population et un glissement vers l'intensification du traitement néoadjuvant. Si la radiochimiothérapie (RCT) standard assure un contrôle local optimal, l'éradication des micrométastases demeure un défi (30 %). Notre étude évalue l'apport de la Total Neoadjuvant Therapy (TNT) dans un contexte hospitalier algérien, en stratifiant les tumeurs selon le profil de risque clinique. L'objectif était le contrôle local et systémique, l'impact sur la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) à 5 ans, avec une analyse multivariée des facteurs de risque par modèle de Cox.

Patients et méthode : Nous avons mené un travail prospectif incluant 102 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé (stades II et III, ≤ 65 ans), traités entre 2015 et 2019 et suivis jusqu'en 2024. L'étude était stratifiée en deux groupes selon le T, N et CRM : un groupe "haut risque" (T3 CRM+, T4, N2) ayant reçu une intensification néoadjuvante par chimiothérapie d'induction (6 semaines) et un boost de radiothérapie (dose totale 54 Gy) ; et un groupe "standard" (T3 résécables, N0-1) traité par RCT classique. Les patients ont été évalués 4 à 6 semaines après le traitement et opérés à 8 semaines. La chimiothérapie adjuvante était indiquée selon les facteurs histopronostiques.

Résultats : La SG à 5 ans s'établit à 81,8 % [IC95 % : 74,0-89,6 %], la SSR à 70 % [IC95% : 60,9%-78,9 %] et la SSM 72,5% [IC95%: 63,8-81,2 %] . La pCR 23,5%; le taux de récurrence locale est maintenu à 2,9 % et la récurrence métastatique à 15,7%. L'analyse multivariée identifie la Réponse Pathologique Complète (HR 0,154; $p=0,022$) et la Radicalité Chirurgicale (HR 0,002; $p=0,041$) comme les deux piliers indépendants de la SSR. Le boost de radiothérapie à 54Gy a permis une amélioration objective de la SSR. Il n'y avait pas de différence de la toxicité entre les deux groupes. L'extension pariétale (T), l'atteinte ganglionnaire (N), la CRM et l'observance de la radiothérapie ont significativement impacté les survies. Une inversion du sexe-ratio chez les moins de 50 ans a été observée, liée à une prédominance féminine $p=0,047$ et à l'obésité métabolique $p=0,002$.

Discussion : Nos résultats valident la pertinence de la stratification thérapeutique, la RCT reste souveraine pour les tumeurs T3 mobiles, N0-N1 limités au mésorectum. Pour les tumeurs haut risque, malgré nos résultats encourageants, une intensification systémique plus robuste (TNT complète à 6 cycles) est certainement nécessaire pour franchir le plafond de 70 % de survie sans récurrence.

Conclusion : L'adaptation du traitement au profil de risque individuel et l'optimisation du traitement néoadjuvant pour les tumeurs haut risque sont essentielles pour transformer le pronostic du cancer du rectum en Algérie. La disponibilité des moyens de précision tel que la biologie moléculaire, l'ADNtc, l'imagerie avancée, l'immunothérapie et les techniques innovantes de radiothérapie (RCMI, VMAT, IGRT, Curiethérapie) est désormais indispensable pour garantir cette prise en charge personnalisée.

Mots-clés : Cancer du rectum, contrôle systémique, survie sans récurrence, TNT, boost de radiothérapie, analyse multivariée.