



Le cancer colorectal en questions

Aide et Recherche en Cancérologie Digestive

Le cancer colorectal en questions

Pr Thierry ANDRÉ
Pr Florence HUGUET
Pr Yann PARC
Pr Julien TAIEB

Coordination : Professeur Aimery de GRAMONT

Cinquième édition : 2022



Publications de la Fondation A.R.C.A.D

Sous la direction du Professeur Aimery de GRAMONT

Le cancer du foie en questions (édition 2017)

Pr Thomas DECAENS, Pr Christophe AUBE
Dr Charlotte COSTENTIN, Pr Alain LUCIANI
Pr Pierre NAHON, Pr Eric VIBERT

Le cancer de l'estomac et du cardia en questions (réédition 2020)

Pr Thierry ANDRÉ, Pr Florence HUGUET,
Pr Guillaume PIESSSEN, Dr Aziz ZAAANAN

Le cancer de l'œsophage en questions (réédition 2015)

Dr Gérard LLEDO, Dr Pascal ARTRU,
Dr Raphaël BOURDARIAT, Pr Jérôme DESRAME,
Dr Bruno LANDI, Dr Vincent MAMMAR,
Dr Pascale MERE, Dr François MITHIEUX,
Pr Emmanuel MITRY

Le cancer du pancréas en questions (réédition 2019)

Pr Julien TAIEB, Pr Lilian SCHWARTZ, Pr Pascal HAMMEL

La recherche clinique en questions (édition 2010)

Ouvrage collectif coordonné par
le Pr Aimery de GRAMONT et le Pr Erick GAMELIN

Ces guides sont consultables et téléchargeables sur le site :

www.fondationarcad.org

**Ces guides sont rédigés gratuitement par les auteurs :
la fondation remercie d'avance ses généreux donateurs qui
soutiennent ce programme d'information très utile aux patients.
Pour faire un don à la fondation, consultez la page 185**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, sont réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la Fondation A.R.C.A.D est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Préface

La Fondation A.R.C.A.D, Aide et Recherche en Cancérologie Digestive, reconnue d'utilité publique par décret du 22 décembre 2006, a pour buts :

- l'information et l'aide auprès des patients atteints de cancers digestifs ;
- la promotion de la recherche clinique ainsi que des soins de qualité aux patients ;
- la sensibilisation de la population ainsi que des acteurs de santé pour une prévention et un dépistage accrus.

Parmi ses programmes d'actions, elle a décidé d'éditer une collection de guides sur chaque cancer digestif : côlon-rectum, estomac et cardia, pancréas, foie et voies biliaires, œsophage, tumeurs neuro-endocrines.

Cinq guides « *Le cancer de l'estomac et du cardia en questions* », « *Le cancer du pancréas en questions* », « *Le cancer de l'œsophage en questions* », « *Le cancer du foie en questions* », « *La recherche clinique en questions* » ont déjà été édités par la fondation et ont rencontré un vif succès auprès des patients et leur famille.

Ce guide, « *Le cancer colorectal en questions* », édité une première fois en 2009 a été réédité à plusieurs reprises et une nouvelle fois en 2022. L'objectif de ce guide est de fournir aux patients et à leurs proches les réponses aux principales questions qu'ils se posent.

Ont contribué à la rédaction de ce guide les experts suivants :

- Professeur Thierry André, oncologue médical, Hôpital Saint Antoine, Paris ;
- Professeur Florence HUGUET, oncologue radiothérapeute, Hôpital Tenon, Paris ;
- Professeur Yann PARC, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine, Paris ;
- Professeur Julien TAIEB, hépatogastroentérologue, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris .

Puisse cet ouvrage apporter l'information attendue par les patients.

Je remercie enfin tous ceux qui se sont mobilisés et se mobiliseront encore pour le succès des actions de la fondation.



Professeur Aimery de GRAMONT
Président de la Fondation A.R.C.A.D

www.fondationarcad.org

Professeur Aimery de Gramont

Président de la Fondation A.R.CA.D

Aimery de Gramont est professeur d'Oncologie Médicale depuis 1993. Il a été chef du service d'Oncologie Médicale à l'Hôpital Saint-Antoine à Paris jusqu'en 2014 et depuis, il occupe le poste de chef du service d'Oncologie Médicale de l'Institut Franco-Britannique à Levallois-Perret.

Il a été co-fondateur et président du groupe de recherche multidisciplinaire sur le cancer, le GERCOR de 1997 à 2015. Il est président-fondateur de la Fondation A.R.CA.D, fondation reconnue d'utilité publique, depuis sa création en 2006. Il est l'auteur ou le coauteur de plus de 370 articles de journaux scientifiques et a été un conférencier invité dans plus de 35 pays.

La recherche fondamentale et préclinique du Professeur de Gramont a porté principalement sur les domaines de la cytogénétique, de la biologie moléculaire, des thérapies ciblées, de l'immunothérapie adoptive et du développement de médicaments. Ses recherches cliniques ont porté principalement sur la thérapie des cancers gastro-intestinaux et ovariens. Il est membre du Groupe de Biologie et de Thérapeutique du Cancer, INSERM U938, Université Pierre et Marie Curie depuis 2005.

En tant que membre du GERCOD et du GERCOR, le Professeur de Gramont a joué un rôle central dans des programmes de recherche sur le cancer du côlon qui ont inclus les essais de plus 15 000 patients, auxquels s'ajoutent les presque 100 000 patients des bases de la Fondation A.R.CA.D.

Les auteurs

Professeur Thierry ANDRÉ

Thierry ANDRÉ est professeur des universités-praticien hospitalier d'Oncologie Médicale (Sorbonne Universités, Paris). Il est chef du service d'Oncologie Médicale de l'hôpital Saint Antoine (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) à Paris dans le 12ème arrondissement et membre de l'INSERM (Unité Mixte de Recherche Scientifique 938, Equipe Instabilité des Microsatellites et Cancer, Paris). Il est très impliqué au niveau national et international dans la recherche sur les tumeurs du tube digestif mais plus particulièrement du côlon et du rectum. Il a dirigé ou participé à plusieurs études nationales et internationales sur le sujet. Il est auteur ou co-auteur de 450 articles de journaux scientifiques et a été invité comme conférencier dans une trentaine de pays.

Ses principaux sujets de recherche/publications portent sur le traitement du cancer colorectal en situation adjuvante et métastatique et sur les cancers gastro-intestinaux présentant une instabilité des microsatellites (MSI) / une déficience de la réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Il a présidé le comité scientifique du groupe GERCOR et le comité scientifique de la Fondation A.R.C.A.D. Il est membre de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et du groupe Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT). Il a fait partie du comité éducatif de l'ASCO et de l'ESMO.

Professeur Florence HUGUET

Florence HUGUET est professeur des universités-praticien hospitalier d'Oncologie Radiothérapie (Sorbonne Université). Elle exerce à l'hôpital Tenon (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) à Paris dans le 20ème arrondissement où elle est cheffe de service d'Oncologie Radiothérapie. Son activité clinique se concentre sur les cancers digestifs et les cancers ORL, domaines dans lesquelles son expertise est reconnue sur le plan international. Elle a passé une année au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York. Elle enseigne à la Sorbonne Université où elle est responsable du département d'enseignement de cancérologie. Elle est titulaire d'une thèse de science en radiobiologie. Elle est autrice ou coautrice de plus de 100 publications référencées.

Professeur Yann PARC

Yann PARC est professeur des universités-praticien hospitalier de Chirurgie Générale et Digestive (Sorbonne Universités, Paris). Il est chef du service de Chirurgie Générale et Digestive de l'hôpital Saint Antoine (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) à Paris dans le 12ème arrondissement et membre de l'INSERM (Unité Mixte de Recherche Scientifique 938, Equipe Instabilité des Microsatellites et Cancer, Paris). Il est très impliqué au niveau national et international dans la recherche sur les cancers colorectaux, notamment MSI (microsatellites instables) depuis son séjour auprès du Docteur Stephen Thibodeau à la Mayo-Clinic et les formes familiales de cancers digestifs (Polypose adénomateuses familiales, syndrome de Lynch/HNPCC, forme familiale de cancer de l'estomac...). Il a réalisé ou participé à de nombreuses études nationales et internationales sur le sujet. Ses principaux sujets de recherche/publications portent sur le traitement du cancer du côlon, du rectum, les formes familiales de cancers digestifs et sur les cancers colorectaux MSI. Il est membre de nombreuses sociétés savantes dont l'ESA (european surgical association) et Insight Europe.

Professeur Julien TAIEB

Julien TAIEB est professeur des universités-praticien hospitalier d'Hépatogastro-entérologie (Université Paris V). Il exerce à l'hôpital Européen Georges Pompidou (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) à Paris dans le 15^e arrondissement. Spécialisé dans la prise en charge des cancers digestifs, chef du service d'oncologie digestive de l'hôpital Européen Georges Pompidou, il exerce en plus de ses fonctions hospitalières une importante activité de recherche clinique et fondamentale. Il est très impliqué au niveau national et international dans la recherche sur les tumeurs du côlon et a dirigé plusieurs études nationales et internationales sur le sujet.

Il est responsable pour la fédération francophone de cancérologie digestive du sous-groupe colon adjuvant.

Il participe, depuis 2013, à la rédaction du chapitre « cancer colorectal non métastatique » du Thesaurus National de bonne pratique en Cancérologie Digestive, c'est-à-dire du texte qui établit le standard de prise en charge du cancer du côlon en France.

Sommaire

| | |
|--------------------|----|
| Introduction | 14 |
|--------------------|----|

1 Généralités sur le cancer colorectal..... 16

| | | |
|-------|---|----|
| Q1 : | Quelle partie du corps est atteinte ? | 19 |
| Q2 : | Qu'est-ce que le cancer du côlon ou du rectum ? | 20 |
| Q3 : | Qu'est-ce qu'un polype ? | 22 |
| Q4 : | Le cancer colorectal est-il fréquent ? | 23 |
| Q5 : | Quels sont les principaux facteurs de risque ? | 24 |
| Q6 : | Cette maladie est-elle héréditaire ? | 26 |
| Q7 : | Quelle est la cause du cancer colorectal ? | 29 |
| Q8 : | Est-il possible de prévenir la survenue de la maladie ? | 32 |
| Q9 : | Comment dépister cette maladie ? | 33 |
| Q10 : | Pourquoi ce cancer arrive-t-il maintenant ? | 35 |

2 Le diagnostic du cancer colorectal..... 36

| | | |
|-------|--|----|
| Q11 : | Quels sont les symptômes ? | 39 |
| Q12 : | Quels sont les différents moyens de diagnostic ? | 41 |
| Q13 : | Quelle est l'étendue du cancer ? | 43 |
| Q14 : | Quels sont les différents stades de la maladie ? | 44 |

3 Le traitement du cancer colorectal..... 46

| | | |
|-------|--|----|
| Q15 : | Comment se prend la décision thérapeutique ? | 49 |
|-------|--|----|

1. LA CHIRURGIE

| | | |
|-------|---|----|
| Q16 : | Chirurgie par laparotomie, cœlioscopie ou robot : | 51 |
| | comment choisir ? | |
| Q17 : | Comment se déroule l'opération ? | 53 |
| Q18 : | En quoi consiste l'intervention et combien de temps | 55 |
| | dure-t-elle ? | |
| Q19 : | Qu'est-ce qu'une stomie (anus artificiel) ? | 61 |
| Q20 : | Quelles sont les suites immédiates de l'opération ? | 63 |
| Q21 : | Comment fonctionne l'intestin après l'opération ? | 64 |
| Q22 : | Quelles sont les complications possibles de la chirurgie ? .. | 65 |
| Q23 : | Combien de temps dure l'hospitalisation ? | 67 |

| | | |
|--------------|--|----|
| Q24 : | Quels sont les progrès chirurgicaux réalisés ? | 68 |
| Q25 : | Quelles sont les conséquences de l'opération à moyen et long terme ? | 69 |
| Q26 : | Comment vivre avec un anus artificiel définitif ou temporaire ? | 70 |
| Q27 : | Quel suivi doit être pratiqué après l'intervention ? | 71 |
| Q28 : | L'intervention peut-elle être évitée ? | 72 |
| Q29 : | L'intervention altère-t-elle la qualité de vie ? | 73 |
| Q30 : | Pourquoi recevoir un traitement complémentaire si la tumeur est totalement éliminée par la chirurgie ? | 73 |
| Q31 : | Chirurgie et traitement des métastases hépatiques : quelles indications, comment se déroule cette chirurgie ? | 74 |
| Q32 : | Chirurgie et thermo-ablation ou radiothérapie stéréotaxique des métastases pulmonaires : quelles indications, comment se déroule cette chirurgie ? | 78 |

2. LA CHIMIOTHÉRAPIE

| | | |
|--------------|---|----|
| Q33 : | Qu'est-ce que la chimiothérapie et quelles en sont les indications ? | 80 |
| Q34 : | Quels sont les médicaments utilisés et comment agissent-ils ? | 82 |
| Q35 : | Dans quel(s) cas la chimiothérapie adjuvante est-elle conseillée ou nécessaire ? | 84 |
| Q36 : | Combien de temps dure le traitement médical ? | 86 |
| Q37 : | Comment se passe la chimiothérapie adjuvante ? | 87 |
| Q38 : | Que faire avant un cycle de chimiothérapie ? | 90 |
| Q39 : | Comment et par quelle voie la chimiothérapie est-elle administrée ? | 91 |
| Q40 : | Est-il possible de n'être traité que par une chimiothérapie en comprimés ? | 92 |
| Q41 : | Une hospitalisation est-elle nécessaire pour recevoir une chimiothérapie ? | 93 |
| Q42 : | Qu'est-ce qu'une chambre implantable, une pompe portable de chimiothérapie ? | 94 |
| Q43 : | Qu'est-ce qu'une chimiothérapie intra-artérielle ? | 97 |
| Q44 : | Qu'est-ce qu'une « chimiothérapie hyperthermie intra péritonéale » (CHIP) ? | 98 |
| Q45 : | Quelles sont les associations médicamenteuses utilisées actuellement ? | 99 |

- Q46 :** Quels sont les effets secondaires de la chimiothérapie ?...101
- Q47 :** Comment gérer les effets secondaires ?103

3. LES THÉRAPIES CIBLÉES

- Q48 :** Thérapies ciblées : quelles significations ?.....107
- Q49 :** Quelles sont les différentes thérapies ciblées ? 108
- Q50:** Quel est l'intérêt de rechercher les mutations de111
certains gènes dans la tumeur (gènes KRAS, NRAS, BRAF et HER2) ?
- Q51 :** Est-ce que l'on peut prédire l'efficacité d'un traitement ?..112
- Q52 :** Quelle est la place de l'immunothérapie114
dans le cancer du côlon et du rectum avec métastases ?

4. LA RADIOTHÉRAPIE

- Q53 :** À quoi sert la radiothérapie ?.....119
- Q54 :** Pourquoi recevoir des rayons avant l'intervention ?120
- Q55 :** Pourquoi recevoir des rayons si le chirurgien121
a retiré toute la tumeur ?
- Q56 :** Quelle partie du corps va être irradiée ?.....122
- Q57 :** Quelles sont les autres indications de la radiothérapie ? ...123
- Q58 :** Comment se passe la radiothérapie ?.....124
- Q59 :** Quels sont les effets secondaires indésirables possibles ...126
pendant la radiothérapie et comment les atténuer ?
- Q60 :** Faut-il suivre un régime particulier pendant128
la radiothérapie ?
- Q61 :** Quelles nouvelles techniques de radiothérapie130
sont indiquées dans les cancers colorectaux ?

5. L'ÉVALUATION DU TRAITEMENT

- Q62 :** Quels examens doivent être pratiqués pendant132
et après le traitement ? L'imagerie et les marqueurs
- Q63 :** Faut-il une surveillance pendant et après le traitement ?..134
- Q64 :** Que signifient rémission, guérison et récurrence ?135

6. NOUVEAUTÉS ET AVANCÉES

- Q65 :** Quels sont les nouveaux examens ?138
- Q66 :** Qu'est-ce que la thérapie anti-angiogénique ?139

| | | |
|--------------|---|------------|
| Q67 : | Quels progrès peut-on attendre en chirurgie ? | 140 |
| Q68 : | Quels progrès peut-on attendre en radiothérapie ? | 141 |
| Q69 : | Que peut-on attendre de l'enquête génétique | 142 |
| | et des examens qui sont en rapport avec la génétique de l'individu ou de la tumeur ? | |
| Q70 : | Quelle stratégie globale de prise en charge | 144 |
| | thérapeutique des cancers du rectum ? | |
| Q71 : | Qu'est-ce que l'ADN tumoral circulant | 146 |
| | et à quoi cela sert ? | |
| 4 | La recherche clinique | 148 |
| Q72 : | Qu'est-ce qu'un essai clinique ? | 151 |
| Q73 : | Quels sont les essais cliniques en cours ?..... | 153 |
| 5 | Conseils pratiques | 156 |
| Q74 : | Faut-il changer d'alimentation après le traitement ? | 159 |
| Q75 : | Comment vivre au mieux pendant les traitements ?..... | 160 |
| Q76 : | Qu'en est-il des médecines parallèles ?..... | 161 |
| Q77 : | Est-ce normal de se sentir déprimé(e) | 162 |
| | et comment y faire face ? | |
| Q78 : | Comment annoncer son cancer à ses proches? | 164 |
| Q79 : | Un patient doit-il tenir son employeur informé | 165 |
| | de sa maladie ? | |
| Q80 : | Le cancer colorectal est-il pris en charge | 166 |
| | par la Sécurité Sociale ? | |
| Q81 : | Convention AERAS : comment bénéficier du droit | 167 |
| | à l'oubli suite à un cancer ? | |
| 6 | Pour en savoir plus : alimentation et cancer colorectal | 168 |
| 7 | Lexique | 174 |
| 8 | Soutenez la Fondation A.R.C.A.D : bon de soutien | 185 |

Introduction

Pendant longtemps les patients atteints par le cancer du côlon ou le cancer du rectum ont subi leur traitement sans vraiment comprendre ce qui leur arrivait. Par souci d'épargner à leurs patients une trop grande inquiétude, les médecins ne leur donnaient guère d'explications. Loin de rassurer, leur silence engendrait une angoisse bien plus importante que celle qu'aurait provoquée une information sincère et complète.

Cette période est désormais révolue. Les patients ont le droit de savoir et les médecins ont le devoir d'informer.

Depuis le 1^{er} mars 2002, un malade a le droit d'accéder à son dossier. Certains patients, ils sont rares, ne souhaitent pas recevoir une information aussi complète sur leur maladie. Ces patients sont évidemment libres de s'en remettre totalement à leur médecin sans poser de question.

Depuis le Plan cancer de janvier 2003, un dispositif d'annonce (mesure #40) a été mis en place pour expliquer et annoncer aux patients leur diagnostic et leur exposer les propositions thérapeutiques faites par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) qui doit précéder la mise en route des traitements.

On a diagnostiqué en 2021 (Globalcan) près de 46 000 nouveaux cas de cancer colorectal en France. C'est la troisième cause de cancer après la prostate chez l'homme et le sein chez la femme.

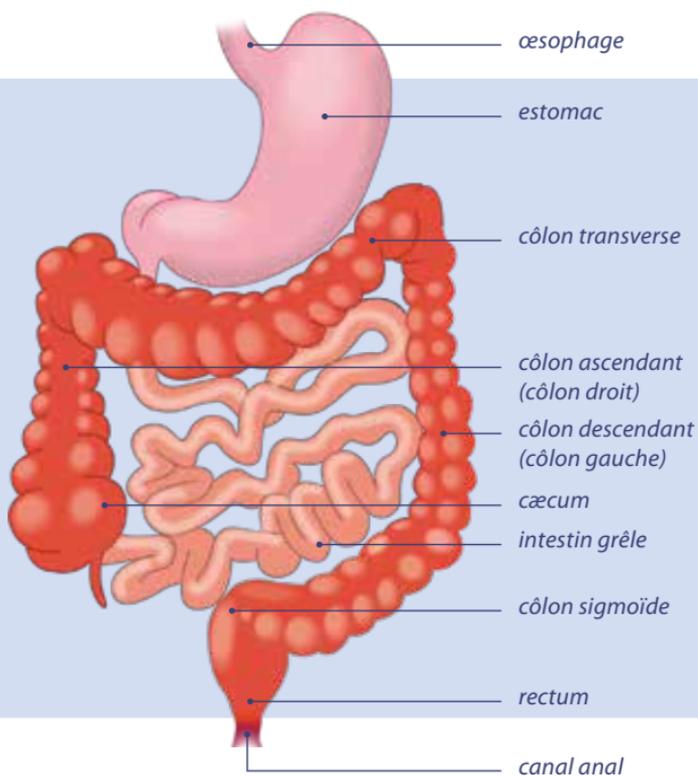
Cette situation n'est pas inéluctable. Ce cancer peut être dépisté et l'ablation des polypes sur lesquels il se développe dans 90 % des cas permet d'éviter la survenue d'un cancer invasif.

Il faut être particulièrement attentif et consulter un médecin en cas de signes digestifs inhabituels comme des saignements dans les selles. Les groupes à risque, c'est-à-dire les personnes ayant une polypose familiale, un syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose), des antécédents personnels de cancer colorectal ou de polypes coliques ou rectaux, des antécédents familiaux au premier degré de cancer du côlon ou du rectum avant l'âge de 60 ans ou une maladie colique inflammatoire évoluée (maladie de Crohn, rectocolique hémorragique) doivent avoir une surveillance particulière.

Les traitements proposés aujourd'hui sont très performants. La chirurgie, associée ou non à la radiothérapie et aux traitements médicaux comme la chimiothérapie et la radiothérapie (pour le cancer du rectum), permet dans un grand nombre de cas la guérison.

1

Généralités sur le cancer colorectal



Anatomie du tube digestif

Q1 Quelle partie du corps est atteinte ?

Le côlon est la partie du tube digestif qui suit l'intestin grêle. Il s'appelle aussi le gros intestin et se divise en trois parties.

La première est le côlon droit, qui débute avec le cæcum auquel est accolé l'appendice, continue par le côlon ascendant et se termine à l'angle droit, sous le foie.

La seconde partie du côlon est le côlon transverse qui s'étend de l'angle droit à l'angle gauche ; il est voisin de l'estomac.

La troisième partie est le côlon gauche, qui commence à l'angle gauche, continue par le côlon descendant et se termine par le côlon sigmoïde qui se situe autour et en arrière de la vessie.

Le rectum fait suite au côlon sigmoïde et débute à la charnière rectosigmoïdienne pour se terminer par le canal anal. Il se divise en haut, moyen et bas rectum.

Le siège le plus fréquent du cancer est le côlon gauche, particulièrement la charnière rectosigmoïdienne, puis le rectum. Les cancers du côlon droit incluant le côlon transverse sont en augmentation. Mais toutes les parties du côlon peuvent être atteintes.

Q2 Qu'est-ce que le cancer du côlon ou du rectum ?

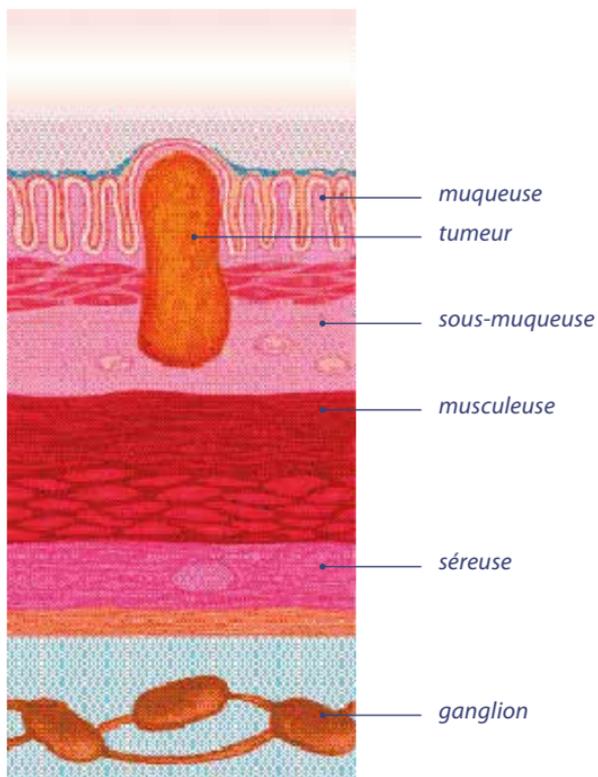
Le côlon (ou gros intestin) est la partie terminale du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle (ou petit intestin) et se termine par le rectum.

La fonction du gros intestin est essentiellement de réabsorber le maximum de liquide provenant du bol alimentaire pour concentrer, former et stocker les matières fécales, résidus de la digestion des aliments.

Le point commun entre le côlon et le rectum est la muqueuse intestinale, paroi tapissant l'intérieur de l'intestin, formée de villosités recouvertes de cellules superficielles (l'épithélium).

Cette muqueuse peut, sous l'influence de mutations, se transformer progressivement en tissu cancéreux. Il s'agit d'abord de polypes dits adénomateux (les adénomes étant des tumeurs bénignes résultant de la prolifération régulière d'un épithélium glandulaire normal) qui restent limités à la paroi du côlon ou du rectum, puis, dans un second temps, de cancers encore appelés adénocarcinomes lieberkühnien (le terme carcinome désignant un cancer se développant aux dépens de l'épithélium).

Les cellules cancéreuses (malignes) qui forment le cancer prolifèrent donc sans contrôle de l'organisme. La tumeur se développe progressivement d'abord dans la paroi de l'intestin puis les cellules cancéreuses migrent dans les ganglions lymphatiques (disposés le long d'un vaisseau lymphatique) et plus tard, elles peuvent migrer dans l'ensemble de l'organisme pour constituer les métastases.



Tumeur cancéreuse localisée dans la paroi de l'intestin

Q3 Qu'est-ce qu'un polype ?

Un polype colorectal est une tumeur se développant à partir de la paroi colique dans l'intérieur du côlon ou du rectum. Le polype peut être pédiculé, sessile ou plan (dans ce cas, il est peu ou pas perceptible en endoscopie standard), de nature bénigne ou maligne. Lorsque le nombre de polypes est supérieur à 15 on parle de polyposé.

Il existe différents types de polypes :

- des polypes qui n'évoluent pas et qui resteront toujours bénins : il s'agit des polypes hyperplasiques, hamartomateux et inflammatoires ;
- des polypes qui sont susceptibles d'évoluer et de se transformer très progressivement en tumeur cancéreuse : ce sont les polypes adénomateux, appelés aussi adénomes. Ils se développent à partir des glandes situées dans la muqueuse du côlon et du rectum (les glandes de Lieberkühn). Ils représentent environ 70 % des polypes et sont à l'origine de plus de 80 % des cancers colorectaux.

Tous les adénomes ne se transforment pas en cancer. Le risque de transformation maligne d'un adénome dépend de sa taille : très faible si inférieure à 1 cm, d'environ 10 % si comprise entre 1 à 2 cm et proche de 30 % si supérieure à 2 cm. Il est difficile d'estimer le temps nécessaire à la transformation maligne d'un adénome. L'intervalle de temps médian serait d'environ 9 ans selon certaines études.

Q4 Le cancer colorectal est-il fréquent ?

Il y a chaque année, en France 46 000 nouveaux cas de cancer colorectal. Statistiquement la France figure parmi les pays où ce cancer est le plus répandu.

C'est le troisième cancer chez l'homme, après celui de la prostate (un peu plus de 66 000 cas par an) et celui du poumon (33 000 cas par an). C'est le deuxième cancer chez la femme après celui du sein (environ 58 000 cas par an).

Une personne sur 25 environ développera un cancer colorectal au cours de son existence. Sa mortalité a nettement diminué depuis les années quatre-vingt grâce aux progrès des traitements et du diagnostic dans les phases précoces de la maladie.

Globocan - 2020.-

Q5 Quels sont les principaux facteurs de risque?

Si le cancer colorectal atteint en majorité des personnes âgées d'environ 70 ans (âge moyen au diagnostic : 70 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme), certains facteurs de risque exposent au cancer avant cet âge, essentiellement les facteurs héréditaires et les polypes adénomateux. Il est démontré que le risque de cancer colorectal est environ 2 fois plus fréquent dans la famille d'un patient atteint de ce cancer. Il est encore plus important lorsque deux parents du premier degré sont atteints (parents, frères ou sœurs) et surtout lorsque le cancer est survenu avant l'âge de 50 ans (voir question 6).

De même, le risque augmente avec la présence de polypes adénomateux (voir question 3). Le risque de leur transformation en cancer dépendant de leur taille, et le délai médian de cette transformation étant de 9 ans, il s'avère donc logique et utile de les faire enlever. Lorsqu'ils ne sont pas trop gros, leur ablation est réalisable dans la majorité des cas lors d'une coloscopie (voir question 12).

Les maladies inflammatoires du tube digestif comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique augmentent le risque de transformation cancéreuse des cellules de l'intestin. Ce risque est d'autant plus marqué que ces maladies évoluent depuis plus de 10 ans.

Certains facteurs nutritionnels semblent augmenter les risques de cancer colorectal, ce sont :

- les régimes riches en protéines, en particulier les régimes riches en viandes rouges ;
- les régimes trop riches en graisses, surtout celles d'origine animale.

D'autres facteurs nutritionnels sont, par contre, plutôt protecteurs :

- les fibres alimentaires, contenues essentiellement dans les légumes tels que les choux, les légumes verts, etc...
- les vitamines, en particulier A, C, D et E.

L'aspirine à faible dose et les médicaments anti-inflammatoires ont un rôle protecteur mais des effets secondaires qui en limitent la recommandation à titre préventif. Enfin, il est de mieux en mieux établi que l'obésité et la sédentarité (absence d'exercice physique) sont des facteurs de risque essentiels, sur lesquels il est également important d'agir. Le tabac augmente un peu le risque et le café le réduirait.

Les facteurs protecteurs

alimentation :
fibres alimentaires (légumes,
vitamines A, C, D, E)

poids normal
activité physique

participer à une campagne de
dépistage

se faire dépister en cas
d'antécédents familiaux

aspirine
médicaments
anti-inflammatoires (parlez-en
à votre médecin)

Les facteurs à risques

alimentation :
régimes riches en protéines
(viandes rouges, brûlées),
graisses saturées, graisses
animales (œufs, charcuterie,
viandes grasses), sucres (blé,
riz, maïs)

âge
obésité
sédentarité
excès calorique

tabac
alcool

facteurs héréditaires
présence de polypes
adénomateux
maladies inflammatoires
du tube digestif (maladie
de Crohn, rectocolite
hémorragique)

Q6 Cette maladie est-elle héréditaire ?

Dans la grande majorité des cas, le cancer colorectal n'est pas héréditaire. Cependant, près de 5 % de ces cancers résultent d'une prédisposition génétique. Leur survenue est liée à l'existence d'un gène anormal.

La polypose familiale concerne un individu sur 10 000. Elle est responsable de 1 % des cancers colorectaux. C'est une maladie dite autosomique dominante. C'est-à-dire qu'il suffit qu'un seul des deux parents soit porteur de ce gène pour que la maladie puisse être transmise à l'enfant. Le gène anormal est présent sur un chromosome (non sexuel) de la cellule humaine que les parents peuvent transmettre à leurs enfants (50% de risque). Dans cette maladie, l'anomalie se traduit par une mutation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) porté sur le chromosome 5. Cette maladie se traduit par l'existence, dès la puberté, de centaines de polypes le long du côlon, voire du duodénum à un âge plus tardif. Dès l'âge de 25 ans, un ou plusieurs de ces polypes peuvent dégénérer en cancer. Seule une colectomie totale (ablation du côlon) réalisée avant cet âge permet de prévenir cette évolution. Des essais de prévention par des médicaments sont en cours. Près de 70 % des patients atteints présentent une anomalie de la rétine dès la naissance (hypertrophie de la couche pigmentaire), l'examen de la rétine au fond d'œil doit donc être systématique chez les membres des familles concernées. Aux polypes peuvent s'associer des kystes dermoïdes, des tumeurs desmoïdes et des ostéomes. Ces différentes atteintes peuvent rentrer dans le cadre du syndrome de Gardner. L'association de polypes et de tumeurs cérébrales, plus rare, est appelée syndrome de Turcot.

Le cancer colique héréditaire sans polypose (HNPCC ou Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) concerne 3 % des patients atteints de cancers colorectaux. Des gènes différents peuvent être atteints, ce qui explique les anomalies observées. Ces gènes ont en commun d'être impliqués dans la réparation de l'ADN (acide désoxyribonucléique, qui se situe dans le noyau de nos cellules et constitue la totalité de nos gènes).

Deux grandes formes d'HNPCC ont été décrites par Henry Lynch (médecin américain, spécialisé dans l'étude de ces cancers) :

- le syndrome de Lynch I pour lequel la prédisposition au cancer ne concerne que le cancer colorectal ;
- le syndrome de Lynch II qui associe, dans la famille par ordre de fréquence : des cancers colorectaux, de l'utérus (endomètre), de l'ovaire, de l'estomac, des voies urinaires, du pancréas, des voies biliaires et de l'intestin grêle.

Certains critères permettent de reconnaître les familles à risque :

- au moins 3 membres de la famille ont des cancers associés à l'HNPCC ;
- l'un est un parent des deux autres au premier degré (père, mère, frère et sœur ou enfant) ;
- au moins deux générations consécutives sont atteintes ;
- au moins un cancer a été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans dans la famille ;
- il n'y a pas de polypose familiale chez les patients qui ont un cancer colorectal ;
- les cancers doivent être prouvés par un examen anatomopathologique. En cas de syndrome de Lynch (HNPCC), il existe une instabilité génétique liée à un déficit dans le système de réparation de l'ADN (caractère MSI : Micro Satellite Instability).

Une troisième entité a été décrite plus récemment. Il s'agit du syndrome de polypose atténuée aussi appelé MUTYH lié à une mutation constitutionnelle des deux allèles du gène MUTYH. Sa transmission autosomique récessive l'oppose à la classique polypose adénomateuse familiale décrite plus haut. Il faut donc que les 2 parents soient porteurs d'un gène muté pour qu'un enfant puisse être atteint (25% de risque). La majorité des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène MUTYH ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 15 et 100, avec un âge moyen au diagnostic de l'ordre de 45 ans. Les patients porteurs de mutations bi-alléliques de MUTYH présentent un risque relatif de cancer colorectal de l'ordre de 30 à 50 par rapport à la population générale.

Des manifestations extra-colorectales peuvent également être observées. Des polypes adénomateux duodénaux sont possibles et sont associés à un risque de cancer duodéal. Des manifestations dermatologiques, et plus particulièrement des lésions développées aux dépens des glandes sébacées, ont également été rapportées.

Une surveillance colorectale par coloscopie avec chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin est recommandée pour ces patients. Cette surveillance doit commencer à 20 ans. En cas de normalité, l'examen doit être renouvelé à 25 ans et à 30 ans, puis au minimum tous les 2 ans à partir de cet âge.

Une surveillance gastrique et duodénale est souhaitable à partir de 25 ans. En cas de normalité, cette surveillance est à renouveler à 30 ans, puis à un rythme qui sera déterminé par votre médecin. En cas de polypose duodénale, le rythme de surveillance doit être adapté en fonction du degré de sévérité.

La chirurgie colorectale peut être proposée en cas de polypose dégénérée (cancer) ou en cas de polypose non dégénérée si celle-ci n'est pas « contrôlable » en endoscopie (on ne peut pas retirer toute les lésions) ou en cas de suivi endoscopique impossible (patient habitant à l'étranger par exemple).

Une surveillance dermatologique, avec une consultation initiale de dermatologie qui a pour objectif de détecter les tumeurs sébacées devant relever d'un traitement spécifique doit aussi être proposée.

Parmi les formes génétiques beaucoup plus rares, il y a le syndrome de Peutz-Jeghers qui associe polypes et lésions cutanées.

Toutes ces situations justifient de prendre un avis auprès d'un médecin généticien.

Par ailleurs, il existe dans certaines familles un taux légèrement plus élevé de cancer colorectal. On retrouve des antécédents familiaux au 1er degré (père, mère, frère, sœur, enfant) dans 15 % des cas de cancer colorectaux ce qui justifie, chez les autres membres de la famille, un dépistage par coloscopie. Dans ce cas, il est conseillé de faire un examen coloscopique 5 ans avant l'âge de découverte du cancer chez le parent au 1er degré atteint (si plusieurs proches ont été atteints, il faut se référer à l'âge de celui qui a été atteint le plus jeune).

Lorsqu'un membre de la famille a eu un cancer colique ou rectal, en particulier avant l'âge de 60 ans, il est vivement conseillé à tous ses parents du 1er degré de faire une coloscopie. À l'inverse, plus l'âge du membre de la famille est élevé lorsque le cancer est déclaré, plus le risque d'atteinte des parents au 1er degré diminue.

Q7 Quelle est la cause du cancer colorectal ?

Le cancer colorectal est provoqué par des mutations (ou dérèglements) des gènes. Le gène est la partie d'un chromosome dont dépendent la transmission et le développement des caractères de l'individu. Les chromosomes sont situés dans les noyaux des cellules.

Les mécanismes qui aboutissent au cancer du côlon et du rectum sont aujourd'hui connus. Il s'agit schématiquement de mutations successives portant sur des gènes. Ces derniers transforment progressivement la cellule intestinale normale en cellule cancéreuse. Les gènes modifiés deviennent des oncogènes (c'est-à-dire qu'ils favorisent le processus de cancérisation). À l'opposé, certains gènes sont des anti-oncogènes : ils s'opposent au processus de cancérisation. Ainsi le gène qui délivre les informations nécessaires à la fabrication de la protéine p53 est un anti-oncogène. Sa mutation contribue à favoriser le cancer car elle retentit sur la structure de la protéine p53 qui n'est alors plus capable de jouer son rôle protecteur.

Ces données permettent de comprendre pourquoi les personnes ayant hérité d'un gène anormal ou acquis une mutation développent plus facilement des cancers colorectaux que les autres personnes. Ils ont, en effet, moins d'étapes à franchir pour aboutir à la transformation maligne.

D'autres facteurs, comme les facteurs nutritionnels interviennent pour favoriser ces modifications de gènes.

Le microbiote intestinal, c'est-à-dire toutes les bactéries que l'on a dans le tube digestif est composé de 10^{14} micro-organismes. Les progrès en biologie moléculaire de ces 15 dernières années ont permis de mettre en évidence une perturbation de la composition du microbiote dans de nombreuses pathologies, dont le cancer colorectal. Le lien entre microbiote intestinal et cancer colorectal apparaît naturel, en raison de la localisation tumorale. Néanmoins, les premières démonstrations de l'existence d'un lien fonctionnel entre microbiote et cancer colorectal ne remontent qu'à 2 décennies. L'abondance de certaines bactéries est augmentée au cours du cancer (*Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*,



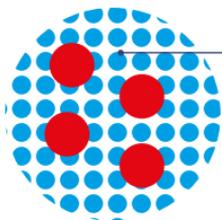
cellule intestinale normale

modification d'un gène sur le chromosome 5



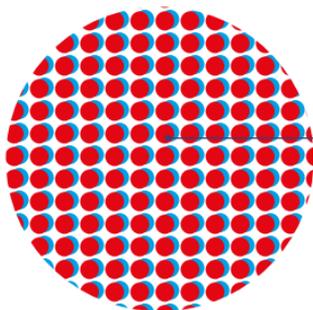
formation d'un petit polype

modification sur certains gènes des chromosomes 12 et 18



polype plus volumineux avec des îlots de cellules malignes

modification de la protéine p53 (sur le chromosome 17)



cancer du côlon

Processus de cancérisation de la cellule intestinale

Escherichia coli notamment) tandis que c'est le contraire pour d'autres (Faecalibacterium prausnitzii). De nombreux mécanismes propres à chaque bactérie sont impliqués dans la carcinogenèse colique mettant en jeu le plus souvent des toxines bactériennes impliquées dans des phénomènes inflammatoires et l'activation des voies de la prolifération cellulaire.

De très nombreuses équipes travaillent sur le rôle des bactéries du tube digestif et leur implication dans l'étiologie du cancer colorectal. Il est probable que dans les années à venir, le rôle de certaines bactéries va être identifié, ce qui pourrait déboucher sur des stratégies de prévention du cancer colorectal basées sur des régimes diététiques appropriés et sur l'utilisation de pro-biotiques.

Q8 Est-il possible de prévenir la survenue de la maladie ?

En dehors de la prise en charge des cancers liés à l'hérédité et des maladies inflammatoires de l'intestin qui suppose un dépistage systématique et précoce, la prévention du cancer colorectal est un problème de santé publique vu le nombre de patients atteints par cette maladie.

Connaissant les facteurs de risque nutritionnels et environnementaux, il est recommandé :

- d'éviter la surcharge pondérale et l'obésité* ;
- d'avoir une activité physique régulière. Il faut pratiquer au moins une demi-heure de marche rapide par jour ou d'un sport équivalent ;
- de limiter la consommation en viande rouge et charcuteries ainsi qu'en graisses d'origine animale ;
- de prévoir des repas équilibrés comportant fruits, légumes, céréales et pain complet (apport en vitamines et fibres alimentaires). Un apport quotidien minimum de 5 portions de légumes ou de fruits est souhaitable.

** Il faut savoir calculer son indice de masse corporelle (IMC). Il se calcule en divisant son poids (exprimé en kilogrammes) par le carré de sa taille (exprimée en mètre). Un IMC situé entre 18,5 et 25 correspond à un poids normal. Au-dessus de 25 il s'agit de surcharge pondérale et au-dessus de 30 c'est de l'obésité.*

Q9 Comment dépister cette maladie ?

Après 50 ans, le dépistage du cancer colorectal est une affaire de santé publique, vu le grand nombre de patients concernés. Dans l'ensemble de la population, 2 groupes peuvent être distingués, les personnes à risque moyen (cas général) et les personnes à risque élevé ou très élevé.

Les personnes à risque moyen (cas général) sont candidates au dépistage généralisé par recherche d'un saignement occulte dans les selles.

Ce dépistage concerne les hommes et les femmes de plus de 50 ans de la population générale qui ne sont ni à risque élevé ni à risque très élevé (voir plus bas). En France, un dépistage est organisé avec un test de recherche d'un saignement occulte (c'est-à-dire non visible à l'œil nu) dans les selles (test immunologique depuis 2015) proposé tous les 2 ans entre 50 et 75 ans, suivi d'une coloscopie en cas de positivité. Remis par le médecin traitant à l'occasion d'une consultation tous les 2 ans, le test est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, sans avance de frais.

Ce test sans danger est positif chez environ 4,5% des personnes âgées de 50 à 75 ans chez qui il est indiqué de faire alors une coloscopie. Celle-ci permet de trouver un polype dans 30 à 40 % des cas et un cancer dans 8 % des cas, qui peuvent alors être traités à un stade très précoce. Par ailleurs, dans plus de la moitié des cas, les résultats du test sont positifs sans que soient retrouvés pour autant de polypes ou de cancer à la coloscopie. Un test positif ne signifie donc pas systématiquement l'existence d'un cancer.

Ce test a démontré qu'il permettait de diminuer la mortalité du cancer colorectal de 15 à 20 %. Il ne peut toutefois pas détecter les cancers qui ne saignent pas (ou qui saignent très peu). C'est la raison pour laquelle ce test doit être répété régulièrement.

Le test n'est pas indiqué en cas de symptôme ou de personnes à risque élevé.

Les personnes à risque élevé (15 à 20 % de la population générale) doivent bénéficier d'un suivi spécialisé.

Il s'agit des patients :

- ayant eu un adénome de taille supérieure ou égale à 1 cm ou un adénome villositaire ou un cancer colorectal : une coloscopie de surveillance doit être effectuée à 3 ans, et si la coloscopie suivante est normale, 5 ans plus tard ;
- ayant un parent du premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) qui a eu un cancer colorectal avant l'âge de 60 ans ou 2 parents du premier degré, quel que soit l'âge. La première coloscopie est faite à 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index, puis tous les 5 ans ;
- ayant une maladie inflammatoire du tube digestif (maladie de Crohn colique ou rectocolite hémorragique), soit étendue et évoluant depuis plus de 7 à 10 ans, soit associée à une cholangite sclérosante. La fréquence des coloscopies relève d'une décision d'expert mais est généralement proposée tous les 2 à 3 ans quels que soient les résultats de la coloscopie précédente.

Les personnes à risque très élevé (3 à 5 % de la population générale) sont prises en charge par des centres spécialisés avec un âge de début de la surveillance par coloscopie plus jeune et une fréquence de coloscopie plus élevée.

Ce sont les patients chez qui on a diagnostiqué :

- une polyposose adénomateuse familiale ;
- un syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ;
- une polyposose atténuée dite MYH.

Les personnes à risque élevé ou très élevé qui ont des facteurs héréditaires nécessitent une prise en charge spécialisée avec une consultation d'oncogénétique. Pour tous ces patients à risque, la coloscopie (voir question 12) est le moyen le plus fiable pour dépister un éventuel cancer colorectal. Cet examen permet en effet de visualiser l'ensemble de l'intestin, d'enlever des polypes et de pratiquer une biopsie (prélèvement) de ce qui paraît anormal.

Q10 Pourquoi ce cancer arrive-t-il maintenant ?

Une question comme celle-ci signifie révolte. Cette maladie bouscule la vie. Elle fait même souvent se télescoper toutes les épreuves déjà connues, comme s'il n'y avait jamais eu de bons moments. C'est encore plus vrai en cas de rechute... Cette réaction est normale.

Il ne faut pas se culpabiliser même si l'on a tardé à consulter.

Les mécanismes qui conduisent au cancer ont déjà été décrits et chez la plupart des patients ayant un cancer colorectal diagnostiqué, aucune cause n'est retrouvée (voir question 7).



2

Le diagnostic du cancer colorectal

Q11 Quels sont les symptômes ?

En dehors d'une perte de poids et d'une fatigue générale, les symptômes les plus fréquents des tumeurs primitives sont les troubles du transit (constipation, diarrhées, etc.). Vu leur fréquence et leur banalité, ils ne sont pas spécifiques. C'est donc un changement du transit habituel qui doit alerter. Un vieil adage garde toute sa valeur : « Tout trouble du transit récent passé la cinquantaine doit être exploré ». Tendances à la diarrhée ou à la constipation, alternance des deux, ballonnement inexpliqué sont des signes qui doivent faire consulter à cet âge.

Les saignements digestifs sont assez souvent révélateurs ; ils doivent inquiéter et inciter à consulter. Il s'agit de sang rouge quand le saignement est abondant ou survient dans la partie basse de l'intestin ou de sang plus noir lorsqu'il provient de la partie haute de l'intestin. Ces saignements sont souvent mêlés aux selles. L'erreur serait de les attribuer à une cause banale, comme les hémorroïdes, et de ne pas faire réaliser une coloscopie indispensable. Un saignement chronique non visible peut par ailleurs provoquer une baisse des globules rouges, appelée anémie. La découverte d'une anémie, à l'occasion d'une prise de sang réalisée pour une quelconque raison, peut aussi être révélatrice d'un cancer qui doit être exploré par coloscopie et fibroscopie gastrique en l'absence de cause évidente.

Les douleurs abdominales qui font le tour du ventre (coliques) constituent aussi une alerte et doivent pousser à consulter. Une région de l'abdomen peut parfois être plus sensible. Ces troubles du transit sont parfois accompagnés d'un ballonnement, appelé météorisme, de gaz ou de gargouillements.

Des douleurs violentes et une envie d'aller à la selle permanente, appelé ténésme, ainsi que des émissions de glaire ou de sang, exacerbées ou provoquées par le passage des selles, traduisent un « syndrome rectal » souvent causé par le cancer du rectum surtout lorsqu'il atteint sa partie basse.

À l'opposé, le cancer du côlon droit ou le cancer du cæcum, peuvent être longtemps sans aucun signe apparent et se révéler par une masse (grosseur) au niveau de la partie droite de l'abdomen, une

anémie, des douleurs, de la fièvre qui peuvent faire penser à une appendicite.

Si les symptômes précédemment décrits sont peu marqués ou ont été ignorés, l'existence d'un cancer peut être révélée par l'une des complications suivantes :

- l'occlusion intestinale, qui se caractérise par un arrêt des matières et des gaz, des douleurs violentes, un ventre très ballonné accompagné tardivement de vomissements ;
- la perforation intestinale, qui ajoute à l'occlusion un ventre très dur et l'apparition rapide d'une fièvre provoquée par l'irritation du péritoine (péritonite).

Dans 10 à 20 % des cas, les cancers colorectaux sont révélés par la découverte de métastases à distance, en particulier au niveau du foie. Cependant, dans la majorité des cas, ils sont découverts par des symptômes liés à la présence d'une tumeur du côlon ou du rectum.

Q12 Quels sont les différents moyens de diagnostic ?

Le diagnostic de certitude, indispensable, repose sur la mise en évidence de cellules tumorales à l'examen anatomopathologique. C'est dire l'importance de la coloscopie qui non seulement visualise le cancer, mais en plus permet un prélèvement de la tumeur. Ce prélèvement est appelé biopsie.

La coloscopie est un examen, pratiqué par le gastro-entérologue, qui explore la totalité du côlon et du rectum à l'aide d'un appareil souple constitué de fibres optiques et d'instruments permettant des prélèvements et même l'exérèse (ou l'ablation) de polypes. Cet examen est le plus souvent fait sous anesthésie légère, ce qui le rend indolore. Par contre, il nécessite une consultation d'anesthésiste, une prise de sang pour vérifier la coagulation sanguine et surtout une préparation de l'intestin qui n'est pas toujours très agréable. En effet, cette préparation consiste à laver l'intestin par l'absorption d'une grande quantité de liquide laxatif. Une bonne préparation est indispensable, il faut la faire consciencieusement. La coloscopie ne nécessite pas d'hospitalisation dans la plupart des cas, elle dure en moyenne une demi-heure et, après quelques heures de surveillance, il est possible de rentrer chez soi. Il vaut mieux se faire accompagner si l'examen a été fait sous anesthésie générale.

Parfois il n'y a pas d'autre moyen de faire le diagnostic en dehors d'une opération. Et celle-ci peut être nécessaire si le cancer est à l'origine de complications survenant avant que la coloscopie n'ait pu être réalisée.

Le coloscanner (ou coloscopie virtuelle par scanner), qui évite d'introduire un instrument dans l'intestin, est une alternative en cas de contre-indication à la coloscopie. Il permet de visualiser un cancer ou un polype, mais ne permet pas de faire des prélèvements.

Elle nécessite souvent une préparation de l'intestin. Par contre, elle évite les exceptionnelles complications de la coloscopie, comme la perforation intestinale qui survient surtout sur les côlons fragilisés par l'inflammation du côlon (ou colite) ou les diverticules (petites cavités en cul-de-sac communiquant avec l'intérieur de l'intestin).

Le lavement aux produits de contraste, lavement opacifiant l'intérieur de l'intestin et permettant ainsi de visualiser la muqueuse intestinale à la radiographie, est un examen moins performant que la coloscopie virtuelle car il ne permet pas de dépister les petites anomalies. Cela dit, il peut être utile en cas d'occlusion, combiné le plus souvent avec un scanner.

Les marqueurs tumoraux sanguins qui sont des substances présentes dans le sang susceptibles de témoigner de l'existence de certains cancers (en particulier l'antigène carcinoembryonnaire ou ACE) n'ont pas d'intérêt diagnostique. Ils sont d'ailleurs le plus souvent normaux lorsque le cancer n'est pas métastasé.

Q13 Quelle est l'étendue du cancer ?

Cette question est très importante. De l'étendue du cancer dépendent le pronostic et le traitement.

L'étendue du cancer est connue après le bilan d'extension qui recherche la présence de métastases ainsi que par l'examen anatomopathologique qui consiste à analyser au microscope la tumeur et les ganglions que le chirurgien enlève lors de l'opération afin d'y déceler d'éventuelles cellules cancéreuses.

Le cancer est dit localisé lorsqu'aucune métastase n'est décelée. Même localisés, certains cancers risquent de rechuter. C'est le cas si la tumeur envahit toute la paroi du côlon ou du rectum et ou envahit des organes de voisinages (T4), si elle est révélée par des complications (perforation, occlusion) ou si elle a déjà envahi des ganglions. Dans ces cas, une chimiothérapie sera à envisager après l'opération.

Le cancer est dit généralisé lorsqu'il s'accompagne de métastases « viscérales ». Mais cela ne veut pas dire que le patient ne pourra pas guérir. Il arrive que des patients puissent guérir de leurs métastases lorsqu'elles sont peu nombreuses, grâce à la chirurgie, souvent précédée d'une chimiothérapie ou encore grâce à d'autres traitements comme la radiofréquence ou la radiothérapie moderne.

L'extension du cancer colorectal est évaluée par un examen clinique approfondi, comprenant un toucher rectal, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et parfois une IRM du foie ; pour les cancers du rectum une IRM pelvienne et/ou une échoendoscopie dans les formes localisées.

Dans la plupart des cas le PET-scan n'est pas utile d'emblée dans le bilan de ces tumeurs.

Q14 Quels sont les différents stades de la maladie ?

Les stades du cancer colorectal dépendent de l'extension du cancer.

Différents systèmes de classification existent pour quantifier la gravité de l'atteinte cancéreuse. Ils sont assez proches les uns des autres.

La classification clinique péri-opératoire internationale appelée TNM permet de déterminer le stade de l'atteinte cancéreuse : T pour tumeur, N pour ganglion (node en anglais) et M pour métastase.

Le T se réfère à la profondeur atteinte par la tumeur ; il est gradué du T1, tumeur superficielle, au T4, grosse tumeur qui parfois envahit les organes de voisinage.

Le cancer est classé N0 quand les ganglions ne sont pas envahis, N1 quand 1 à 3 ganglions sont touchés, et N2 quand 4 ganglions ou plus sont envahis par les cellules tumorales.

M0 signifie l'absence et M1, la présence de métastases.

Une fois la classification établie, les tumeurs sont regroupées en stades. Le stade I comprend les tumeurs T1 ou T2, N0 et M0. Le stade II comprend les tumeurs T3, T4, N0 et M0. Le stade III rassemble les tumeurs T1, T2, T3 ou T4, N1 ou N2. Les métastases viscérales appartiennent au stade IV.

Tableau : classification 2017 - 8^{ème} édition de l'American Joint Committee for Cancer Classification (AJCC).

Classification T (tumeur)

| T | Description |
|------------|---|
| Tx | il n'est pas possible de statuer sur la tumeur primitive |
| T0 | pas de tumeur primitive évidente |
| Tis | cancer <i>in situ</i> : atteinte intra-épithéliale ou membrane basale |
| T1 | atteinte limitée à la muqueuse ou la sous-muqueuse |
| T2 | atteinte de la musculature muqueuse, sans dépassement |
| T3 | atteinte de toute l'épaisseur de la paroi |
| T4a | atteinte du péritoine viscéral |
| T4b | atteinte des organes adjacents |

Classification N (Ganglions, *node* en anglais)

| N | Description |
|------------|--------------------------------|
| N0 | pas d'atteinte ganglionnaire |
| N1a | atteinte d'1 ganglion |
| N1b | atteinte de 2 à 3 ganglions |
| N1c | dépôts de cellules cancéreuses |
| N2a | atteinte de 4 à 6 ganglions |
| N2b | plus de 6 ganglions |

Classification M (métastases)

| M | Description |
|------------|------------------------------|
| M0 | pas de métastase |
| M1 | présence de métastases |
| M1a | métastase à un organe |
| M1b | métastase à plus d'un organe |
| M1c | métastase dans le péritoine |

| Stade | T | N | M |
|-------------|--------|--------|-----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1-T2 | N0 | M0 |
| IIA | T3 | N0 | M0 |
| IIB | T4a | N0 | M0 |
| IIC | T4b | N0 | M0 |
| IIIA | T1-T2 | N1/N1c | M0 |
| | T1 | N2a | M0 |
| IIIB | T3-T4a | N1/N1c | M0 |
| | T2-T3 | N2a | M0 |
| | T1-T2 | N2b | M0 |
| IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | T3-T4a | N2b | M0 |
| | T4b | N1-N2 | M0 |
| IVA | Tout T | Tout N | M1a |
| IVB | Tout T | Tout N | M1b |
| IVC | Tout T | Tout N | M1c |



3

Le traitement du cancer colorectal

Q15 Comment se prend la décision thérapeutique ?

La prise en charge d'un cancer du côlon et du rectum nécessite l'intervention de plusieurs médecins. En général, le médecin généraliste est le premier consulté lors de l'apparition des premiers symptômes (voir question 11). Le deuxième intervenant est le gastro-entérologue pratiquant la coloscopie permettant de poser le diagnostic (voir question 12). Le radiologue, l'anatomopathologiste, le biologiste réalisent les examens du bilan d'extension. Ensuite, le chirurgien et le cancérologue interviennent en fonction du stade et dans un ordre qui peut varier : le plus souvent, c'est le chirurgien qui opère en premier, c'est parfois le radiothérapeute, en particulier pour la tumeur du rectum ou l'oncologue quand on commence par une chimiothérapie. La prise en charge suppose aussi l'intervention de nombreux autres acteurs (infirmières, aides soignantes, psychologues, diététiciennes, etc.).

Les traitements d'un patient atteint de cancer colorectal sont codifiés et discutés lors de réunions médicales appelées Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) qui regroupent les spécialistes.

Le patient doit avoir une consultation d'annonce et de coordination de soins au cours de laquelle sont détaillés ses traitements. Lors de cette consultation, il rencontrera une infirmière dite d'annonce et/ou de coordination de soin, qui lui expliquera ses traitements et en particulier, si indiqué, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Il peut aussi consulter un(e) psychologue, susceptible de l'aider à mieux coopérer dans cette période de début de traitement, un(e) diététicienne pour mieux choisir son alimentation, une socio-esthéticienne pour apprendre à camoufler les effets secondaires esthétiques des traitements, une assistante sociale pour l'aider à résoudre ses problèmes de travail ou de couverture sociale, et pour le guider dans ses démarches.

-1-

La chirurgie

Q16 Chirurgie par laparotomie, coelioscopie ou robot : comment choisir ?

La laparotomie, la coelioscopie et la chirurgie par robot demandent des voies d'abord. En effet, le type de résection et de reconstruction, quelles que soient ces techniques de voie d'abord, sera le même. L'intervention à proprement parler devra dans tous les cas respecter les mêmes règles.

Ces règles ont pour objectif d'avoir le plus de chances possibles de guérison du cancer. Ainsi la voie d'abord ne doit pas avoir d'incidence sur la qualité de cette chirurgie et sur les chances de guérison.

La coelioscopie est une façon d'opérer à l'aide d'une caméra qui est introduite dans la cavité abdominale. Cela permet de diminuer la taille de l'incision, par laquelle sera retirée la tumeur. En diminuant la taille des incisions, celle des cicatrices est moindre et le risque d'éventration diminue. De même, les cicatrices étant plus petites, la douleur est moindre et l'on peut espérer une sortie de l'hôpital plus rapide. Toutefois, ce bénéfice reste en général limité à une ½ journée ou une journée pour sortir plus rapidement de l'hôpital.

Dans le cadre de la chirurgie du cancer du côlon, l'abord par voie coelioscopique a été démontré comme étant aussi efficace que par laparotomie. Pour ce qui est de la chirurgie du cancer du rectum, pour l'instant, il n'y a pas de démonstration d'un effet bénéfique de la coelioscopie. Il reste quelques interrogations et il est recommandé que la chirurgie du cancer du rectum par voie coelioscopique ne soit faite que dans des centres experts ayant une grande habitude de ces exéreses.

Pour ce qui est du robot, actuellement il fait l'objet d'une évaluation et il n'a pas été démontré qu'il permettait une chirurgie aussi bien faite que par coelioscopie ou par laparotomie. Toutefois, cet instrument permet de procéder comme la chirurgie coelioscopique mais par l'intermédiaire d'une machine qui stabilise les images, permet de retrouver une vision en trois dimensions et d'utiliser des instruments avec la mobilité des poignets, ce que l'on perd en coelioscopie. Il semble donc peu probable que la chirurgie par l'intermédiaire d'un robot soit différente en terme de résultat carcinologique. Ainsi, les patients auront les mêmes chances de

guérir de leur cancer qu'ils soient opérés à l'aide d'un robot, par laparotomie ou par coelioscopie. L'important, c'est que le chirurgien qui prend le patient en charge ait l'expertise de la technique qu'il utilise. Il définira la technique la mieux adaptée à sa situation.

Q17 Comment se déroule l'opération ?

Le type d'intervention diffère selon la localisation exacte de la tumeur sur le côlon ou sur le rectum. On distingue également trois voies d'abord différentes pour réaliser ces opérations selon qu'il s'agit d'une laparotomie, d'une coelioscopie ou d'une intervention par robot.

La chirurgie par laparotomie

Dans le cas d'une tumeur du côlon et du haut rectum, l'opération par laparotomie ou chirurgie classique débute par l'ouverture de l'abdomen. Le chirurgien réalise une incision verticale dans la peau qui s'étend de quelques centimètres au-dessus de l'ombilic jusqu'au pubis. La graisse sous-cutanée et les muscles sont ensuite écartés permettant l'accès à la cavité abdominale.

Le premier temps de l'opération consiste en l'exploration de la cavité abdominale avec une palpation du foie (à la recherche de métastases qui n'auraient pas été visualisées par les examens d'imagerie réalisés durant la période préopératoire) ainsi qu'en l'exploration de la totalité du côlon et du rectum. Elle peut être complétée en cas de doute par une échographie réalisée pendant l'intervention.

Le second temps consiste à enlever la tumeur. Cette dernière est repérée visuellement ou par la palpation (en fonction de sa taille). Sa résection suppose la section et la ligature préalable de l'artère irriguant la partie de l'intestin atteint et de la veine la drainant puis l'ablation de l'ensemble des ganglions répartis le long de ces vaisseaux. La partie du côlon enlevée comprend la zone cancéreuse et une dizaine de centimètres du gros intestin situé en amont et en aval de la tumeur. Le circuit intestinal est rétabli grâce à une suture (anastomose) réalisée au fil ou avec une agrafeuse automatique des deux segments du côlon restant. L'intervention se termine par la fermeture des différents plans musculaires et de la peau par des fils.

La chirurgie par coelioscopie ou par robot

Elle permet de réaliser la plupart des interventions de chirurgie classique. Son avantage est de diminuer la taille de la cicatrice. Elle est faite sous anesthésie générale.

Cette technique a été évaluée d'abord pour les cancers du côlon dans les centres spécialisés et ses résultats sont équivalents à ceux obtenus par chirurgie classique lorsqu'elle est techniquement possible et réalisée par un chirurgien expérimenté. C'est aussi le cas pour certains cancers du rectum. En fait, plus que la voie, chirurgie classique ou chirurgie sous coelioscopie, l'important est que le chirurgien puisse enlever complètement la tumeur afin de donner au patient les meilleures chances de guérir du cancer.

En pratique, en coelioscopie, une petite incision est réalisée dans la peau au-dessus de l'ombilic. Elle permet, dans un premier temps, de gonfler la cavité abdominale avec du gaz puis d'introduire une caméra.

Dans un second temps, d'autres petites incisions sont réalisées. Elles permettent, sous contrôle de la caméra, d'introduire les instruments chirurgicaux nécessaires à l'intervention proprement dite.

Le cas particulier des tumeurs du moyen ou du bas rectum

Pour ce qui concerne les tumeurs du bas rectum, l'intervention peut nécessiter, en plus de l'abord abdominal décrit précédemment, un abord périnéal, c'est-à-dire un abord de la tumeur directement par l'anus. La suite de l'intervention dépend de la possibilité ou non de rétablir le circuit intestinal. Quand l'ablation de l'anus est nécessaire, le périnée (la zone proche de l'anus) est refermé par des fils et un anus artificiel définitif est confectionné à partir du côlon gauche (colostomie définitive). Quand le circuit intestinal peut être rétabli, une suture entre l'anus et le côlon restant est réalisée, mais nécessite le plus souvent un anus artificiel temporaire réalisé au niveau du petit intestin (iléostomie) afin de protéger pendant environ 8 semaines la suture entre le côlon et l'anus.

Q18 En quoi consiste l'intervention et combien de temps dure-t-elle ?

La chirurgie a deux objectifs : enlever la tumeur de façon complète d'une part, et préciser le stade d'évolution du cancer, d'autre part. Le principe de base consiste à enlever le segment intestinal au sein duquel se situe la tumeur et à restaurer la continuité en suturant les extrémités restantes.

Le type d'intervention diffère selon qu'il s'agit d'un cancer du rectum ou du côlon.

L'intervention dans le cas d'un cancer du côlon consiste à enlever le segment d'intestin sur lequel est située la tumeur. La graisse entourant le côlon, dans laquelle la tumeur aurait pu s'étendre et qui contient des ganglions susceptibles d'être envahis, doit aussi être enlevée. Après l'ablation, les deux segments d'intestin restants sont suturés l'un à l'autre pour rétablir la continuité digestive.

Si la tumeur se situe sur le côlon droit, le chirurgien réalise une colectomie droite, c'est-à-dire une ablation de la partie droite du côlon puis pratique une anastomose iléo-colique (c'est-à-dire une suture entre l'iléon – partie terminale de l'intestin grêle – et le côlon restant). De même, si le cancer est situé sur la partie droite du côlon transverse, l'intervention consiste à enlever la partie droite du côlon et à étendre cette résection à la partie droite du côlon transverse ; l'anastomose sera entre l'iléon terminal et la partie gauche du côlon transverse.

Si la tumeur est localisée sur le côlon gauche ou la partie gauche du côlon transverse, le chirurgien réalise une colectomie gauche puis pratique une anastomose colo-colique (c'est-à-dire une suture entre le côlon transverse restant et le côlon sigmoïde). Si la tumeur est localisée sur le côlon sigmoïde (partie basse du côlon gauche), le chirurgien réalise une colectomie gauche mais il pratique, cette fois, une suture entre le côlon gauche et le rectum. La résection du côlon lors d'un cancer du côlon gauche est réalisée en fonction

de la localisation exacte de la tumeur et l'anastomose est appelée anastomose colorectale ou colocolique en fonction du niveau de résection.

Quand la tumeur concerne le côlon sigmoïde, le cancer peut obstruer l'intestin et entraîner une occlusion colique, c'est-à-dire que le côlon en amont de la tumeur se distend et le transit par l'anus ne se fait plus. Dans ce cas, une intervention en urgence est nécessaire. Une première solution consiste à enlever le côlon sigmoïde porteur de la tumeur ainsi que la graisse se situant autour. Le rétablissement du circuit intestinal ne peut être réalisé car le côlon est très distendu. Dans cette situation d'urgence, l'intestin n'ayant pas été préparé, c'est-à-dire contenant encore des matières fécales, la suture risque de ne pas tenir. Le chirurgien réalise alors une stomie temporaire après l'ablation de la tumeur. Après 2 à 3 mois, le rétablissement de la continuité est réalisé par anastomose colorectale (suture entre le côlon et le rectum). Une deuxième solution consiste à ne réaliser qu'une stomie au-dessus de la tumeur sans enlever la tumeur pour lever l'occlusion colique. 8 jours après cette première intervention, le chirurgien réalise une deuxième intervention consistant à enlever la stomie et le sigmoïde contenant la tumeur, puis à rétablir la continuité digestive par une anastomose colorectale. Une troisième solution consiste à mettre en place par l'anus une prothèse qui va se dilater dans l'intestin au niveau de la tumeur et permettre la reprise du transit intestinal jusqu'à l'opération pour enlever la tumeur. Toutefois, cette solution s'avère être souvent décevante et peut entraîner des complications. C'est pourquoi elle est de moins en moins pratiquée.

Toutes ces interventions conduisent à couper (réséquer) au minimum 20 cm du gros intestin dont la longueur totale est d'1,5 mètre à 2 mètres. La durée de l'intervention est d'environ 2 à 4 heures en fonction des conditions opératoires.

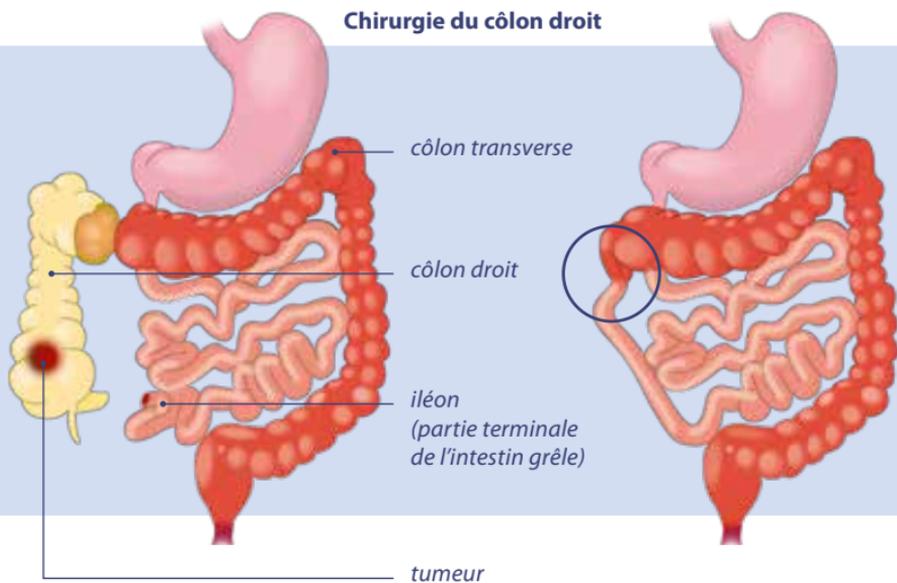
L'intervention pour le cancer du rectum varie selon la localisation tumorale. Quand l'atteinte est située sur la partie haute du rectum, l'intervention est comparable à celle du cancer du côlon gauche. Quand elle est plus basse, l'intervention consiste en une ablation de l'ensemble du rectum et du territoire graisseux et vasculaire

qui l'entoure qu'on appelle le mésorectum. Un rétablissement de la continuité du tube digestif entre le côlon et l'anus est possible si le pôle inférieur de la tumeur est à plus d'un centimètre du sphincter anal (muscle permettant de contrôler l'évacuation des selles). Dans certains cas, après avoir abaissé le côlon gauche, il est possible de créer avec la partie terminale du côlon un petit réservoir permettant de remplacer le rectum enlevé. La suture du côlon abaissé à l'anus étant fragile, il est nécessaire de la protéger par un anus artificiel temporaire ou stomie (voir question 19 et 26) qui permettra de dériver les matières fécales en amont de cette suture pendant la période de cicatrisation. Cet anus artificiel est supprimé 2 mois après l'intervention, parfois un peu plus tard en cas de chimiothérapie nécessaire.

Si le pôle inférieur de la tumeur est trop proche du sphincter, il peut être alors nécessaire de retirer le rectum et l'anus et de réaliser un anus artificiel, c'est-à-dire une colostomie définitive : abouchement du côlon à un orifice cutané par lequel les matières fécales vont s'évacuer (voir questions 19 et 26).

La décision de garder ou non l'anus est le plus souvent prise pendant l'opération. L'opération peut durer entre 3 heures et 1/2 et 5 heures. Elle est délicate et doit être réalisée par un chirurgien et une équipe expérimentés pour atteindre les deux objectifs à savoir enlever complètement le cancer et préserver le mieux possible la fonction intestinale.

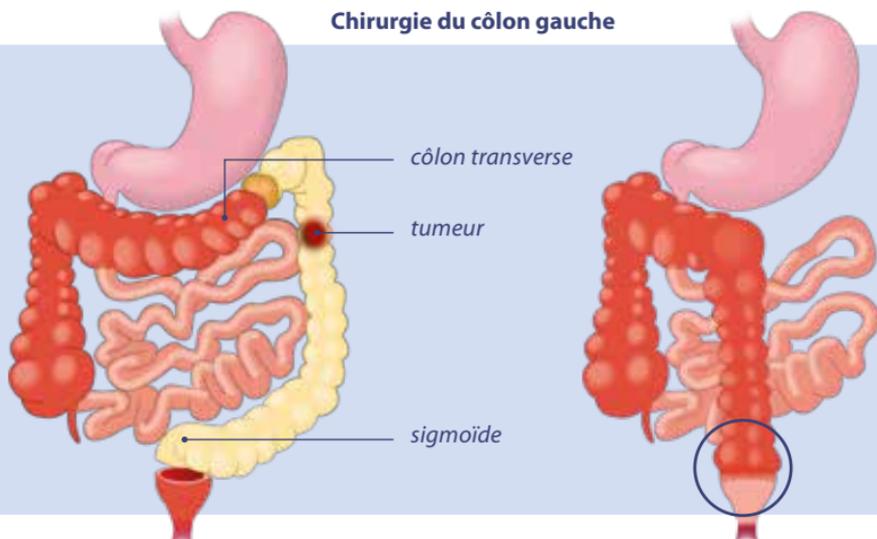
Chirurgie du côlon droit



Étape 1 :
colectomie droite
(en jaune, la partie enlevée)

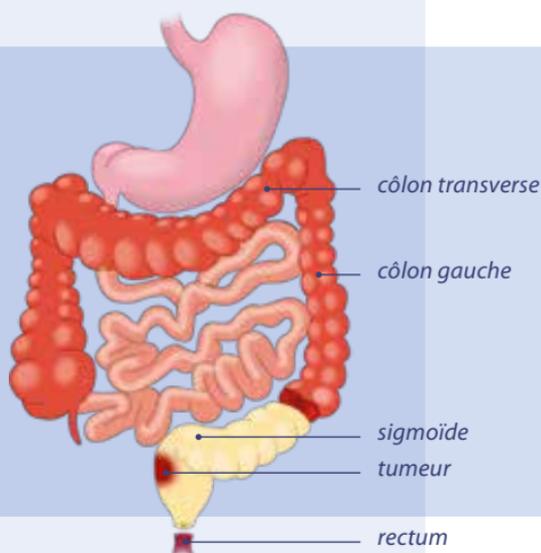
Étape 2 :
anastomose iléo-colique
(dans le cercle, les parties abouchées)

Chirurgie du côlon gauche



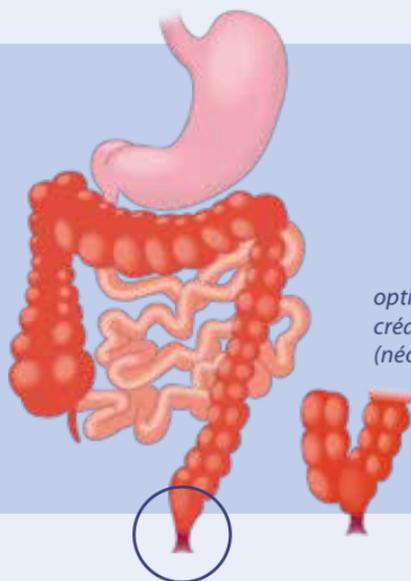
Étape 1 :
colectomie gauche
(en jaune, la partie enlevée)

Étape 2 :
anastomose colorectale
(dans le cercle, les parties abouchées)



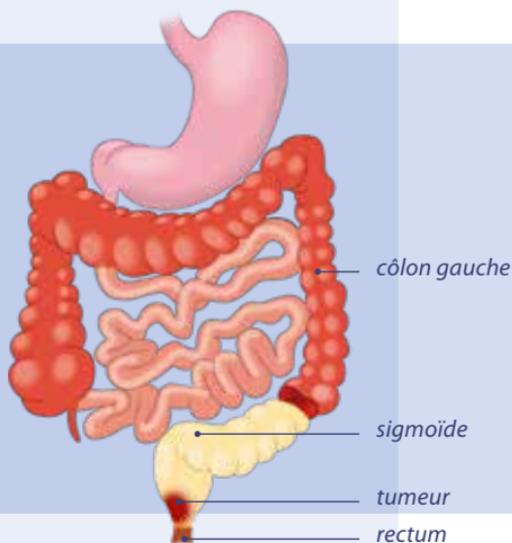
Étape 1 :
*résection basse colorectale
 (en jaune, la partie enlevée)*

**Chirurgie du rectum et du bas
 intestin**



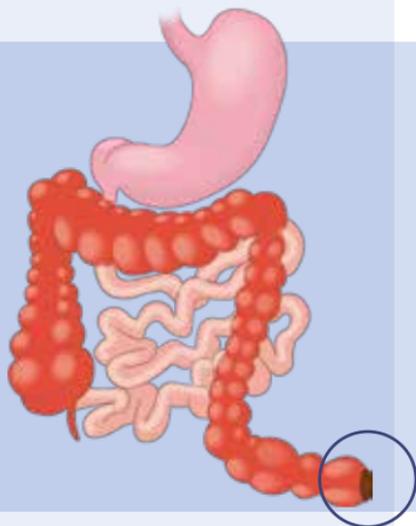
*option chirurgicale :
 création d'un réservoir
 (néorectum)*

Étape 2 :
*anastomose colorectale avec réservoir
 (dans le cercle, les parties abouchées)*



Étape 1 :
*résection basse colorectale
(en jaune, la partie enlevée)*

Chirurgie du rectum avec stomie



Étape 2 :
*colostomie gauche
(dans le cercle, abouchement à la peau)*

Q19 Qu'est-ce qu'une stomie (anus artificiel) ?

Le terme stomie signifie qu'un segment intestinal est abouché à la peau de l'abdomen latéralement à l'ombilic. Ce segment est fixé à la peau lors de l'intervention chirurgicale grâce à du fil résorbable. Une poche autocollante en matière synthétique, pouvant se vidanger, est positionnée autour de cet orifice. Elle permet le recueil des matières fécales. Cette poche jetable doit être changée à chaque fois qu'elle est pleine.



Stomie : abouchement de l'intestin à la peau

Cet anus artificiel remplace l'anus naturel et évacue les selles à sa place. Il peut être temporaire ou définitif selon les cas.

La colostomie définitive (anus artificiel définitif) réalisée dans le cadre d'un cancer du rectum très bas situé correspond à l'abouchement à la peau du segment de côlon restant. Les matières fécales s'évacuent alors définitivement par ce segment et non plus par l'anus qui a été enlevé.

L'iléostomie latérale (anus artificiel temporaire) correspond à l'abouchement de la partie distale de l'intestin grêle (iléon) à la peau. L'extériorisation latérale de ce segment de petit intestin permet d'évacuer les matières à ce niveau protégeant ainsi la suture intestinale réalisée en aval sur le rectum.

Dans les services de chirurgie réalisant des stomies, des infirmier(e)s stomathérapeutes apprennent aux patients à vivre avec une stomie.

Le rôle de l'infirmier(e) stomathérapeute est essentiel au sein de l'équipe interdisciplinaire qui prend en charge les patients atteints d'un cancer du côlon nécessitant une stomie. Elle rassure, conseille et accompagne le patient avant, pendant et après l'hospitalisation et prépare son autonomie grâce à l'éducation thérapeutique.

Q20 Quelles sont les suites immédiates de l'opération ?

Lorsque le patient revient dans sa chambre, plusieurs « tuyaux » ou « tubes » sont reliés à son corps.

Une sonde nasale permet de lui délivrer de l'oxygène pendant les quelques heures qui suivent sa sortie de la salle d'opération.

La sonde gastrique fixée par un adhésif à l'autre narine et qui descend dans son estomac permet d'aspirer les sécrétions gastriques afin d'éviter d'éventuels vomissements. Ces sondes nasogastriques sont de moins en moins laissées en place. Le plus souvent, elles sont retirées au moment du réveil en salle d'opération.

Une sonde urinaire permet d'assurer la bonne vidange de la vessie pendant 1 à 3 jours.

La perfusion, généralement administrée dans une veine du bras, permet d'apporter au patient les liquides (ou solutions) garantissant son hydratation et de lui injecter des médicaments contre la douleur. La perfusion sera enlevée le plus rapidement possible dès que les médicaments pourront tous être administrés par voie orale et l'alimentation du patient sera jugée correcte, en général au bout de 2 à 3 jours. L'apparition de gaz signe la reprise du transit. Il n'est pas rare de ne pas avoir de selles pendant les 7 à 10 premiers jours suivant l'intervention. Les premières matières fécales peuvent être diarrhéiques avec des traces de sang.

La douleur ressentie à la suite de l'intervention est prise en considération dès la sortie de la salle d'opération. Elle est évaluée et calmée dès la salle de réveil. Les doses d'antalgiques (médicaments antidouleur) sont adaptées aux besoins du patient opéré. Une autre solution consiste à mettre en place une PCA (Analgésie Contrôlée par le Patient) permettant au patient d'adapter lui-même le débit d'une seringue électrique qui lui administre un traitement antidouleur à base de morphine. Il est aussi le plus souvent utilisé une méthode anesthésique en délivrant les antalgiques directement au niveau du rachis (péridurale) ou dans la plaie (cathéter pariétal). Au bout de 3 jours, il est généralement possible de passer des antalgiques majeurs, administrés par voie veineuse, à des antalgiques mineurs, administrés par voie orale.

Q21 Comment fonctionne l'intestin après l'opération ?

La chirurgie d'exérèse partielle du côlon est, à terme, le plus souvent sans conséquence sur le transit qui, après un délai de 3 mois, fonctionne à peu près comme avant l'opération. Dans certains cas, le transit peut cependant être accéléré (diarrhée) ou ralenti (constipation).

Si le patient a eu un cancer du rectum ayant permis la conservation de l'anus, la fonction intestinale peut être très variable d'une personne à l'autre. Chez certaines elle est sensiblement identique à avant l'intervention. Chez d'autres, elle peut être moins bonne, et notamment chez les personnes plus âgées, lorsque la tumeur était proche du sphincter de l'anus, ou lorsqu'on a administré des rayons avant l'opération. Le nombre moyen de selles varie de 2 à 4 par jour, le nombre de selles nocturnes allant d'aucune à 1 par nuit. La discrimination entre les gaz et les selles, la capacité à se retenir plus d' $\frac{1}{4}$ d'heure, la qualité de la continence (absence de fuites) sont satisfaisantes dans la plupart des cas. Pour les patients qui n'auraient pas d'aussi bons résultats dans les premiers mois qui suivent l'opération, la situation peut s'améliorer progressivement l'année suivante. Diverses mesures comme l'administration de médicaments pour modifier le transit intestinal ou l'usage de lavements peuvent aider à améliorer le confort dans la période qui suit le rétablissement de la continuité intestinale.

Si le patient a un anus artificiel définitif, il trouvera des explications à la question 26.

Q22 Quelles sont les complications possibles de la chirurgie ?

Les complications sont toujours possibles.

La complication majeure de la chirurgie colorectale est la mauvaise cicatrisation de la suture de l'intestin qui peut être à l'origine d'un simple abcès ou d'une infection intra-abdominale (péritonite). Ces complications (entre 5 % et 10% des cas) peuvent nécessiter parfois de nouvelles interventions chirurgicales, avec constitution de stomie (anus artificiel).

Comme après toute intervention chirurgicale imposant une immobilisation, il existe un risque de phlébite (constitution d'un caillot de sang dans une veine des jambes). La prévention de cette affection nécessite des injections de médicaments pour éviter la coagulation du sang (anticoagulant). Ces injections sont faites dans la peau du ventre ou des cuisses pendant toute l'hospitalisation et sont poursuivies plusieurs semaines après. Leur efficacité est renforcée grâce à la contention par le port de bas à varices.

D'autres complications moins graves peuvent survenir ; elles sont dominées par les infections superficielles de la paroi abdominale, comme des hématomes (poches de sang), lymphocèles (poches de lymphe)... Le traitement fait appel à des pansements locaux.

Des infections urinaires peuvent également survenir, favorisées par la présence de la sonde urinaire pendant 1 à 3 jours après l'opération. Elles peuvent être maîtrisées grâce à un traitement antibiotique de 8 jours.

Le risque de décès au cours de ces opérations est en France de 3,7%. Cette mortalité est fortement influencée par le nombre d'interventions pratiquées dans les centres les pratiquant. Plus le nombre est élevé, plus la mortalité est basse. Elle dépend également de l'état général et de l'âge du patient.

Des troubles de l'érection ou une impuissance chez l'homme, une sécheresse vaginale chez la femme sont possibles en cas de chirurgie du rectum car les nerfs qui commandent la fonction sexuelle passent à proximité du rectum et leur fonctionnement peut être perturbé par l'intervention chirurgicale mais également par la radiothérapie. L'intervention ne peut pas toujours éviter la

section de ces nerfs et l'impuissance définitive secondaire est alors observée. Le patient doit être prévenu du risque d'impuissance et d'anéjaculation chez l'homme et de dyspareunie chez la femme (douleurs lors des rapports sexuels) qui survient dans environ 20 % des cas.

En cas de chirurgie du rectum, surtout si la tumeur est bas située, des troubles de l'évacuation avec parfois des fuites anales peuvent survenir.

Q23 Combien de temps dure l'hospitalisation ?

L'admission à l'hôpital se fait la veille de l'hospitalisation pour revoir le chirurgien ainsi que l'anesthésiste et vérifier l'absence de contre-indication opératoire de dernière minute.

Après l'intervention suivie d'une surveillance de 3 heures environ en salle de réveil, le patient regagne sa chambre en secteur d'hospitalisation. Il peut recommencer à boire dès le soir de l'intervention. L'alimentation est reprise rapidement avant que le transit n'ait repris. Toutefois, si des nausées apparaissent le régime est allégé.

En l'absence de toute complication, le patient peut sortir dès le 3ème jour, notamment en cas de prise en charge dans un programme de réhabilitation précoce. Le délai est un peu plus long pour le cancer du rectum que pour le cancer du côlon. La sortie n'est évidemment autorisée que si tous les indicateurs médicaux sont bons (reprise du transit, alimentation et marqueurs de l'inflammation sous certains seuils) ; en cas de doute ou d'indicateur encore tangent, le patient sera gardé en hospitalisation.

Q24 Quels sont les progrès chirurgicaux réalisés ?

En ce qui concerne la chirurgie du côlon, l'amélioration de la connaissance de la dissémination tumorale (extension locorégionale de la tumeur) a permis de standardiser les techniques d'exérèse (ablation) complète de la tumeur et des ganglions locorégionaux. Cette standardisation a l'avantage de permettre des bilans d'extension plus précis et de mieux adapter les traitements postopératoires (chimiothérapie par exemple).

De nombreux progrès ont également été réalisés dans la prise en charge du cancer du rectum au cours des 30 dernières années. Comme pour le cancer du côlon, l'amélioration de la connaissance de l'extension locorégionale de la tumeur a contribué au développement de techniques d'exérèses ganglionnaires plus complètes permettant de diminuer le taux des récurrences locales, celles-ci survenant désormais dans moins de 10 % des cas. Les avancées des techniques chirurgicales ont contribué, par ailleurs, à améliorer le taux de conservation de l'anus qui atteint désormais 90 % chez les équipes spécialisées, ceci dépendant du niveau de la tumeur.

Une meilleure compréhension de l'anatomie du rectum a permis, quant à elle, le développement d'interventions diminuant le risque de séquelles chirurgicales, en particulier les séquelles sexuelles comme l'impuissance ou les troubles de l'éjaculation.

La technique permettant de créer des réservoirs (néo-rectum) visant à remplacer le rectum enlevé contribue à faire baisser le nombre des séquelles intestinales à moyen et long terme (fréquence des selles, envies pressantes, fragmentation des selles...) et donc à améliorer la qualité de vie.

Q25 Quelles sont les conséquences de l'opération à moyen et long terme ?

À moyen terme et quel que soit le type d'intervention, il faut arrêter momentanément :

- toute activité professionnelle ;
- la pratique d'un sport ou de toute activité physique soutenue (course, port de charge...).

Le chirurgien jugera de la capacité du patient à reprendre ses activités.

Le patient n'a à suivre un régime alimentaire spécifique que s'il est porteur d'un anus artificiel temporaire (voir question 26). Dans ce cas, il lui est recommandé de boire au minimum 1 litre et 1/2 de boissons par jour pour éviter la déshydratation.

Le transit intestinal risque d'être perturbé (diarrhée, constipation ou alternance des deux) pendant les mois qui suivent la chirurgie colique ou rectale sans que cela soit inquiétant. Au-delà de ce délai, le transit intestinal des patients traités pour une tumeur du côlon, revient à la normale.

La chirurgie du rectum, comprenant une exérèse (ablation) totale ou subtotale du rectum, peut en revanche perturber le fonctionnement intestinal plus longtemps et de manière plus importante. Il est possible que le nombre de selles soit augmenté et atteigne 3 à 4 par jour, que la capacité à se retenir plus d'un 1/4 d'heure soit diminuée, que la discrimination entre les gaz et les selles soit difficile et que des épisodes d'incontinence anale persistent plusieurs mois. Ces troubles peuvent être en partie améliorés par la prise de médicaments qui ralentissent le transit intestinal ou de lavement. Ils ont tendance à régresser au cours des années suivant l'intervention.

Q26 Comment vivre avec un anus artificiel définitif ou temporaire ?

La situation diffère selon la nature de la stomie (voir question 19). Lorsque l'anus artificiel est temporaire, les selles évacuées sont liquides car le transit intestinal est écourté (puisque'il n'y a pas de passage par le côlon). Quand il est définitif, le transit est quasiment complet et les selles évacuées sont donc solides.

L'anus artificiel temporaire est maintenu en général pendant une période minimale de 6 à 8 semaines. Du fait du caractère liquide des selles, il est généralement nécessaire de suivre un régime alimentaire pauvre en fibres et de consommer au moins 1,5 litre de boisson par jour pour compenser les pertes d'eau (1/2 litre à 1 litre par jour), la réabsorption par le côlon ne se faisant plus correctement.

En cas d'anus artificiel définitif, le patient doit s'habituer à vivre avec une nouvelle contrainte. Les selles sont recueillies dans une poche jetable dont une partie adhère à la peau avec un filtre pour évacuer et désodoriser les gaz. Lors du changement de poche, il est nécessaire d'enlever les débris de selles sur la stomie et de nettoyer la peau autour. Après avis du chirurgien, le patient pourra effectuer des lavements par la stomie (irrigations coliques) qui évitent l'émission de selles pendant 48 heures. Cette pratique permet de décider des périodes d'évacuation des selles et autorise le port d'une poche plus petite ou d'un obturateur.

Progressivement le patient deviendra autonome pour changer sa poche et faire les soins appropriés réduisant les risques d'irritation de la peau. Compte tenu du caractère solide des selles, aucun régime alimentaire particulier n'est à recommander.

Des programmes d'Éducation Thérapeutique du Patient sont mis en place par certaines structures pour aider le nouveau stomisé. Les infirmier(e)s stomathérapeutes sont en charge de cette éducation thérapeutique.

Le patient pourra reprendre certaines activités mais devra rester prudent (risque d'événement). La reprise du sport, y compris des baignades peut tout à fait être envisagée. Elle est même recommandée. La vie de couple et la vie de famille sont tout à fait compatibles avec le port d'une stomie. 80 000 à 100 000 personnes sont actuellement stomisées en France. Des associations se sont

créées à l'échelon local et national pour leur venir en aide. Des réunions leur permettent d'échanger des expériences sur la vie quotidienne, le matériel et le remboursement.

Q27 Quel suivi doit être pratiqué après l'intervention ?

Pendant l'hospitalisation, le chirurgien rend visite au patient tous les jours et l'équipe soignante le prend totalement en charge. Une fois sorti, le patient rencontre son chirurgien lors de la première visite de contrôle au bout de 3 semaines à 1 mois. Ce dernier l'examine complètement de façon à s'assurer de la bonne cicatrisation de la paroi de son abdomen ou de son pelvis et de l'absence de complications chirurgicales.

La surveillance ultérieure de la maladie nécessite un suivi régulier pendant minimum 5 ans. Ce suivi peut être réalisé par un chirurgien, un gastro-entérologue, un oncologue ou un médecin généraliste au rythme de 3 à 4 consultations par an au cours des 2 ou 3 premières années, puis de 2 consultations par an pendant les 3 années suivantes. La surveillance repose sur la réalisation d'exams cliniques (interrogatoire, observation et palpation de l'abdomen, toucher rectal), de prises de sang avec dosage de l'ACE, de coloscopies, de radiographies pulmonaires et d'échographies ou de scanners thoraco-abdominaux. Ces exams permettent de dépister une éventuelle récurrence locale ou de détecter l'apparition de métastases à distance (au foie, au poumon, au péritoine...), pour lesquels sont disponibles des traitements de plus en plus actifs.

Q28 L'intervention peut-elle être évitée ?

La chirurgie est le traitement permettant d'obtenir la guérison d'un cancer du côlon ou du rectum quand il n'existe pas de métastase. Elle doit donc être réalisée chaque fois qu'elle est possible. Dans le cas du cancer du rectum, la chirurgie peut être précédée d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une radiochimiothérapie. Plusieurs possibilités seront discutées avec les médecins pour définir la meilleure stratégie en fonction de la localisation et du stade du cancer du rectum (voir question 70). Certains cancers du côlon ou du rectum petits et superficiels peuvent faire l'objet d'une ablation par endoscopie et pour les tumeurs du rectum d'une intervention par voie trans-anales.

En l'absence de prise en charge médicochirurgicale, la tumeur risque inévitablement de se compliquer à terme d'une hémorragie (saignement), d'une occlusion intestinale (interruption complète du transit) ou d'une perforation intestinale. Ces complications nécessitent alors une intervention chirurgicale en urgence et imposent généralement la réalisation d'un anus artificiel. Cet anus artificiel aurait souvent pu être évité si l'intervention avait eu lieu « à froid », c'est-à-dire à distance de toute complication nécessitant un traitement en urgence.

Dans le cas des cancers du rectum, dans certains cas, extrêmement sélectionnés, il est possible de ne pas proposer d'opération en cas de radio-chimiothérapie suivie d'une excellente réponse avec disparition complète de la tumeur.

Q29 L'intervention altère-t-elle la qualité de vie ?

L'intervention en cas de cancer du côlon ou du rectum a un retentissement physique et psychosocial important et peut altérer la qualité de vie du patient pendant un certain temps.

Mais, en l'absence de complications et en dépit des nouvelles contraintes, le patient retrouve progressivement ses habitudes sociales, sexuelles et alimentaires antérieures.

Après la chirurgie du rectum, une qualité de vie correcte est observée dans 80 % des cas. Dans 20 % des cas, des troubles intestinaux et sexuels peuvent persister et aggraver le handicap.

L'anus artificiel définitif est reconnu comme un handicap par le décret 2007-1574 du 6 novembre 2007.

Q30 Pourquoi recevoir un traitement complémentaire si la tumeur est totalement éliminée par la chirurgie ?

Bien que la chirurgie du cancer colorectal permette d'enlever complètement la tumeur et les ganglions, un traitement complémentaire par chimiothérapie dite adjuvante peut être nécessaire.

Il doit être réalisé lorsque l'analyse post-opératoire révèle l'existence de cellules cancéreuses dans les ganglions enlevés avec la tumeur. La présence de ces cellules témoigne en effet d'une extension à distance de la tumeur. Dans ce cas de figure il a été démontré, en cas de cancer du côlon et du rectum, que la chimiothérapie augmentait la survie à long terme (voir question 35). En l'absence de cellules dans les ganglions, en fonction d'autres facteurs, une chimiothérapie adjuvante peut parfois être indiquée.

Q31 Chirurgie et traitement des métastases hépatiques : quelles indications, comment se déroule cette chirurgie ?

La survenue de métastases hépatiques en cas de cancer du côlon ou du rectum n'est pas un événement rare et la chirurgie des métastases hépatiques représente une étape essentielle dans le traitement de celles-ci.

Les métastases hépatiques peuvent être définies en deux grandes catégories. Soit elles sont découvertes en même temps que la tumeur primitive et on dit qu'elles sont synchrones ; soit elles surviennent dans le cadre du suivi d'un patient ayant eu un cancer du côlon ou du rectum, on dit qu'elles sont métachrones.

Enfin, les métastases, en fonction de leur nombre, de leur taille et de leur localisation à proximité de certains vaisseaux vont pouvoir être définies comme étant résécables.

Dans le cas de métastases non résécables, (si l'on essayait de les réséquer, on enlèverait trop de quantité du foie avec un risque d'insuffisance hépato-cellulaire non compatible avec la vie), le traitement proposé doit comprendre de la chimiothérapie ± des thérapies ciblées. Il pourra toujours être discuté en cas de nette diminution du nombre et de la taille des métastases, après chimiothérapie ± thérapies ciblées, d'opérer en présence de métastases initialement non résécables.

En cas de tumeurs résécables, plusieurs options seront discutées.

En cas de métastase(s) métachrone(s), la stratégie devra déterminer s'il faut commencer par de la chimiothérapie ou si l'on peut commencer par la chirurgie. Cet élément sera défini en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire -RCP- en fonction de la date

de survenue de la métastase par rapport à l'exérèse de la tumeur primitive et/ou de la réalisation d'une chimiothérapie préalable.

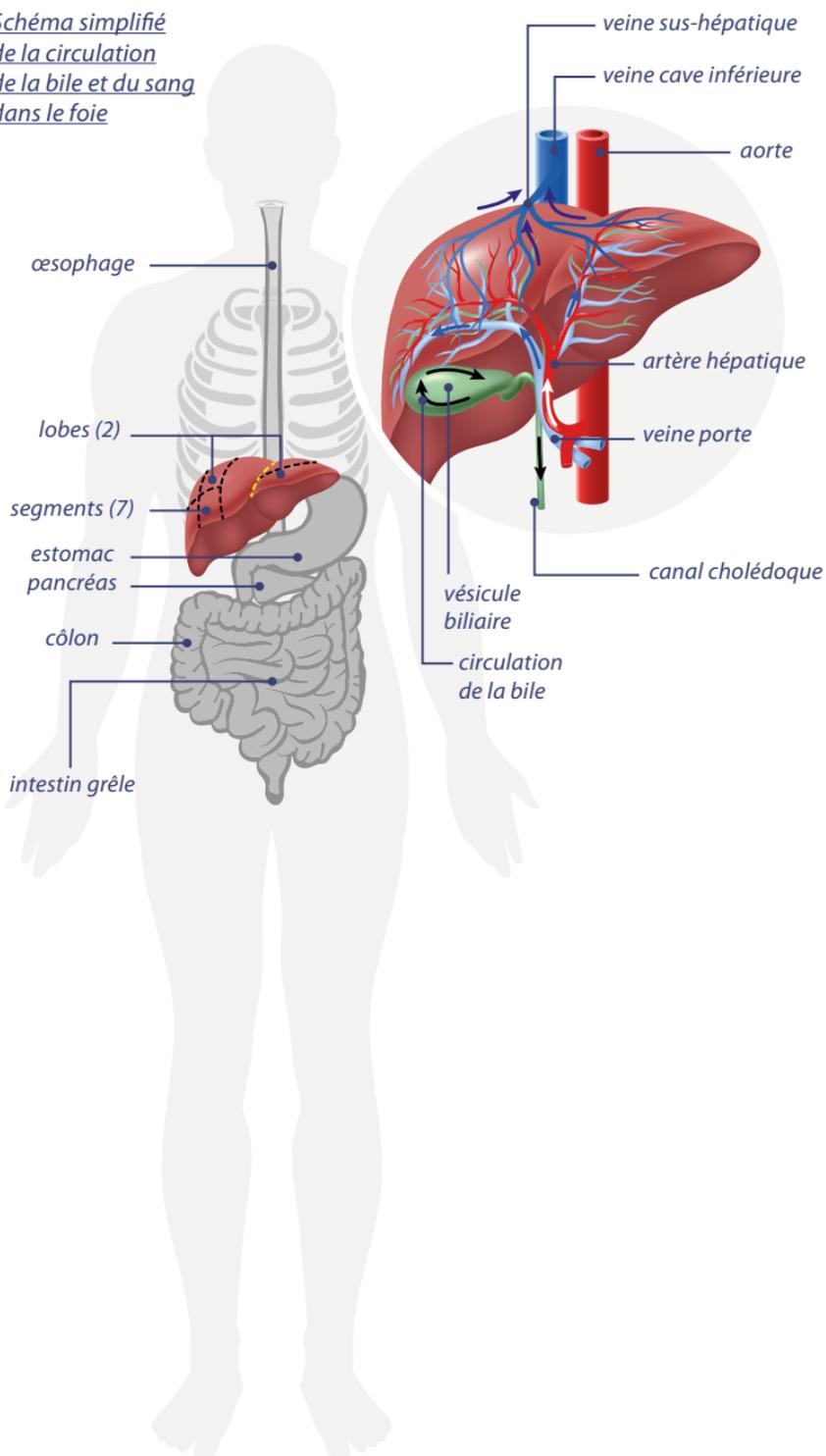
En fonction de la localisation des métastases, il sera réalisé une résection hépatique ou plusieurs résections hépatiques emportant plusieurs morceaux de foie. Dans un certain nombre de cas, il aura peut-être été nécessaire de faire grossir la partie du foie qui devra subsister. Pour ce faire, il est possible de réaliser ce que l'on appelle une ligature ou une embolisation portale. En effet, le foie peut être divisé anatomiquement en deux, un foie droit et un foie gauche en fonction de sa vascularisation. En bouchant la grosse veine qui va dans le foie que l'on veut réséquer, on entraîne alors une hypertrophie du foie qui devra rester. Ainsi, il est possible de faire une résection d'un morceau de foie plus important qui, s'il avait été réséqué sans préparation, aurait entraîné le décès du patient par insuffisance hépatique, le foie restant n'étant pas suffisamment volumineux pour assurer sa fonction. Il est d'ailleurs parfois nécessaire de réaliser le traitement de ces métastases en deux temps. Le premier temps consiste à enlever les métastases, en même temps de lier ou d'emboliser la veine porte du foie restant sur lequel d'autres métastases sont en place pour entraîner l'atrophie et l'hypertrophie du foie. Ainsi, le foie « nettoyé » va pouvoir grossir et il sera possible dans un second temps d'enlever le foie présentant encore des métastases et dont on a entraîné l'atrophie par la ligature ou l'embolisation portale.

Dans le cas de métastase(s) synchrone(s), toutes les stratégies venant d'être décrites peuvent être pratiquées. Ces stratégies vont devoir intégrer la prise en charge de la tumeur primitive. Il est difficile de résumer les attitudes thérapeutiques possibles mais de façon simplifiée, c'est en fonction de la menace d'évolutivité la plus importante que l'on va être amené à proposer le traitement chirurgical de la lésion la plus menaçante. Ainsi, si la tumeur primitive est plus menaçante que les métastases hépatiques, on aura une attitude thérapeutique première sur la lésion primitive. Si en revanche, ce sont les lésions hépatiques qui semblent les plus menaçantes, on ira vers un traitement chirurgical des métastases hépatiques en priorité. Dans certaines situations, il est possible de

proposer un traitement chirurgical en un seul temps, c'est-à-dire à la fois de la tumeur du côlon et du rectum et des métastases hépatiques.

La résection des métastases hépatiques peut être parfois remplacée par d'autres méthodes de thermo-ablation : la radiofréquence ou la destruction par micro-ondes, la cryothérapie. La radiofréquence ou les micro-ondes sont des techniques souvent pratiquées. Les techniques peuvent être faites soit en percutané avec guidage radiologique, soit au cours d'une intervention chirurgicale. Dans ce dernier cas, il s'agit souvent de compléter une résection hépatique avec la destruction d'une lésion dont la résection s'avérerait dangereuse. La radiothérapie stéréotaxique ou cyberknife est également un traitement qui peut remplacer la chirurgie ou la thermo-ablation. Le choix doit être déterminé en réunion de concertation multidisciplinaire.

Schéma simplifié
de la circulation
de la bile et du sang
dans le foie



Q32 Chirurgie et thermo-ablation ou radiothérapie stéréotaxique des métastases pulmonaires : quelles indications ? Comment se déroule cette chirurgie ?

La chirurgie d'exérèse des métastases pulmonaires est parfois indiquée. Toutefois, cette chirurgie s'adresse à des patients très sélectionnés. Pour avoir un sens, cette chirurgie doit faire l'exérèse de la totalité des métastases présentes. L'intervention peut se faire soit avec de petites incisions et un système de caméra et d'instruments selon une technique dite de vidéo-thoraco-scopie, soit nécessiter une intervention plus classique avec thoracotomie.

Depuis l'avènement de la thermo-ablation pour le traitement des tumeurs hépatiques à la fin des années 1990, les techniques de destruction locale ont étendu leur champ d'action vers d'autres organes que le foie, notamment le poumon. En cas de métastases peu nombreuses, une alternative à la chirurgie peut être la destruction de métastase(s) soit par radiofréquence, soit par micro-ondes. Ce sont des techniques de destruction tumorale percutanée sous guidage de l'image (c'est-à-dire sans opération chirurgicale et sous contrôle du scanner). La précision du placement des électrodes et donc le choix de l'imagerie de guidage sont des éléments clés du succès de ces techniques qui font appel à une destruction thermique par propagation d'un courant électrique de haute fréquence à même de réchauffer les tissus par agitation ionique. La radiofréquence comme les micro-ondes induisent une destruction thermique et n'ont aucune spécificité pour la tumeur. Le but est de porter les tissus à des températures supérieures à 60°C. La technique de micro-ondes utilise des fréquences beaucoup plus élevées que la radiofréquence (400kHz), et la conséquence est une longueur d'onde plus courte, avec des avantages et des inconvénients pour les 2 techniques. Ce sont des radiologues interventionnels qui pratiquent ces techniques ; ils seront le plus à même de définir quelle technique est la mieux adaptée à chaque patient.

La « radiochirurgie » stéréotaxique est une autre méthode moderne de destruction des métastases (voir question 68).

-2-

La chimiothérapie

Q33 Qu'est-ce que la chimiothérapie et quelles en sont les indications ?

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux dont le principe est de détruire les cellules tumorales de deux façons : soit en agissant directement sur la cellule, soit en agissant indirectement, c'est-à-dire en la privant des éléments essentiels à sa multiplication. Les principales cibles des médicaments de la chimiothérapie sont les acides nucléiques, l'ADN et l'ARN qui permettent aux cellules de fonctionner et de se multiplier.

Il faut un traitement général capable de diffuser dans tout l'organisme pour détruire les cellules tumorales invisibles. Pour traiter un cancer du côlon, la chimiothérapie par voie générale est la plus adaptée. Ces traitements généraux s'appellent aussi traitements systémiques. Lorsqu'ils sont administrés pour prévenir une rechute, ils sont appelés traitements adjuvants. Ces traitements adjuvants visent un cancer curable à risque de rechute.

En cas de stade I, il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante. En cas de stade II, le risque de rechute est faible et l'indication d'une chimiothérapie adjuvante doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire -RCP- au cas par cas et proposée avec toutes les explications nécessaires au patient. Les stades III ont un risque de rechute car les ganglions sont envahis ; ce risque est d'autant plus important que leur nombre est élevé (voir question 35). La rechute est due au développement de cellules tumorales ayant migré dans un autre organe, souvent après une longue période où elles sont restées invisibles ; en effet il faut en moyenne 1 à 3 ans pour que la maladie métastatique se développe et devienne visible. Pour les stades III, une chimiothérapie adjuvante a démontré son intérêt en diminuant le risque de rechute (voir questions 35, 36 et 37 sur chimiothérapie adjuvante).

Enfin, pour les stades IV qui ont déjà des métastases, le traitement par chimiothérapie avec le plus souvent des thérapies ciblées est indiqué si l'on veut favoriser au maximum les chances de survie tant

en durée qu'en qualité. Dans des cas de plus en plus nombreux et qui sont souvent les plus favorables, les patients ont pu être opérés et leurs métastases ont pu être enlevées ; dans ce cas, le traitement postopératoire est à nouveau considéré comme adjuvant, mais il n'est pas toujours recommandé. Parfois, l'intervention sur les métastases n'est pas réalisable d'emblée parce que la tumeur est trop volumineuse ou mal placée. Le traitement par chimiothérapie associé à des thérapies ciblées sert alors à diminuer la taille de la tumeur avant de l'opérer. Le traitement est alors dit néo-adjuvant.

Un certain nombre de patients ayant un cancer métastasé ne peuvent pas guérir. Le traitement par chimiothérapie et thérapies ciblées reste cependant indiqué pour stopper la progression de la maladie, éviter l'apparition de symptômes désagréables et permettre de vivre le plus longtemps possible. Le traitement ne peut permettre la guérison mais peut permettre une survie prolongée.

Q34 Quels sont les médicaments utilisés et comment agissent-ils ?

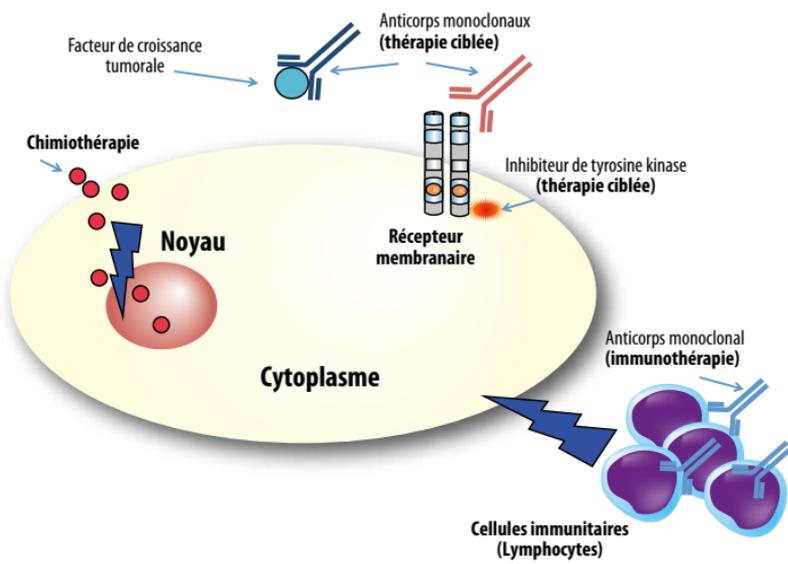
Les médicaments utilisés en chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal sont :

- les antimétabolites : ils inhibent la fabrication (synthèse) des protéines et la réplication de l'ADN en bloquant les enzymes clés de ces mécanismes et en s'incorporant frauduleusement dans les acides nucléiques (ADN et ARN) présents dans le noyau de la cellule. Ces médicaments privent en quelque sorte les cellules des moyens de se diviser, provoquant ainsi la mort de la cellule maligne qui est plus sensible que la cellule normale car elle se trouve en état de multiplication constante. L'effet de l'antimétabolite le plus habituellement utilisé est potentialisé par la vitamine B9 ou son dérivé l'acide folinique (à ne pas prendre en dehors du traitement). Ces antimétabolites sont le 5-fluorouracile (5-FU), la capécitabine et la trifluridine tipiracile. L'uracile-tegafur (UFT) et le raltitrexed sont moins utilisés.
- les dérivés du platine : ils agissent sur l'ADN en créant des ponts inter ou intra-brins. Ceci aboutit encore à empêcher la réplication de l'ADN et à le casser, entraînant la perte de la cellule maligne. Le dérivé du platine efficace dans le cancer colorectal est l'oxaliplatine.
- un inhibiteur de la topo-isomérase 1 : cet enzyme permet à l'ADN de réparer les cassures produites par l'enroulement du brin d'ADN lors de sa réplication. Cet inhibiteur est l'irinotécan.

Les médicaments sont administrés par voie intraveineuse en perfusion ou par voie orale (par la bouche) pour la capécitabine et la trifluridine tipiracile.

Il existe par ailleurs de nouveaux médicaments, les thérapies ciblées ; ce sont des anticorps monoclonaux ou des petites molécules bloquant la signalisation cellulaire (voir questions 48 et 49).

L'immunothérapie, qui vise à rendre le système immunitaire efficace pour tuer les cellules cancéreuses a montré son grand intérêt chez un nombre malheureusement limité de patients avec un cancer colorectal présentant un statut microsatellite instable (MSI) (voir question 52).



Cellule tumorale

Q35 Dans quel(s) cas la chimiothérapie adjuvante est-elle conseillée ou nécessaire ?

Le mot adjuvant signifie l'ajout d'une chimiothérapie après la chirurgie pour diminuer le risque de rechute.

Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante en cas de stade I (très petite tumeur sans métastase ganglionnaire).

En cas de stade II (tumeur sans métastase ganglionnaire), le risque de récurrence (essentiellement métastatique) est de l'ordre de 20%. En effet, 80% des patients ayant une résection chirurgicale de leur cancer à ce stade ne récidivent pas après la chirurgie. Le bénéfice en survie d'une chimiothérapie adjuvante est modéré (entre 3 et 5 % en valeur absolue). L'indication d'une chimiothérapie est une discussion d'expert discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire -RCP-. Cette discussion se fait au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice-risque. Un gain potentiel est à pondérer en fonction du risque de toxicités de la chimiothérapie et doit être réservé aux patients avec de forts facteurs de risque de rechute (comme une tumeur perforée ou révélée par une occlusion). Des essais thérapeutiques, notamment en France l'essai du groupe PRODIGE^[1], coordonné par le Pr Julien TAIEB, évaluent le rôle de la recherche d'ADN tumoral circulant dans le sang. En effet en présence après l'intervention d'ADN tumoral circulant dans le sang le risque de récurrence est élevé. Dans ce cas peut se justifier la prescription d'une chimiothérapie.

En cas de stade III, c'est-à-dire en cas de métastase(s) ganglionnaire(s), une chimiothérapie adjuvante (voir question 37) doit être proposée même si le patient est toujours libre d'accepter ou non le traitement. C'est en effet dans cette situation que le bénéfice statistique est maximal. Le risque de rechute (survenue

[1] Partenariat de Recherche en Oncologie DIGEstive, alliance stratégique regroupant les principaux acteurs académiques français dans le domaine des cancers digestifs.

de métastases et/ou plus rarement rechute locorégionale) est alors après chirurgie d'environ 40% sans traitement adjuvant (moins si la tumeur est petite, plus s'il s'agit d'une grosse tumeur avec plus de 3 ganglions envahis). Le bénéfice en survie d'une chimiothérapie adjuvante est important car il permet d'augmenter le nombre de patients guéris (50 à 60% avec la chirurgie) à environ 75 à 80 % de patients guéris après chirurgie puis chimiothérapie adjuvante.

Les modalités de la chimiothérapie à administrer sont détaillées dans la question 37.

Enfin, pour les patients ayant eu une exérèse chirurgicale de métastases découvertes en même temps que la tumeur du côlon ou du rectum, la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (avant l'opération) est indiquée le plus souvent.

Q36 Combien de temps dure le traitement médical ?

Une chimiothérapie adjuvante, c'est-à-dire administrée après l'exérèse de la tumeur primitive du côlon ou du rectum et visant à diminuer le risque de rechute après l'intervention dure entre 3 et 6 mois. Une grande étude internationale a permis de déterminer en fonction de la classification TNM de la tumeur, ainsi que du schéma de chimiothérapie que le médecin a prescrit, si la durée de traitement peut être de 3 ou 6 mois.

En cas de métastases inopérables, la chimiothérapie avec le plus souvent des thérapies ciblées sera à réaliser sur une plus longue durée. Les protocoles de traitement se succèdent lorsqu'un échappement se produit au premier traitement. D'autres traitements pourront alors être proposés. Le concept de pause thérapeutique (ou fenêtre thérapeutique) a été validé pour les patients ayant des conditions favorables. Cet arrêt temporaire du traitement permet aux patients de récupérer et de vivre sans traitement spécifique. Certains patients peuvent bénéficier de cette nouvelle stratégie qui préserve la qualité de vie avec parfois de longues périodes sans chimiothérapie ni thérapeutiques ciblées.

Q37 Comment se passe la chimiothérapie adjuvante ?

La chimiothérapie adjuvante repose sur la combinaison d'un antimétabolite (5-fluorouracile (5-FU) ou capécitabine) ± l'oxaliplatine. Les deux protocoles les plus performants sont le FOLFOX associant 3 molécules (acide folinique, 5-fluorouracile (5-FU), oxaliplatine) et le XELOX associant 2 molécules (capécitabine et oxaliplatine). Ces traitements sont les plus efficaces pour éviter les rechutes après l'opération.

Le protocole FOLFOX est administré sur 48 heures toutes les 2 semaines. Le patient doit alors venir quelques heures à l'hôpital de jour ou s'il est fatigué rester 2 jours de suite à l'hôpital. Le patient reçoit en 2 heures environ l'acide folinique et l'oxaliplatine ainsi que des médicaments destinés à prévenir les nausées. Le traitement par le 5-FU est administré en 2 temps : une partie du produit est injectée rapidement, via la chambre implantable et le reste du produit est perfusé beaucoup plus progressivement grâce à une petite pompe branchée sur la chambre implantable pendant les 46 heures du traitement (voir question 42). Les principaux effets secondaires de ce protocole sont la diminution des globules blancs, des réactions au froid (crampes, douleurs, fourmillement dans les mains et dans les pieds), des nausées, et tardivement, une atteinte des nerfs sensitifs touchant plus les pieds que les mains et qui peut, dans les cas les plus sévères, gêner la vie quotidienne. Cette atteinte est réversible dans la plupart des cas.

Concernant le protocole XELOX (capécitabine et oxaliplatine), la perfusion de 46 heures de 5-fluorouracile (5-FU) est remplacée par la prise orale matin et soir de plusieurs comprimés de capécitabine, 2 semaines sur 3 ; l'oxaliplatine étant elle administrée toutes les 3 semaines par voie intraveineuse en hôpital de jour. Ce protocole fait moins diminuer les globules blancs que le FOLFOX mais donne plus de diarrhées et parfois des lésions des mains et des pieds caractéristiques que l'on appelle le syndrome mains-pieds. En cas de traitement oral, il ne faut pas hésiter à signaler tout symptôme anormal lors de la prise du traitement. Il a comme intérêt de parfois éviter la mise en place du cathéter veineux central.

Dans certaines circonstances (patients de stade II ou patients âgés), il est préférable de faire la chimiothérapie sans oxaliplatine. Cette décision appartient aux médecins après estimation du bénéfice/risque.

Avant chaque chimiothérapie, quel que soit le protocole administré, le patient doit le jour même ou la veille faire une prise de sang afin de vérifier si l'état de ses cellules sanguines permet de recevoir la cure. Le médecin l'examine puis fait un compte-rendu des effets secondaires de la cure précédente. En effet, ces effets secondaires ont pu entre-temps disparaître. La prescription peut alors être effectuée, et si besoin, en ajustant les doses et les médicaments associés pour prévenir ou traiter les effets secondaires.

Le jour du traitement de chimiothérapie, le patient est installé sur un lit ou dans un fauteuil confortable. L'infirmière pose alors la perfusion. Une tubulure relie des poches contenant les médicaments jusqu'à l'aiguille spéciale permettant de piquer dans la chambre implantable (en l'absence d'un tel dispositif, il faut en général être hospitalisé(e) et non plus traité(e) en hospitalisation de jour). (Voir questions 41 et 42).

Le casque réfrigérant permettant d'éviter la chute des cheveux, effet secondaire possible de la chimiothérapie, n'est pas utilisé ici, d'une part parce que le froid provoque des réactions avec l'oxaliplatine et, d'autre part, parce que la perte des cheveux est très rare avec ce traitement.

Des médicaments seront prescrits pour prévenir les nausées et pour traiter les diarrhées et les mucites (sorte d'aphtes dans la bouche) si le traitement déclenche de telles manifestations. Le médecin peut également ajouter à ces prescriptions des facteurs de croissance stimulant la production de globules et permettant ainsi de compenser la baisse des globules rouges (anémie) ou la baisse des globules blancs (leucopénie).

La chimiothérapie s'étend habituellement sur une durée de 3 à 6 mois (soit 6 à 12 cycles de FOLFOX ou 4 à 8 cycles de XELOX). La durée adaptée sera précisée au patient par le médecin en fonction de la classification TNM de la tumeur et du schéma de chimiothérapie prescrit.

Une baisse de forme et de moral peut survenir assez fréquemment en fin de traitement. Il n'y a pas lieu de s'en inquiéter car cette situation est transitoire.

Q38 Que faire avant un cycle de chimiothérapie ?

Avant une cure de chimiothérapie, il faut faire au minimum une prise de sang pour que le médecin s'assure que la numération formule sanguine permette d'administrer le traitement sans risque.

Il faut être attentif aux effets secondaires qui ont suivi un cycle précédent et les signaler au cancérologue, même s'ils n'ont duré que quelques jours, afin qu'il ajuste les doses de chimiothérapie et qu'il prescrive les traitements éventuellement nécessaires pour prévenir et traiter ces effets secondaires.

Un patient doit aussi surveiller son poids, les doses de médicaments en dépendant en partie. Un amaigrissement important peut nécessiter des examens supplémentaires.

Le traitement étant parfois éprouvant, il est préférable de venir accompagné et de ne pas conduire.

Q39 Comment et par quelle voie la chimiothérapie est-elle administrée ?

La voie intraveineuse est utilisée pour la plupart des médicaments de chimiothérapie : les plus courants sont le 5-fluorouracile (5-FU), le raltitrexed, l'oxaliplatine, l'irinotécan. Les anticorps monoclonaux (bevacizumab, aflibercept, cetuximab, panitumumab) font aussi partie de l'arsenal thérapeutique.

La perfusion de l'oxaliplatine dure 2 heures (elle peut se prolonger en cas d'effets secondaires aigus), celle d'irinotécan 1 heure à 1 heure et demie. En principe, les veines des bras, quand elles sont faciles à perfuser, suffisent pour des perfusions de cette durée.

En revanche, le 5-fluorouracile (5-FU) est plus efficace et très bien toléré quand il est administré en perfusion continue. C'est pourquoi pompes et cathéter central (voir question 42) sont nécessaires pour éviter l'hospitalisation. Sans cathéter veineux central, les médicaments doivent être dilués et la quantité de liquide nécessaire oblige à une hospitalisation. Avec un cathéter, tous les médicaments sont plus faciles à administrer.

Des analogues du 5FU sous forme orale (prise de médicament par la bouche) ont été développés, cette voie étant souvent préférée par les patients. Il s'agit de la capécitabine, la plus utilisée, et de la trifluridine/tipiracil. L'efficacité est globalement la même que celle du 5FU par voie injectable, les effets secondaires un peu différents (voir questions 46 et 47).

Les indications de ces traitements oraux doivent être suivies à la lettre pour que ces médicaments soient efficaces sans être trop toxiques. Ces traitements requièrent une plus grande implication du patient dans sa propre prise en charge. Cependant, la plupart des médicaments qui leur sont associés sont administrés par voie veineuse.

Dans certaines circonstances, en particulier quand les métastases sont localisées au foie et ne peuvent être enlevées par la chirurgie, une chimiothérapie intra-artérielle hépatique permet, en augmentant la concentration des produits au niveau des métastases et en diminuant celle du sang circulant, d'améliorer l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie. Il s'agit d'une technique qui est réservée à des centres spécialisés où la mise en place des cathéters dans l'artère hépatique peut être faite soit par voie chirurgicale soit par méthode radiologique.

Q40 Est-il possible de n'être traité que par une chimiothérapie en comprimés ?

Il est beaucoup plus simple d'être traité par des comprimés et d'éviter les contraintes des hospitalisations, même de quelques heures, et celles des cathéters qui ajoutent une cicatrice et nécessitent des pompes portables. Cependant, cette préférence se justifie si le traitement est aussi efficace et aussi bien toléré. Il n'y a que les antimétabolites qui peuvent être administrés par voie orale et leurs effets secondaires ne sont pas réduits par rapport au 5-fluorouracile (5-FU) avec la pompe portable. C'est pourquoi, l'indication des comprimés, essentiellement la capécitabine, ou la trifluridine/tipiracil est surtout réservée aux patients qui tolèrent bien la voie orale, qui sont capables de gérer eux-mêmes leur traitement et qui n'ont pas la nécessité d'avoir un autre produit par voie intra-veineuse.

En dehors de cette situation plutôt rare de ne recevoir qu'un seul médicament, certains patients peuvent préférer la prise orale si elle permet de diminuer la fréquence des hospitalisations de jour et d'éviter la pompe ou le cathéter. Cela peut être possible si le patient a de « bonnes veines » et s'il tolère bien son traitement.

C'est pourquoi l'association capécitabine-oxaliplatine (XELOX) a été développée parallèlement au FOLFOX.

Il est impératif avec la capécitabine de prendre ses comprimés matin et soir, à distance des repas, pendant la durée prévue, habituellement 2 semaines sur 3. Il faut que le patient sache interrompre le traitement en cas d'effet secondaire relié au médicament et surtout en parler à son médecin oncologue qui fera si besoin un ajustement de dose.

Un autre médicament, le régorafenib, qui n'est pas à proprement parler une chimiothérapie mais une thérapie ciblée, se donne en comprimés.

Q41 Une hospitalisation est-elle nécessaire pour recevoir une chimiothérapie ?

La chimiothérapie moderne du cancer colorectal n'implique pas forcément une hospitalisation. La chambre implantable (voir question 42) et les pompes portables permettent d'administrer des traitements prolongés sans difficulté. La pompe portable peut être ôtée par une infirmière à domicile.

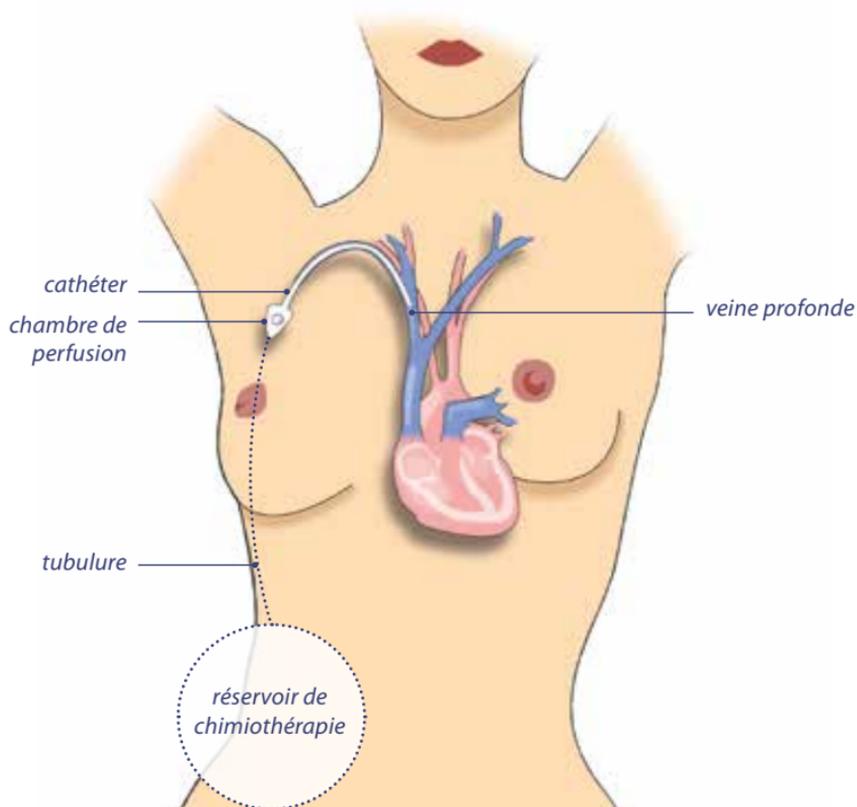
Certains protocoles peuvent être administrés à domicile, en hospitalisation à domicile (HAD) mais leur nombre est restreint ; par exemple l'oxaliplatine, très souvent prescrit et qui peut entraîner des réactions allergiques, n'est pas administrable à domicile sans surveillance médicale !

La question de l'hospitalisation se pose en l'absence de chambre implantable ou lorsque le patient est fatigué ou qu'il habite trop loin d'un centre pour faire un aller et retour dans la journée.

Hormis les cas où les patients ont de « belles veines », la chambre implantable reste plus confortable que les classiques perfusions au bras. Cependant, certaines chimiothérapies intraveineuses, notamment quand elles sont prescrites sur une courte durée, peuvent se faire sans site implantable. Les traitements par des associations médicamenteuses ne permettent hélas pas aujourd'hui d'éviter l'utilisation de la voie veineuse (le deuxième médicament est lui, toujours administré par cette voie veineuse).

Q42 Qu'est-ce qu'une chambre implantable, une pompe portable de chimiothérapie ?

La perfusion de chimiothérapie et de la plupart des thérapies ciblées et des anticorps monoclonaux nécessite la pose d'un dispositif interne (la chambre implantable) relié à une grosse veine centrale par un cathéter, permettant de perfuser de façon prolongée ou d'administrer les traitements intraveineux en toute sécurité. Elle évite l'effet toxique du produit sur des veines de calibre inférieur, comme celles du bras. Elle est particulièrement indiquée lorsque les veines sont fragiles ou inutilisables.



La perfusion de chimiothérapie nécessite également un dispositif externe (poche de perfusion, pompe, pousse seringue, diffuseur) pour stocker et distribuer le produit via une tubulure jusqu'à la chambre implantable.

La chambre implantable (ou cathéter implantable ou port à cath ou PAC) se compose d'une chambre, sorte de petit réservoir surmonté d'un septum (membrane épaisse) et d'un cathéter, fin tuyau qui se fixe à la chambre. Le cathéter est posé sous anesthésie locale dans la plupart des cas. Il est rare de pouvoir le poser lors de l'opération du côlon ou du rectum car il n'est pas toujours possible de savoir si la chimiothérapie sera nécessaire. La pose de la chambre nécessite une incision de quelques centimètres sur la paroi thoracique entre la clavicule et le sein. Si besoin, elle peut se faire sous anesthésie générale. Le cathéter est glissé sous la peau, de la chambre jusqu'à son entrée dans la veine, au niveau du cou le plus souvent, ou en dessous de la clavicule. L'extrémité du cathéter est introduite dans la grosse veine s'abouchant au cœur, appelée veine cave supérieure. Lors des perfusions, l'infirmière utilise une aiguille spéciale (aiguille de Huber) qui traverse la peau pour se planter dans le septum du réservoir, ce qui est pratiquement indolore et beaucoup plus confortable que la perfusion dans le bras. L'application d'un pansement anesthésique (patch Emla®) permet d'éviter d'éventuelles douleurs locales.

Les avantages de la chambre implantable sont supérieurs à ses inconvénients : elle permet des perfusions continues, les injections sont moins douloureuses et le risque d'extravasation (fuite de produit sous la peau) est très réduit. En cas de perfusion continue, le cathéter est relié à une pompe portable, en général à usage unique et de faible volume, permettant de vivre presque normalement. Bains et douches sont possibles en dehors du traitement car la chambre est bien protégée par la peau.

Cependant la chambre implantable et son cathéter peuvent parfois être à l'origine de complications :

- des douleurs et un hématome (saignement) peuvent survenir au cours de la pose mais ne durent pas ;
- une thrombose veineuse (obstruction de la veine dans laquelle est inséré le cathéter par un caillot) qui se traduit par un gonflement du cou et du bras. Elle nécessite la prescription d'anticoagulants pour dissoudre le caillot ;
- une infection nécessitant la prise d'antibiotiques et parfois le retrait de la chambre ;
- une obstruction du cathéter obligeant à le désobstruer par des injections ou à changer la chambre.

Q43 Qu'est-ce qu'une chimiothérapie intra-artérielle ?

Le foie est le seul organe du corps humain recevant du sang à la fois d'une artère (l'artère hépatique) comme tous les autres organes, mais aussi d'une veine (la veine porte). Cette double vascularisation permet d'utiliser l'artère pour administrer des traitements anticancéreux. De plus les métastases sont en général nourries (oxygène, nutriments...) par l'artère et le foie non tumoral reçoit lui son oxygène et ses nutriments plutôt par la veine porte (60% environ).

Ainsi dans plusieurs tumeurs primitives ou secondaires du foie, les traitements intra-artériels anticancéreux ont été développés. En ce qui concerne les métastases hépatiques d'origine colorectale, 3 modalités intra-artérielles sont possibles :

- injecter de la chimiothérapie par un cathéter intra-artériel à demeure. Cela nécessite la pose d'une deuxième chambre implantable par voie radiologique le plus souvent (voie chirurgicale possible si une chirurgie est nécessaire par ailleurs) dans l'artère du foie qui sera utilisée pour administrer tout ou partie de la chimiothérapie via ce cathéter ;
- injecter des microbilles chargées d'une molécule de chimiothérapie (chimio-embolisation) ;
- injecter des microbilles chargées d'une molécule radioactive appelée Yttrium 90 qui permet une irradiation interne sélective (radio-embolisation).

Ces approches de traitements intra-artériels sont en général réservées aux patients ayant des métastases limitées au foie ou très prédominantes sur le foie et ayant échappé aux traitements conventionnels. Leur(s) intérêt(s) dès le début du traitement reste(nt) à démontrer et des études sont en cours.

Q44 Qu'est-ce qu'une « chimiothérapie hyperthermie intra-péritonéale » (CHIP) ?

Certains cancers du côlon ou du rectum, et notamment de l'appendice dans une forme particulière qui s'appelle le pseudomyxome, peuvent donner lieu à un essaimage de cellules tumorales sur le péritoine, dans la cavité abdominale. Le péritoine est une membrane qui recouvre les parois de l'abdomen et recouvre également l'ensemble des viscères digestifs (foie, rate, estomac, intestin, vessie, etc). Cette situation détermine ce que l'on appelle une carcinose péritonéale, c'est-à-dire l'implantation de nodules de tumeurs sur le péritoine. Ces nodules sont indépendants les uns des autres. Cette localisation tumorale nécessite une prise en charge spécifique. Le bilan de ces nodules est complexe et les examens radiologiques, comme le scanner et l'IRM peuvent visualiser certains petits nodules mais pas tous et pas en toutes circonstances.

Depuis plusieurs années, un nouveau concept thérapeutique a été développé dans le but de traiter la carcinose péritonéale.

Il s'agit d'une chirurgie étendue, qui est l'élément le plus important du traitement. Elle a pour objectif de retirer l'ensemble de ces lésions tumorales visibles (chirurgie de réduction tumorale maximale). Pour cela, le chirurgien peut être amené à réaliser des destructions des nodules comme sur le foie et à retirer les organes touchés par la maladie comme des parties de l'intestin ou la rate ou le péritoine des parois abdominales. A cette chirurgie, est associée pour traiter les éventuelles lésions tumorales invisibles ou les cellules isolées, une chimiothérapie particulière, appelée CHIP : Chimiothérapie Hyperthermie Intra Péritonéale. Cette CHIP est faite directement dans la cavité abdominale pendant l'opération. La chimiothérapie est délivrée avec un bain qui est chauffé à 42, 43°. Cette CHIP demande un temps d'intervention supplémentaire pour sa réalisation.

L'intervention ainsi réalisée va cumuler une intervention chirurgicale longue (car il faut vérifier l'abdomen dans chacun de ces plans et recoins, ce qui en cas de maladie étendue ou de chirurgie antérieure va durer plus de 5 à 6 heures) et la chimiothérapie par

CHIP. Il s'agit donc d'une procédure longue avec le risque d'avoir des complications. Ces complications se situent entre 30 % et 65 % et sont responsables d'environ 15% de reprises opératoires (nouvelle intervention chirurgicale). La mortalité opératoire n'est, en revanche, pas supérieure à celle d'une intervention de chirurgie digestive lourde « classique ».

La reprise de l'alimentation orale s'effectue en moyenne au bout de 7 jours et la durée moyenne d'hospitalisation est de 21 jours. Celle-ci est proportionnelle à l'importance du geste chirurgical et donc à l'importance de la maladie présente, au nombre de sutures digestives réalisées et au nombre de transfusions sanguines.

La reprise de l'autonomie demande plusieurs semaines. La qualité de vie revient à son état préopératoire habituellement avant 6 mois.

Q45 Quelles sont les associations médicamenteuses utilisées actuellement ?

La chimiothérapie est souvent composée d'une association de médicaments dont le mécanisme d'action est différent, dans le but de multiplier les effets et de diminuer les résistances des cellules cancéreuses. Ces associations ont fait leur preuve lors des essais thérapeutiques (voir question 70).

Les associations les plus répandues reposent sur un antimétabolite, (5-fluorouracile (5-FU) ou capécitabine) combiné avec soit l'oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX)^{[1][2]}, soit avec l'irinotécan (FOLFIRI) qui est un inhibiteur de la topo-isomérase 1^[3], soit avec les 2^[4] et de plus en plus souvent en cas de maladie métastatique, associé à un anticorps monoclonal^[5].

Ces traitements sont le plus souvent administrés sur 48 heures toutes les 2 semaines, à l'aide une pompe portable pour le 5-fluorouracile (5-FU) lorsque le patient a une chambre implantable (voir question 42). La capécitabine est administrée par voie orale 2 semaines sur 3.

Dans certains cas les trois médicaments peuvent être utilisés simultanément, c'est le protocole FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX.

Les effets secondaires du protocole avec l'oxaliplatine et l'irinotécan sont les toxicités du FOLFOX.

Enfin, les anticorps monoclonaux sont utilisés avec les protocoles de chimiothérapie (voir questions 49, 50 et 52).

[1] FOLFOX = Acide folinique, 5-FU, oxaliplatine

[2] XELOX = capécitabine, oxaliplatine

[3] FOLFIRI = Acide folinique, 5-FU, irinotécan

[4] FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI : Acide folinique, 5-FU, irinotécan et oxaliplatine

[5] bevacizumab, aflibercept, cetuximab et panitumumab

[6] OPTIMOX

Q46 Quels sont les effets secondaires de la chimiothérapie ?

Les effets secondaires ne sont pas constants. De plus, il existe des traitements efficaces pour les stopper ou les atténuer.

Le 5-fluorouracile (5-FU) (antimétabolite : voir la définition à la question 34) donné en perfusion via la chambre implantable est la chimiothérapie la mieux tolérée. Les effets secondaires, rarement sévères (5 à 10 %), sont dominés par des troubles digestifs : nausées, diarrhée, mucites (aphtes dans la bouche parfois accompagnés d'une inflammation le long du tube digestif). Le changement du goût des aliments n'est pas spécifique à cet antimétabolite. Le syndrome main-pied qui se manifeste par des rougeurs sensibles des mains et des pieds puis parfois par des crevasses est rare ; de même, la baisse des globules blancs et la perte des cheveux régressent à l'arrêt de la prise du médicament. Certains patients ont une conjonctivite et de petits saignements de nez. Il existe néanmoins une contre-indication à l'administration de cet antimétabolite en perfusion : les douleurs thoraciques d'origine cardiaque (angine de poitrine) non contrôlées. Si ces douleurs surviennent, parfois en l'absence d'antécédents (moins de 1 % des cas), il faut alors arrêter les perfusions.

Il existe d'autres antimétabolites. La capécitabine a l'avantage de pouvoir être prise par voie orale. Il faut, par contre, bien suivre les recommandations concernant les doses car la diarrhée et le syndrome main-pied sont plus fréquents et peuvent être sévères (chez environ 10 % des patients). Le trifluridine tipiracil est également pris par voie orale. Sa principale toxicité est d'ordre hématologique; elle engendre une diminution des globules blancs notamment des polynucléaires neutrophiles qui devront être contrôlés avant chaque cycle de traitement.

L'oxaliplatine (dérivé du platine bloquant la réplication des chromosomes) est toujours donné en association avec un antimétabolite. Il majore les effets secondaires digestifs et la baisse des globules et ajoute des toxicités spécifiques : les réactions au froid (crampes, douleurs) pouvant pendant la perfusion être prévenues,

surtout l'hiver. Il faut alors porter des gants, un cache-col, éviter de mettre les mains dans le réfrigérateur ou le congélateur : en bref, éviter tout contact avec le froid. Plus tardivement, l'atteinte des nerfs sensitifs atteignant plus les pieds que les mains peut, dans les cas les plus sévères, gêner la vie quotidienne (difficulté à écrire, à tenir les objets, à marcher ; il vaut mieux éviter les échelles et les escabeaux). Cette atteinte est heureusement réversible et doit conduire à l'arrêt (parfois seulement temporaire) de ce produit. Ce traitement peut aussi être à l'origine d'allergies. De nouvelles modalités d'administration de ce traitement (limitation du nombre de cures) permettent le plus souvent de réduire certains de ces effets secondaires.

Les effets secondaires de l'inhibiteur de la topo-isomérase 1, l'irinotecan, sont la diminution des globules blancs avec un risque infectieux, la mucite, les nausées, l'apparition d'une diarrhée parfois sévère et d'une alopecie inconstante (perte des cheveux temporaire dans 60 % des cas en 1ère ligne, entre 30 et 40 % en deuxième ligne).

Avec les chimiothérapies, les accidents vasculaires (phlébite, embolie) sont possibles mais rares.

Tous ces effets secondaires ne sont pas constants. Certains patients n'en subissent aucun, d'autres rarement. Des traitements efficaces permettent aujourd'hui de les stopper ou de les atténuer. La présence d'effets secondaires ne signifie pas que le traitement est inefficace.

Les effets secondaires des anticorps monoclonaux qui sont de plus en plus souvent administrés avec la chimiothérapie sont abordés dans les questions 49, 50 et 51.

Q47 Comment gérer les effets secondaires ?

La première chose, c'est d'en parler aux infirmières et aux médecins afin de les traiter et les prévenir. Il existe des médicaments efficaces pour traiter une diarrhée, une mucite (bains de bouche) ou des nausées (antiémétiques : produits contre les vomissements). Si cela ne suffit pas, il faut rechercher une autre cause associée. Une diarrhée sévère peut entraîner une déshydratation et nécessiter une hospitalisation.

Il faut surtout être attentif aux complications hématologiques éventuelles. La chimiothérapie fait parfois diminuer le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine : c'est l'anémie qui se traduit par une fatigue ou un essoufflement. Cette anémie peut aussi être due à la maladie. Elle peut être traitée par transfusion quand elle est importante ou par érythropoïétine (facteur de croissance des globules rouges, injectable en intramusculaire) qui agit plus lentement.

La baisse des plaquettes (thrombopénie) peut survenir surtout avec l'oxaliplatine. Cette diminution du nombre de plaquettes favorise la survenue de saignements mais n'a le plus souvent pour seule conséquence que de faire reporter la cure et de réduire les doses.

La baisse des globules blancs (leucopénie), et plus particulièrement des polynucléaires neutrophiles (neutropénie), nécessite une prise en charge particulièrement rigoureuse. La diminution des globules blancs entraîne un risque infectieux surtout lorsque les polynucléaires sont inférieurs à 500 par mm³. Cette situation est, le plus souvent, sans conséquence, mais il faut, et cela d'une façon plus générale, avoir une hygiène parfaite et notamment un lavage fréquent des mains. Il faut donc être vigilant au signe d'appel qui est la fièvre.

En cas de fièvre, il faut faire, sans délai, une prise de sang pour vérifier le taux de globules blancs. S'il est abaissé, le médecin traitant doit examiner le patient et, en l'absence de signe de gravité, lui prescrire des antibiotiques à prendre à la maison ou, s'il craint une infection plus grave, le faire hospitaliser pour un traitement antibiotique par voie intraveineuse.

Une diarrhée associée à la baisse des globules blancs après

l'administration de l'irinotecan constitue une urgence et nécessite souvent l'hospitalisation. La prescription de facteurs de croissance des globules blancs appelés G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) permet parfois d'éviter cette complication car ces médicaments sont capables de stimuler la moelle osseuse qui fabrique les globules blancs.

En cas de gonflement douloureux du cou ou du bras, il peut s'agir d'une thrombose (obstruction par un caillot sanguin) de la veine dans laquelle est placé le cathéter. Il faut alors consulter en urgence. Le médecin prescrira une échographie des vaisseaux du cou avant d'administrer des anticoagulants.

La chimiothérapie s'accompagne parfois d'une fatigue d'une durée variable suivant le début du traitement. Cette fatigue ne doit pas, en principe, avoir trop d'impact sur le mode de vie. Dans le cas contraire, il faut en parler au médecin généraliste ou au cancérologue, afin qu'il puisse vérifier qu'il ne s'agit pas d'un problème associé (fièvre, anémie, dépression, etc.).

Si le moral baisse, il ne faut pas hésiter à se confier à un médecin, à un/une psychologue ou contacter une association de patients, leur disponibilité et leur expérience étant précieuses.

| Effets secondaires | Conséquences | Traitements éventuels |
|----------------------------------|--|--|
| diarrhée | déshydratation (si diarrhée sévère) | hospitalisation, si elle est associée à la baisse des globules blancs après administration de l'irinotecan |
| mucite | aphtes dans la bouche | bains de bouche |
| nausées | vomissements | antiémétiques |
| syndrome main-pied (rare) | rougeurs sensibles des mains et des pieds puis crevasses | pommade hydratante et cicatrisante |

| Effets secondaires | Conséquences | Traitements éventuels |
|---|--|--|
| baisse des globules blancs (leucopénie) et des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) | risque infectieux, fièvre | traitement antibiotique à prendre à la maison ou par voie intraveineuse facteur de croissance des globules blancs |
| baisse des globules rouges et hémoglobine, anémie | fatigue, essoufflement | transfusion ou érythropoïétine (facteur de croissance des globules rouges) |
| baisse des plaquettes (thrombopénie) | saignement | reporter la cure, réduire les doses |
| perte temporaire des cheveux (alopécie) | gêne esthétique | chapeau, foulard, perruque |
| conjonctivite aseptique | irritation oculaire | collyre |
| petits saignements du nez | gêne | tamponnement |
| angine de poitrine (moins de 1% des cas) | douleur thoracique | arrêt des perfusions ou de la capécitabine orale |
| réactions au froid (crampes, douleur, atteinte des nerfs sensitifs atteignant plus les pieds que les mains) | difficulté à écrire, à tenir les objets ; fourmillements dans mains et pieds | modification de la chimiothérapie, arrêt de l'oxaliplatine |
| allergies | œdèmes, démangeaisons | modification de la chimiothérapie |
| thrombose (obstruction par un caillot sanguin) de la veine perfusée par le cathéter | gonflement douloureux du cou ou des bras | anticoagulants, prescrits par le médecin suite à une échographie des vaisseaux |

-3-

Les thérapies ciblées

Q48 Thérapies ciblées : quelles significations ?

Parmi les nouveaux médicaments (médicaments mis sur le marché depuis moins de 15 ans), sont arrivées les thérapeutiques moléculaires ciblées. On n'inclut pas dans les thérapies ciblées les immunothérapies qui sont traitées dans une autre question (voir question 52).

Les thérapeutiques moléculaires ciblées sont des médicaments qui inhibent certains mécanismes à l'origine des cancers. Ces mécanismes ont été découverts grâce à l'essor de la biologie moléculaire.

Ces « thérapies ciblées » sont de nouvelles familles de produits dirigés contre une cible moléculaire, qui visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa mort, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale. Ils se divisent en deux grandes classes, les anticorps monoclonaux, qui inhibent les récepteurs membranaires ou circulants et les petites molécules qui inhibent la signalisation intracellulaire.

Cinq anticorps monoclonaux font partie de l'arsenal thérapeutique, ayant démontré qu'ils prolongeaient la vie des patients.

Q49 Quelles sont les différentes thérapies ciblées ?

Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont tous en commun d'être administrés par voie intraveineuse, le plus souvent avec une chimiothérapie.

Cinq anticorps sont actuellement utilisés pour traiter le cancer colorectal (voir schéma question 34).

Les anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou anti-corps anti-angiogénèse :

- Le **bevacizumab** est un anticorps dirigé contre un facteur de croissance : le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). C'est un inhibiteur de l'angiogénèse c'est-à-dire de la vascularisation nécessaire à la croissance des tumeurs. Il a montré son efficacité en traitement de première et de seconde intention du cancer colorectal métastatique en augmentant la durée d'activité et l'efficacité de la chimiothérapie. Ses effets secondaires principaux sont une augmentation de la tension artérielle, une protéinurie (libération de protéines en grande quantité dans les urines dans moins de 1% des cas) et de rares, mais graves, perforations intestinales (il faut alors consulter rapidement en cas de douleur abdominale) et thromboses artérielles (accident vasculaire). Sa tolérance est cependant très bonne pour la grande majorité des patients. Il est administré en moins d'1 heure toutes les 2 ou 3 semaines.

- L'**aflibercept**, ou VEGF Trap, est une protéine de fusion construite avec des anticorps dirigée contre le VEGF et d'autres facteurs de l'angiogénèse. C'est donc aussi un inhibiteur de l'angiogénèse. Il a montré son efficacité en traitement de seconde intention du cancer colorectal métastatique en augmentant la durée d'activité et l'efficacité de la chimiothérapie de type FOLFIRI (5 FU, Acide folinique et irinotecan) après une première ligne associant oxaliplatine et fluoropyrimidines (5FU ou capécitabine). Ses effets secondaires principaux sont similaires à ceux du bevacizumab et l'aflibercept augmente modérément la toxicité de la chimiothérapie (neutropénie et diarrhée).

- Le **ramucirumab** est un anticorps qui ne se fixe pas au VEGF mais à son récepteur le VEGF-R2. Il a le même profil de tolérance ou

d'efficacité que les 2 précédents mais n'est à ce jour pas remboursé en France.

Les anti-EGFR ou anti-récepteurs de l'EGF (Epidermal Growth Factor) :

- Le **cetuximab** est un anticorps dirigé contre le récepteur d'un autre facteur de croissance situé sur la membrane des cellules cancéreuses : l'EGF (Epithelial Growth Factor). Il n'est actif que si la tumeur n'a pas de mutation des gènes RAS (KRAS et NRAS qui sont mutés dans 50% des cas). Il est disponible pour traiter les cancers colorectaux métastatiques, soit en première intention en association à une chimiothérapie, soit en cas d'échec de traitement antérieur. Il peut s'utiliser soit en monothérapie, soit en association avec une chimiothérapie. Ses effets secondaires sont dominés par une éruption cutanée qui ressemble à de l'acné qui s'améliore en 5 à 6 semaines et qui peut être diminuée par la prescription d'antibiotiques (doxycycline) à titre préventif. Il peut aussi donner une sécheresse de la peau et des inflammations (péri-onyxis), au niveau des ongles, des pieds et des mains qui peuvent être gênants pour certains patients. Il peut donner des allergies et des réactions lors des premières injections mais cet effet secondaire est rare. Il est administré toutes les semaines ou toutes les 2 semaines.

- Le **panitumumab**, est un autre anticorps, également dirigé contre le récepteur de l'EGF. Comme le cetuximab il a fait aussi la preuve de son efficacité en l'absence de mutation des gènes RAS au niveau de la tumeur des patients. Il est d'origine humaine, ce qui explique qu'il ne donne qu'exceptionnellement des allergies et peut être administré toutes les 2 semaines. Son efficacité avec la chimiothérapie de première intention a été établie avec l'oxaliplatine (FOLFOX) et en seconde intention avec l'irinotécan (FOLFIRI). En cas d'échec de traitement antérieur, il peut être efficace en monothérapie, ou en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan.

Les anticorps monoclonaux ont fait l'objet de grandes études en situation adjuvante (après la chirurgie du cancer), associés à la chimiothérapie, mais les résultats montrent qu'ils ne diminuent pas la fréquence des rechutes et n'ont donc pas d'indication dans cette situation.

Les petites molécules

Ce sont le plus souvent des inhibiteurs d'enzymes, les tyrosines kinases, spécifiques des voies de signalisation intracellulaire qui vont du récepteur à leur cible. Ces petites molécules ont l'avantage de pouvoir être prises par voie orale. Elles inhibent aussi le récepteur à l'EGF (Endothelial Growth Factor) et l'angiogénèse.

Dans cette catégorie, le **regorafénib** a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans le cancer colorectal. Ce médicament inhibe la tyrosine kinase ciblant particulièrement des récepteurs de l'angiogénèse (VEGF) mais également de nombreuses autres cibles. Il a démontré son intérêt en cas de stade métastatique avancé, en cas d'échec des autres traitements. La toxicité du regorafénib peut donner une inflammation de la plante des pieds et des mains avec parfois une hyperkeratose, une diarrhée, de la fatigue et parfois de l'hypertension artérielle. Les effets secondaires apparaissent très vite (moins de 7 jours) et peuvent nécessiter de diminuer les doses prescrites. Si le regorafénib est choisi par le médecin il faut qu'il voie son patient régulièrement en consultation pour en surveiller la tolérance.

L'encorafenib est un deuxième inhibiteur de kinase, qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché en association avec le cetuximab (anti-corps anti-EGFR) face à un échec d'une première ligne de chimiothérapie en cas de cancer colorectal métastatique avec tumeur ayant la mutation de BRAF. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'encorafenib sont : une inflammation de la plante des pieds et des mains, avec parfois une hyperkeratose, une fatigue, un rash et parfois une sécheresse cutanée avec prurit et parfois des arthralgies.

Les progrès de la biologie moléculaire et l'étude des mécanismes de résistance aux traitements permettent de découvrir d'autres cibles que l'on pourra atteindre avec des thérapeutiques ciblées.

La vaccination ou la thérapie génique n'ont pas montré actuellement les mêmes espoirs que ces traitements ciblés.

La Fondation A.R.C.A.D -Aide et Recherche en Cancérologie Digestive- a lancé depuis 2010 une grande initiative internationale pour répondre aux défis de demain et en particulier pour définir les meilleures méthodes permettant aux patients d'obtenir plus rapidement les traitements du futur.

Q50 Quel est l'intérêt de rechercher les mutations de certains gènes dans la tumeur (gènes *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* et *HER2*) ?

Des mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* (gènes dit *RAS*) sont fréquemment observées dans les cancers du côlon et du rectum. Ainsi, environ 50 % des cancers colorectaux portent une mutation activatrice des gènes *RAS* entraînant une activation constitutive de la voie de signalisation *EGFR*. Une mutation de *RAS* (*KRAS* ou *NRAS*) est associée à une inefficacité des traitements dits anti-*EGFR* (cetuximab et panitumumab). Ces traitements n'ont un intérêt qu'en cas de maladie avec des métastases. Il est maintenant établi que seuls les patients ayant une tumeur avec des gènes *RAS* non-mutés (*KRAS* ou *NRAS*) surtout s'il s'agit d'une tumeur située au niveau du côlon gauche, peuvent bénéficier d'un traitement par anticorps anti-*EGFR*. La présence ou l'absence de mutation des gènes *RAS* est donc devenue un critère essentiel pour le choix du traitement des patients atteints d'un cancer colorectal au stade métastatique.

La mutation *BRAF* est actuellement recherchée en cas de cancer colorectal avec des métastases (la fréquence est de 8%), dans le cas de présence de cette mutation de *BRAF*. L'association du cetuximab (anti-corps anti-*EGFR*) avec l'encorafanib a montré son efficacité et obtenu son autorisation de mise sur le marché en cas d'échec d'une première ligne de traitement.

Q51 Est-ce que l'on peut prédire l'efficacité d'un traitement ?

De plus en plus souvent, grâce aux progrès de la recherche, en particulier de la biologie moléculaire et de la génétique, on peut traiter plus efficacement en proposant un traitement personnalisé, adapté à chaque patient et à sa tumeur.

La biologie moléculaire ainsi que l'immuno-histochimie permettent non seulement de découvrir de nouvelles cibles et de nouveaux médicaments mais aussi de savoir si un traitement va être actif. Comme évoqué aux questions 49 et 50, certaines mutations des cellules tumorales peuvent permettre :

- de prédire que des anticorps anti EGFR (cetuximab et panitumumab) ne seront pas efficaces en cas de mutations RAS (KRAS ou NRAS),
- de prédire que l'association encorafanib et cetuximab peut être efficace en cas de mutations de BRAF,
- de prédire que des médicaments anti-HER2 peuvent être efficaces en cas d'amplification/surexpression du gène de HER2,
- de prédire l'efficacité de l'immunothérapie en cas de tumeur dite MSI /dMMR.

La recherche d'une instabilité des petits fragments d'ADN appelés microsatellites (MSI) est particulièrement utile dans les stades II (maladie locale importante mais non métastatique et sans envahissement des ganglions). Les patients dont les tumeurs sont MSI ne doivent pas être traités en monothérapie par le 5-FU ou la capécitabine en situation adjuvante. En effet cela n'améliore pas le taux de guérison qui est, sans chimiothérapie, très élevé (supérieur à 90%). Cette même anomalie (MSI) chez les patients ayant des métastases (stade IV) est rare (environ 4% des patients avec des métastases de cancers colorectaux) et est un élément qui semble prédire une bonne efficacité des traitements appelés immunothérapie. Elle doit donc aussi être recherchée aujourd'hui chez les patients porteurs de métastases.

La génétique, aussi appelée oncogénétique quand elle concerne les tumeurs, est aussi de plus en plus utile (voir question 69).

La recherche dite translationnelle qui recherche des facteurs pronostiques (ne traiter que les patients qui en ont besoin et adapter le traitement à la gravité) et les facteurs prédictifs (qui prévoient qu'un traitement a une forte probabilité de marcher) est très importante. Elle peut aussi être aidée par le développement des signatures génomiques. Des tests ont été développés pour mieux identifier les stades II qui doivent être traités. L'enjeu personnel et économique est considérable mais cela reste encore du domaine de la recherche. Enfin de nouvelles données sur l'ADN tumoral circulant (ADN tumoral relargué dans le sang par les cellules tumorales) semblent suggérer que l'existence d'ADN tumoral circulant pourrait prédire la rechute, et donc permettre en partie de mieux sélectionner les patients opérés d'un cancer colique de stade II ou III ayant besoin d'une chimiothérapie adjuvante.

Q52 Quelle est la place de l'immunothérapie dans le cancer du côlon et du rectum avec métastases ?

Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'organisme. Il est composé d'un ensemble de cellules ; les principales sont les lymphocytes et les cellules dendritiques dont la fonction est de lutter contre les bactéries ou les virus, mais également contre les cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses parviennent à déjouer le système immunitaire pour ne pas être reconnues comme des cellules étrangères ou anormales. Les mécanismes de défense de l'organisme sont alors incapables de repérer ces cellules tumorales qui, en développant certains récepteurs à leur surface, arrivent à paralyser le système immunitaire antitumoral et les cellules cancéreuses peuvent ainsi proliférer.

L'immunothérapie ne vise pas directement la tumeur. Elle agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie notamment par des anticorps monoclonaux, consiste à permettre aux lymphocytes T de reconnaître les cellules tumorales pour les détruire. Le principe est d'empêcher la cellule tumorale de paralyser le lymphocyte T par la liaison PD1-PDL1. Elle repose sur les anticorps monoclonaux, notamment les inhibiteurs de points de contrôle que l'on appelle les anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 et ou anti-CTLA4. Les anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 permettent de casser cette liaison et de libérer les lymphocytes, qui peuvent alors attaquer la tumeur. Les anticorps anti-CTLA4, eux renforcent l'activité du système immunitaire et les lymphocytes cytotoxiques redevenus fonctionnelles. Ces traitements ont été développés pour rétablir une réponse immunitaire adaptée. Ces anticorps monoclonaux sont injectés par voie intraveineuse.

Certains anticorps monoclonaux anti-PD1, anti PDL1 ou anti-CTLA4 ont prouvé leur efficacité dans le mélanome malin, le cancer du poumon ou le cancer du rein. Ces traitements ont obtenu en

Europe leurs autorisations de mise sur le marché (AMM), dans ces indications. Cependant ce type de traitement n'est pas efficace chez tous les patients car il n'existe pas de bon test pour prédire l'efficacité de ce type de médicament. Certains tests effectués sur des prélèvements de tumeurs peuvent aider comme l'expression de la cible de ces anticorps à savoir PD1 et PDL1 mais ont des limites car ils ne permettent pas de définir avec précision la population chez qui le traitement sera efficace.

Chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, les essais thérapeutiques associant des anticorps monoclonaux anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-CTLA4 n'ont pas montré d'efficacité, sauf chez une catégorie de patients avec une tumeur colorectale ayant un profil biologique très particulier. Il s'agit des patients avec un cancer colorectal dit Micro Satellite Instable (MSI) par opposition à ceux dits Micro Satellite Stable (MMS), c'est-à-dire un cancer ayant un déficit de la réparation de l'ADN et défini comme déficient Mismatch Repair (dMMR), par opposition à ceux dit proficient Mismatch Repair. Quatre à cinq % des patients pris en charge pour un cancer colorectal métastatique ont cette forme MSI/dMMR. Cette forme particulière de cancer colorectal survient soit dans un contexte héréditaire de syndrome de Lynch (syndrome de prédisposition familiale dit HNPCC, voir question 6), soit spontanément sans environnement particulier avec une incidence qui augmente avec l'âge.

Ces tumeurs MSI/dMMR sont très particulières avec une réaction importante du système immunitaire qui n'arrive pas à enrayer la progression de la maladie métastatique. Cette anomalie est facile à repérer en analysant un fragment de tumeur et cela est fait partout en France. Pour ces patients avec cancer MSI, l'immunothérapie par anticorps anti PD1, PDL1 ± CTLA4, est fréquemment efficace et modifie radicalement la prise en charge.

Le diagnostic de cette forme dite MSI/dMMR se fait grâce à l'analyse de la tumeur, soit par immunohistochimie (dMMR ou pMMR), soit par des techniques de biologie moléculaire (MSI ou MSS). Cette détermination fait maintenant partie des tests réalisés en routine, nécessaires à la prise en charge d'un patient avec un cancer colorectal afin d'adapter au mieux son traitement.

Depuis plusieurs années, ces anticorps monoclonaux d'immunothérapie (anti-PD1/PDL1 ± anti-CTL4) ont été évalués chez des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique MSI/dMMR en première ligne de traitement ou ayant échappé aux traitements standards. Les résultats sont très prometteurs : un nombre important de patients traités, ayant un contrôle de leur maladie sur de longues durées, dont certains en rémission complète.

Le premier anticorps ciblant l'immunothérapie arrivé sur le marché en France en 2021 est le pembrolizumab (anti-PD1) pour les patients avec CCR métastatique MSI/dMMR en première ligne de traitement et en monothérapie. L'association de nivolumab (anticorps anti-PD1) et d'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) en situation de résistance ou d'intolérance aux traitements standards pour des patients avec CCR métastatique MSI/dMMR a également obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe depuis juin 2021, mais sans le remboursement en France (information en date du second trimestre 2022 correspondant à l'actualisation de ce guide).

Des essais thérapeutiques sont en cours avec des anticorps contre d'autres cibles du système immunitaire ou avec d'autres types de médicaments dont la chimiothérapie, mais également des vaccins dans l'espoir de disposer de l'immunothérapie pour traiter les patients ayant un cancer colorectal métastatique au-delà de ceux qui sont MSI/ dMMR.

Les anticorps anti-PD1, anti-PDL1 et anti-CTL4 peuvent avoir des effets indésirables à type d'auto-immunité, c'est-à-dire provoquant la production d'auto-anticorps contre certains tissus normaux.

Globalement la toxicité de ce type de médicament peut survenir à quelques jours ou quelques semaines après le début du traitement, parfois plusieurs mois après le début du traitement. Les toxicités auto-immunes les plus fréquemment observées et les plus bénignes sont la fatigue et le syndrome pseudo-grippal. Il y a également des toxicités endocriniennes à type de dysthyroïdie

(hyper puis hypothyroïdie) ou des hépatites, dont le diagnostic sera fait grâce à une prise de sang ou des colites dont le symptôme est la diarrhée. De fait, toute diarrhée doit être surveillée de façon rapprochée pour éviter que cela ne dégénère en toxicité sévère. Plus rarement peuvent également survenir des toxicités plus sévères comme des pneumopathies interstitielles auto-immunes, des pancréatites, des inflammations des muscles (myosite) ou des articulations (polyarthrites).

Actuellement, un patient sous immunothérapie par anti-PD1 ou PDL1 ± anti-CTL4 reçoit une perfusion de 30 minutes à une heure toutes les 2 à 6 semaines, le schéma d'administration dépendant des anticorps utilisés et ce, de façon prolongée (au moins un an), tant qu'il répond au traitement, la durée optimale du traitement étant à ce jour inconnue. Si le patient présente une toxicité importante, on peut être amené à suspendre ou à arrêter le traitement. En pratique, comme ces médicaments peuvent donner une toxicité avec un spectre très large, tout événement indésirable pouvant survenir sous traitement doit être rapidement rapporté au médecin.

-4-

La radiothérapie

Q53 À quoi sert la radiothérapie ?

La radiothérapie a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant au maximum les cellules des tissus sains. Elle utilise des rayonnements de haute énergie (rayons X) produits par des accélérateurs de particules (radiothérapie externe). Ces rayonnements peuvent être orientés vers des zones très précises du corps.

La radiothérapie est utilisée dans le traitement de plus des 2/3 des cancers, le plus souvent en association avec la chirurgie et les traitements médicaux. Son objectif principal est d'irradier précisément la tumeur afin de la détruire ou de diminuer le risque d'échec de la chirurgie. La radiothérapie joue un rôle important dans le traitement des cancers du rectum.

La radiothérapie peut être utilisée seule ou en association. Dans le cadre du traitement du cancer du rectum, elle s'associe aux autres méthodes thérapeutiques. Dans la majorité des cas, elle est réalisée avant la chirurgie, de façon à réduire le risque de récurrence locale. Elle est souvent associée à une chimiothérapie administrée de manière simultanée afin d'augmenter l'efficacité des rayons X sur les cellules tumorales (chimiothérapie concomitante) et de manière séquentielle (traitement néoadjuvant).

La radiothérapie pré-opératoire permet de diminuer de 30 à 50 % le risque de récurrences locales. D'après certaines études, elle améliore la survie de manière significative.

Q54 Pourquoi recevoir des rayons avant l'intervention ?

Le traitement du cancer du rectum repose essentiellement sur la chirurgie. Cette dernière n'est pas systématiquement associée à une radiothérapie pour les petites tumeurs. Elle l'est en revanche lorsque la tumeur dépasse nettement la paroi du rectum, s'associe à des métastases ganglionnaires, ou si la tumeur est située très bas près du canal anal. Dans ces cas, le pourcentage de récurrences locales après chirurgie seule est plus important.

La réalisation d'une radiothérapie avant la chirurgie (radiothérapie dite préopératoire) permet de réduire le volume de la tumeur, de détruire les cellules tumorales (notamment celles qui sont présentes près des limites de la zone qui sera enlevée chirurgicalement) et de diminuer ainsi les risques de récurrence.

La radiothérapie préopératoire a par ailleurs l'avantage de diminuer les risques de complications liées à l'irradiation car elle est pratiquée sur des tissus dont la vascularisation n'a pas été modifiée par la chirurgie.

La radiothérapie préopératoire peut être délivrée selon 2 modalités :

- de façon « concentrée », c'est-à-dire sur une durée d'1 semaine ; l'intervention chirurgicale est alors réalisée dans les 10 jours qui suivent la fin de l'irradiation ou 6 à 8 semaines après,
- sur une durée de 5 semaines et la chirurgie est pratiquée 6 à 8 semaines plus tard. Dans ce dernier cas, une chimiothérapie est le plus souvent associée à la radiothérapie (chimiothérapie concomitante) pour la rendre plus efficace.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie sont utilisés. Le plus souvent, il s'agit d'une chimiothérapie orale (capécitabine) qui est administrée tous les jours de la radiothérapie (pas le week-end ni les jours fériés) matin et soir, 30 minutes après les repas, en respectant bien un intervalle de 12 heures entre les prises.

Q55 Pourquoi recevoir des rayons si le chirurgien a retiré toute la tumeur ?

La chirurgie est utilisée en première intention dans le traitement des cancers de petit volume lorsqu'elle est susceptible de permettre, à elle seule, le contrôle de la maladie.

La portion d'intestin enlevée lors de l'intervention chirurgicale est analysée au microscope. Il arrive, dans de rares cas, que la tumeur se révèle plus évoluée que ne le laissait suspecter le bilan préopératoire. Ceci signifie qu'elle infiltre le tissu qui entoure le rectum en profondeur, que des ganglions sont envahis ou que la marge de sécurité autour de la tumeur est insuffisante. Dans ces cas, il est possible que des cellules cancéreuses persistent dans le petit bassin (pelvis). Une radiothérapie dite postopératoire -parce qu'elle suit l'intervention chirurgicale- peut alors être prescrite de façon à diminuer le risque de récurrence pelvienne. Elle est pratiquée durant 5 à 6 semaines, le plus souvent associée à une chimiothérapie (chimiothérapie concomitante).

Q56 Quelle partie du corps va être irradiée ?

Le volume irradié est défini pour chaque patient de manière personnalisée sur le scanner de préparation de la radiothérapie (scanner de centrage ou de simulation) en s'aidant de l'imagerie réalisée au préalable, surtout l'IRM qui permet de bien visualiser la tumeur. Il englobe le rectum et ce qui est appelé le mésorectum, c'est-à-dire le tissu qui entoure le rectum ainsi que les aires ganglionnaires situées dans le pelvis. Le canal anal ne sera irradié que pour les tumeurs situées dans le bas du rectum.

Le volume traité englobe souvent une partie de la prostate chez l'homme et une partie de l'utérus ou du vagin chez la femme. Les ovaires reçoivent une dose d'irradiation qui entraîne une ménopause chez les femmes non ménopausées. Les techniques modernes de radiothérapie permettent de protéger en grande partie l'intestin grêle et la vessie pour limiter la dose reçue par ces organes et réduire le risque d'effets secondaires.

Q57 Quelles sont les autres indications de la radiothérapie ?

La radiothérapie peut être utile dans le traitement de certaines métastases situées au niveau du cerveau, des os ou des ganglions. Elle permet de calmer des douleurs ou de diminuer le risque de fractures.

Ces localisations métastatiques sont relativement rares.

Les progrès de la radiothérapie (voir question 68) élargissent les indications de la radiothérapie au traitement curatif de métastases qui ne sont pas accessibles à la chirurgie, au niveau des poumons et du foie par exemple. Cette technique spéciale s'appelle radiothérapie stéréotaxique.

Q58 Comment se passe la radiothérapie ?

La radiothérapie externe ne nécessite pas d'hospitalisation. En cas de chimiothérapie concomitante, celle-ci est prise le plus souvent à domicile quand il s'agit d'un traitement oral. S'il s'agit d'une perfusion, la chimiothérapie est réalisée le plus souvent en hôpital de jour (hospitalisation qui dure moins d'1 journée).

Lors de la première consultation, l'oncologue radiothérapeute explique le principe du traitement, sa durée, le rythme des séances et les effets indésirables possibles (voir question 59).

Plusieurs étapes préalables sont nécessaires à la réalisation du traitement proprement dit :

- la première étape consiste non seulement à déterminer la position dans laquelle doit être placé le patient lors des séances d'irradiation (sur le dos généralement, parfois sur le ventre) mais aussi à effectuer un repérage précis de la zone à traiter par radiothérapie. Ce repérage est en général réalisé grâce à un scanner et permet de voir le rectum, les ganglions, la vessie, la prostate ou le vagin, les ovaires et l'utérus. À partir des images de ce scanner, le médecin radiothérapeute va déterminer tous les éléments techniques nécessaires au bon déroulement de l'irradiation ;
- l'étape suivante consiste à placer des repères sur la peau (traits au stylo-feutre ou points de tatouage). Ils servent à repositionner le patient exactement de la même manière à chaque séance. Ces repères, indispensables dans le cadre du traitement, ne doivent pas être effacés lors de la toilette ;
- la troisième étape s'appelle la « mise en place » : elle est réalisée sur l'accélérateur avant la première séance de traitement. Elle consiste à simuler une séance de radiothérapie et à effectuer des contrôles radiologiques pour vérifier le bon positionnement des faisceaux d'irradiation avant le début des soins. De tels contrôles sont répétés lors des séances de traitement ultérieures, généralement

au moins 1 fois par semaine, voire plus selon le degré de précision de la technique utilisée.

La radiothérapie externe comporte plusieurs séances successives, en général 5 séances par semaine pendant 1 à 5 semaines. Ces dernières sont réalisées par des techniciens en radiothérapie (manipulateurs radio). À chaque séance, le technicien installe le patient sur la table de traitement de l'accélérateur puis effectue les vérifications nécessaires. Il est important que la vessie soit toujours pleine à peu près de la même manière à chaque séance afin que l'intestin grêle situé au-dessus de la vessie soit le moins possible dans la zone irradiée. Des instructions vous seront données dans ce sens. Le temps de présence dans le service de radiothérapie est de moins d'1 heure par jour.

Lors de la radiothérapie proprement dite, le patient est seul dans la salle de traitement, sous surveillance audiovisuelle. Le traitement lui-même dure 1 minute environ. Il est indolore. Il est très important de rester le plus immobile possible pour que le traitement soit d'une qualité optimale. Après la séance, il n'y a pas de radioactivité dans le corps car les rayons traversent le corps et en ressortent.

Q59 Quels sont les effets secondaires indésirables possibles pendant la radiothérapie et comment les atténuer ?

Pendant le traitement, une consultation hebdomadaire avec le médecin oncologue radiothérapeute est indispensable. Cette consultation peut être plus fréquente si l'état de santé du patient le nécessite. Tout problème doit être signalé au médecin ou au (à la) technicien(ne) de radiothérapie.

Les effets indésirables dépendent de la dose délivrée et du volume traité, mais varient aussi d'un patient à l'autre. Les principaux effets secondaires en cours de traitement sont :

- *la fatigue*. Fréquente, elle est autant liée aux déplacements quotidiens qu'à la radiothérapie elle-même. La chimiothérapie concomitante la majore. Des périodes de repos ou de sieste dans la journée sont recommandées en cas de besoin ;
- *l'anxiété* est un phénomène normal. Pour surmonter ces moments difficiles, l'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre peut être utile ainsi qu'un soutien auprès d'associations d'anciens malades qui ont vécu une situation identique ;
- *l'irritation de la peau*. À partir de la troisième ou quatrième semaine de traitement, la peau peut parfois devenir rouge et sensible, avec parfois des démangeaisons comme lors d'un coup de soleil. Ceci ne se produit que dans la zone irradiée (pli inter fessier le plus souvent) et ces désagréments sont le plus souvent minimes et transitoires. Pour les limiter, il est conseillé de porter des sous-vêtements en coton et d'utiliser un savon surgras pour la toilette. Il faut éviter les bains en piscine et n'utiliser que les crèmes recommandées par l'oncologue radiothérapeute ;
- *les nausées*, parfois associées à des vomissements, sont liées à la chimiothérapie concomitante. Elles sont rares avec ce type de traitement mais il faut cependant les signaler à l'oncologue radiothérapeute car elles peuvent être prévenues par des médicaments ;

- *la rectite radique* est une inflammation du rectum secondaire à l'irradiation. Elle se traduit par des douleurs locales, une augmentation de la fréquence des selles qui sont parfois liquides et par l'émission de glaires. Des poussées hémorroïdaires peuvent être associées à ces signes. Il est fréquent qu'apparaisse aussi une diarrhée qui peut être maîtrisée grâce à des traitements antidiarrhéiques classiques associés à des mesures diététiques ;
- *la cystite* est rarement observée lors des traitements des cancers du rectum par radiothérapie. Elle se traduit par des brûlures pendant la miction (l'acte d'uriner) et par des envies d'uriner plus fréquentes. Elle se traite médicalement, après avoir vérifié l'absence d'infection urinaire associée ;
- *les problèmes de continence*. Dans les tumeurs du bas rectum, notamment étendues au canal anal, des troubles fonctionnels avec apparition ou majoration d'une éventuelle incontinence anale peuvent être observés au cours des protocoles de radiothérapie étalés sur 5 semaines. Il faut bien- sûr le signaler à l'oncologue radiothérapeute.

Q60 Faut-il suivre un régime particulier pendant la radiothérapie ?

Pendant la radiothérapie, les antioxydants sont à éviter car il semblerait qu'ils diminuent l'efficacité de l'irradiation. Il vaut donc mieux éviter de boire du thé vert, d'utiliser du curcuma et de consommer des aliments riches en vitamine C (orange, kiwi, fraise, myrtille, prune, grenade...).

Des diarrhées sont les conséquences fréquentes d'une irradiation de l'abdomen ou du pelvis ou d'une chimiothérapie associée. Ces traitements provoquent en effet un dérèglement des fonctions de la digestion qui peut avoir des répercussions sur le poids.

Le patient doit se peser au moins 2 fois par semaine. Toute perte de poids supérieure à 3 ou 4 kilogrammes doit être signalée au médecin radiothérapeute.

Le risque majeur de la diarrhée étant la déshydratation, le patient doit boire beaucoup pour compenser les pertes en eau (en évitant le café fort et les boissons glacées). Les sodas dégazéifiés sont riches en potassium et donc conseillés en cas de diarrhée.

Voici quelques suggestions alimentaires en cas de diarrhée :

Aliments à éviter :

- viandes grasses : porc, mouton, plats en sauce ;
- charcuteries ;
- poissons gras : saumon, maquereaux, sardines, poissons fumés ;
- légumes riches en fibres : haricots verts, chou, épinards ;
- légumineuses : lentilles, pois... ;
- frites, chips ;
- fruits crus ;
- fruits secs : raisins, dattes ;
- fruits oléagineux : noix, amandes, cacahuètes ;
- piment ;
- produits laitiers : éviter les plus riches en graisse.

Aliments conseillés :

- viandes maigres : bœuf, veau, poulet sans peau, viandes et poissons grillés ou bouillis...
- poissons maigres : merlu, dorade, crevettes...
- purées de légumes, carottes, courgettes...
- pâtes et riz blanc ;
- fruits cuits épluchés, en salade ou compotes ;
- aliments pauvres en matières grasses.

Dans tous les cas, des traitements médicamenteux peuvent être associés aux conseils diététiques.

Q61 Quelles nouvelles techniques de radiothérapie sont indiquées dans les cancers colorectaux ?

Au cours des dernières années, la radiothérapie a connu de nombreux progrès. Le volume d'irradiation est de mieux en mieux défini et les tissus sains avoisinants sont mieux préservés. Bénéficiant des progrès techniques, informatiques et de l'imagerie, les radiothérapeutes peuvent aujourd'hui proposer une radiothérapie sur mesure.

On est actuellement capable de fusionner les images du scanner et de l'IRM afin de mieux définir le volume à irradier.

La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions qui tient compte de l'anatomie propre à chaque patient pour irradier au mieux la tumeur et épargner au maximum les tissus sains adjacents. Ce double objectif peut être encore mieux rempli en utilisant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; grâce à ce procédé, la quantité de rayons délivrée est modulée à l'intérieur même des différents faisceaux d'irradiation, ce qui permet de littéralement «sculpter» les faisceaux pour les adapter à chaque patient. Cette technique est de plus en plus utilisée en pratique courante.

Les nouveaux appareils de radiothérapie sont également équipés d'un système d'imagerie embarquée qui permet de vérifier précisément avant la séance d'irradiation que la tumeur est bien traitée comme prévu.

En cas de tumeur inopérable, une dose plus élevée de radiothérapie peut être délivrée. Dans ce cas, des techniques comme la curiethérapie ou la contactothérapie sont intéressantes car elles permettent de délivrer un traitement local, juste au niveau du rectum.

La radiothérapie stéréotaxique est abordée à la question 68.

-5-

L'évaluation du traitement

Q62 Quels examens doivent être pratiqués pendant et après le traitement ? L'imagerie et les marqueurs.

Avant de décider du traitement, il est nécessaire d'effectuer un bilan, appelé bilan d'extension, pour vérifier l'existence ou non de métastase(s) afin d'adapter le traitement au cas particulier du patient. D'autres examens de surveillance sont ensuite réalisés pendant et après le traitement.

Le bilan d'extension comprend toujours un examen physique et un long interrogatoire à la recherche d'autres maladies et des antécédents familiaux, des examens sanguins et radiologiques. Il sera complété par un électrocardiogramme (ECG) ou par un examen cardiaque plus approfondi si nécessaire.

Les examens sanguins comportent :

- la numération des cellules sanguines, permettant de s'assurer qu'il n'y a pas d'anémie (diminution du taux de globules rouges et de l'hémoglobine) et que les plaquettes ainsi que les globules blancs sont en quantité satisfaisante pour pratiquer une intervention chirurgicale et une éventuelle chimiothérapie ;
- les tests de coagulation en vue de l'opération ;
- des tests permettant de vérifier le fonctionnement du foie et des reins et de s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indications, à l'anesthésie ou aux traitements ultérieurs ;
- un dosage sanguin de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), substance chimique (appelée aussi marqueur tumoral) produite par les cellules du cancer colorectal. Cependant, il est important de savoir que même quelqu'un de bien portant n'a pas un marqueur nul et que ce test n'a pas de valeur de dépistage. Les normes dépendent des laboratoires, mais une valeur supérieure à la normale peut indiquer une tumeur étendue. Ce marqueur n'est cependant pas spécifique de ce cancer et son taux peut être élevé dans d'autres cancers comme dans des situations autres (maladies inflammatoires de l'intestin, tabagisme...).

Les examens radiologiques comportent au minimum une échographie abdominale et une radiographie du thorax, mais un scanner thoraco-abdomino-pelvien est très souvent demandé car il fournit des images plus précises ; en particulier quand le taux d'ACE est augmenté.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie est un examen parfois utile si le scanner ne permet pas de caractériser certaines lésions, et nécessaire si une résection des métastases hépatiques est envisagée.

Dans le cas particulier du cancer du rectum, une IRM ou une échodoscopie rectale (échographie avec une sonde placée dans le rectum) sont souvent nécessaires.

En cas de patients ayant une maladie métastatique traitée par chimiothérapie +/- thérapie ciblée ou immunothérapie, des scanners effectués tous les deux à trois mois permettront d'évaluer l'efficacité des traitements.

Quand le taux d'ACE reste augmenté après l'intervention (il doit normalement se normaliser après l'ablation de la tumeur), un PET-scan peut être demandé à la recherche de maladies invisibles par les autres méthodes.

Passée la phase de traitement, ces examens sanguins et radiologiques sont répétés dans le cadre d'une surveillance à intervalles réguliers, au moins tous les 6 mois pendant 5 ans si la tumeur n'est pas trop étendue ; tous les 3 ou 4 mois dans les autres cas. À ces examens s'ajoute la coloscopie. Elle est réalisée 1 an après l'opération, puis tous les 3 à 5 ans en fonction de son résultat. La surveillance est adaptée et élargie aux organes pouvant être touchés en cas de cancer colorectal héréditaire (voir questions 6 et 69).

Les patients doivent faire les examens de dépistage habituels des autres cancers, notamment la mammographie pour les seins.

Q63 Faut-il une surveillance pendant et après le traitement ?

Il faut bien sûr être suivi. Le suivi a un double but : dépister le plus tôt possible une récurrence ou une métastase, même si leur fréquence est faible, pour pouvoir les traiter plus efficacement et prévenir ou dépister un autre cancer.

L'angoisse, si elle existe, est légitime au moment de faire un bilan. Mais il faut se rappeler que le bilan apporte seulement la connaissance de l'état de santé du patient. Il le soulage s'il est normal. Il ne faut pas anticiper de mauvais résultats et ne pas penser systématiquement à une récurrence dès que l'intestin est examiné. Cette angoisse est inutile, même si elle est compréhensible.

La recherche d'une récurrence est la suite habituelle de toute prise en charge. Même si des métastases du cancer colorectal sont découvertes, de plus en plus de patients peuvent en guérir grâce aux traitements. D'autres peuvent avoir une survie prolongée.

Le bilan de surveillance comprend toujours un examen clinique, des examens sanguins et radiologiques. Il doit à chaque fois que possible être mené en collaboration étroite avec le médecin traitant et les spécialistes.

La surveillance du côlon par coloscopie doit être répétée tous les 3 à 5 ans même si les coloscopies sont normales. En cas de polype(s) ou de terrain génétique prédisposant, la fréquence des coloscopies doit parfois être plus fréquente.

Contrairement à certaines idées ou à d'autres cancers, le cancer colorectal guérit. Il y a très peu de rechutes après 5 ans.

Q64 Que signifient rémission, guérison et récurrence ?

Il faut s'entendre sur les définitions pour éviter les faux espoirs et les faux désespoirs qui peuvent faire beaucoup de mal.

Si le bilan d'extension n'a pas révélé de métastases, si le patient a été opéré et que le chirurgien a enlevé toute la tumeur, qu'il y ait eu ou non une chimiothérapie sur une période de 3 ou 6 mois, le patient a de fortes probabilités d'être guéri. Ses chances de guérison dépendent du stade de son cancer : plus de 90 % si c'est un stade I, environ 80 à 85% si c'est un stade II, 70 à 80 % dans les stades III dans le cas où une chimiothérapie adjuvante a été réalisée. Malgré tout, même si elles sont rares, les récurrences sont possibles et surviennent le plus souvent dans les 3 ans qui suivent le traitement. C'est pourquoi, le terme de « rémission complète » est utilisé dans un premier temps lorsque les bilans de surveillance restent normaux.

Quel que soit le stade de départ, s'il n'y a pas de récurrence au bout de 3 ans, le patient a plus de 90 % de chances d'être guéri. Donc une rémission complète a toutes les chances d'être une guérison et le patient doit vivre normalement. Il est seulement un peu plus vulnérable.

La récurrence, ou rechute, est dépistée lors des bilans de surveillance. C'est une très mauvaise nouvelle, difficile à vivre qui peut même parfois conduire à en vouloir à son chirurgien ou à son oncologue. En fait, cette récurrence est liée au fait que des cellules malignes avaient déjà, lors de l'opération, migré à distance mais qu'elles étaient invisibles. La chimiothérapie, si elle a eu lieu, n'a parfois pas réussi à les éradiquer. Elle a peut-être cependant retardé cette récurrence, mais rien ne peut le prouver. La récurrence peut parfois encore être guérie, même au stade de métastase. C'est pourquoi les bilans de surveillance sont si importants.

Enfin, d'emblée ou lors de la récurrence, lorsque les métastases sont présentes et inopérables, même après avoir diminué de taille grâce à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées, le traitement ne peut parfois pas guérir. Dans cette situation, quand la chimiothérapie fait diminuer la ou les métastases, il est question de réponse tumorale, ce qui est équivalent à une rémission. Cette réponse est complète si les métastases ne sont plus visibles et cette réponse est dite partielle si elles ont diminué en taille de plus de 30 %. Quand la tumeur ou les métastases augmentent à nouveau, soit parce qu'il y a un échappement au traitement, soit après une pause thérapeutique, il ne s'agit pas de récurrence mais de progression puisque le fait qu'il reste de la tumeur était connu. Il est alors nécessaire de mettre en place un nouveau traitement, dit de seconde intention.

-6-

Nouveautés et avancées

Q65 Quels sont les nouveaux examens ?

De nouvelles techniques d'imagerie plus performantes arrivent et tentent de supplanter grâce à leur haute définition les techniques plus classiques qui ont fait leurs preuves.

Notamment le PET-scan (ou TEP, tomographie d'émission par positons) est une technique d'imagerie qui permet de détecter les positons, particules chargées positivement. Sa réalisation suppose l'injection dans les veines d'un patient à jeun d'une substance appelée 18 fluoro-deoxy-glucose ou 18-FDG. Il s'agit d'une sorte de sucre marqué par ces particules qui ne restent pas longtemps dans le corps (elles sont dites « à demi-vie courte ») dont la distribution au sein de l'organisme est visualisée par un scanner très performant. (Les cellules cancéreuses sont de plus grandes consommatrices de glucose que les cellules bénignes du corps, elles fixent donc plus précocement le sucre et en particulier celui-ci). Les patients ne doivent pas avoir de diabète ou de glycémie élevée ; ils doivent être complètement au repos musculaire depuis au moins 30 minutes avant que l'examen ne démarre.

L'examen dure en moyenne 2 heures. Des caméras tournent autour du patient allongé et enregistrent les rayonnements radioactifs émis par les cellules cancéreuses qui ont absorbé le sucre marqué par les particules radioactives. Ces rayonnements sont analysés. Les images obtenues permettent ainsi de localiser des cellules malignes dans l'organisme.

Cet examen est parfois indiqué avant une opération destinée à enlever des métastases. Il n'est pas obligatoire, il peut cependant être utile en cas de doute sur les autres examens d'imagerie. Il permet de s'assurer qu'il n'y a pas d'autres métastases qui n'auraient pas été détectées par le scanner ou l'IRM. Il est également indiqué devant une élévation inexpiquée de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) (marqueur tumoral) (voir question 12).

Les échographies de contraste sont également en développement récent et permettent en caractérisant mieux la vascularisation des métastases hépatiques de mieux les détecter et de mieux évaluer l'efficacité des traitements.

Q66 Qu'est-ce que la thérapie anti-angiogénique ?

Pour se développer et devenir invasive, puis donner des métastases, la tumeur a besoin de fabriquer des vaisseaux sanguins, c'est ce que l'on appelle la néovascularisation ou angiogenèse tumorale.

Cette angiogenèse dépend de facteurs activateurs et de facteurs inhibiteurs. Parmi les facteurs activateurs de l'angiogenèse, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est le plus important car il stimule et recrute les cellules endothéliales qui vont former les néovaisseaux indispensables à la croissance tumorale. Or le VEGF est fabriqué directement par de nombreuses cellules tumorales, en particulier celles du cancer colorectal.

Pour être actif, le VEGF se fixe sur un récepteur, le VEGFR, qui est présent sur les cellules endothéliales. Cette fixation du VEGF sur son récepteur active de petites molécules que l'on appelle les tyrosines-kinases qui déclenchent une cascade de modifications moléculaires aboutissant à la croissance et à la prolifération des cellules endothéliales.

Il y a donc plusieurs moyens de bloquer l'angiogenèse : on peut inhiber le VEGF dans la circulation sanguine, c'est ce que fait le bevacizumab et d'une manière un peu différente l'aflibercept ; on peut aussi bloquer le récepteur du VEGFR ou inhiber les tyrosines kinases et la transmission du signal dans la cellule endothéliale.

Actuellement, le bevacizumab a fait la preuve de son efficacité en première et seconde ligne thérapeutique et l'aflibercept en seconde ligne thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique; une autre molécule, le régorafénib, est un inhibiteur de tyrosine-kinase et peut être indiqué en cas de progression de la maladie avec les autres traitements (chimiothérapies et thérapies ciblées) (voir question 49).

Un autre médicament dirigé contre l'angiogenèse, le ramucirumab a donné un essai positif mais n'a pas obtenu son remboursement en France, malgré une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Il n'est donc pas disponible dans cette indication.

Pour en savoir plus sur les anticorps antiEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) voir question 49.

Q67 Quels progrès peut-on attendre en chirurgie ?

Les techniques chirurgicales concernant le cancer du côlon et du rectum sont maintenant bien définies et ne devraient pas être beaucoup modifiées dans les années à venir sauf pour les métastases. La voie d'abord coelioscopique peut être utilisée pour certains cancers du côlon et du rectum et les métastases hépatiques.

La chirurgie hépatique est en plein essor pour le traitement des métastases. Elle est parfois possible, même si les métastases sont nombreuses et mal placées dans le foie. De même les techniques de destruction par la chaleur des métastases de moins de 3 cm (radiofréquence et micro-ondes) sont utilisables par les chirurgiens ou les radiologues (et alors sous échographie). Elles sont en amélioration constante.

Aujourd'hui, près de 20% des patients ayant eu des métastases inopérables peuvent être opérés grâce à la réduction de la ou des métastases par la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Les métastases potentiellement opérables sont celles du foie, du poumon, du péritoine, du cerveau et des os.

Dans l'avenir, les progrès les plus importants seront sans doute liés non pas à l'opération en elle-même, mais à la prise en charge post-opératoire immédiate. En effet, il se développe actuellement des techniques de réhabilitation précoce qui permettent de se rétablir plus rapidement de l'intervention chirurgicale grâce à une meilleure prise en charge de la douleur post-opératoire immédiate.

Ces techniques, qui reposent sur l'administration continue d'antalgiques majeurs comme les morphiniques par voie péridurale (comme pour un accouchement), permettent ainsi, du fait de l'absence de douleur, de pouvoir se lever et de boire le soir de l'intervention, de manger et d'être débarrassé de la sonde urinaire, de la sonde gastrique et des perfusions le lendemain de l'intervention. Ceci permet généralement une reprise plus rapide du transit intestinal et une durée d'hospitalisation plus courte.

Ces techniques qui sont encore en cours d'évaluation dans les centres spécialisés donnent des résultats prometteurs et seront probablement plus largement diffusées dans un futur proche.

Q68 Quels progrès peut-on attendre en radiothérapie ?

Des études sont en cours pour essayer de ne pas opérer les patients après une excellente réponse à la chimioradiothérapie pour un cancer du rectum et dans des cas très sélectionnés (stratégie « Watch and Wait »). Une voie de recherche est d'augmenter la dose d'irradiation reçue par la tumeur, principalement par deux techniques : la contactothérapie et la curiethérapie endocavitaire. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer cette stratégie.

Par ailleurs, la radiothérapie stéréotaxique se développe rapidement. C'est une technique qui utilise de multiples mini-faisceaux qui vont se croiser en un point précis, la tumeur. Elle permet donc de délivrer une dose élevée dans un petit volume mais la précision de ce traitement nécessite que le patient ne bouge pas du tout pendant la séance. Il est possible ainsi de délivrer des doses plus fortes en peu de séances, capables de détruire complètement des tumeurs inaccessibles par d'autres méthodes. Ainsi, elle peut être utilisée pour traiter des métastases hépatiques, pulmonaires ou osseuses, voire même une rechute locale. Associée à un traitement par immunothérapie, elle pourrait avoir un effet à distance sur d'autres lésions tumorales (effet abscopal). De nombreux essais sont en cours pour vérifier cette hypothèse.

Q69 Que peut-on attendre de l'enquête génétique et des examens qui sont en rapport avec la génétique de l'individu ou de la tumeur?

Près de 10 % des cancers colorectaux résultent d'une prédisposition héréditaire.

L'intérêt d'identifier des altérations génétiques héritées permet de faire des diagnostics précoces et de prédire le pronostic des personnes appartenant à des familles atteintes de cancers à caractère héréditaire. Il est ainsi possible de rassurer et de limiter les coloscopies pour une personne qui n'a aucune altération génétique bien qu'elle appartienne à une famille concernée. À l'opposé, en cas de découverte du gène altéré, la personne doit avoir une surveillance et un traitement préventif adapté.

Lorsque l'on a trouvé le gène muté chez un patient pris en charge pour un cancer colorectal rentrant dans le cadre d'une maladie héréditaire (polypose familiale, syndrome HNPCC ou autre syndrome plus rare), il suffit d'une prise de sang, pour déterminer si les sujets apparentés sont porteurs de la mutation ou non.

Il s'agit cependant de techniques complexes avec un délai de plusieurs mois pour avoir le résultat.

Rappelons les circonstances où la consultation génétique est nécessaire :

- la polypose familiale pour recherche du gène APC ;
- le cancer colique héréditaire sans polypose (HNPCC ou Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer ou syndrome de Lynch) pour recherche des gènes codant pour les protéines hMLH1 et hMSH2 ou plus rarement MSH6 et PMS2 ;
- la polypose atténuée MUTYH pour recherche de mutation du gène MUTYH ;
- tous les cancers non familiaux atteignant les gens jeunes (moins de 50 ans) pour rechercher une instabilité des microsatellites ou MSI.

Au-delà des cancers héréditaires, la recherche génétique et moléculaire vise à déterminer les facteurs de risque et de pronostic ainsi qu'à prédire les résultats thérapeutiques : c'est ce que l'on appelle la pharmacogénétique et la pharmacogénomique.

La recherche des facteurs de risque de cancer colorectal est essentielle pour la prévention. Elle étudie les gènes de prédisposition préalablement abordés. La recherche de facteurs pronostiques vise à identifier les patients à risque de rechute ou de cancers à forte agressivité (voir question 51).

A terme, les patients seront mieux traités et beaucoup éviteront une difficile chimiothérapie inutile.

Les patients pourront également être mieux traités grâce à la pharmacogénétique qui étudie les gènes intervenant dans le métabolisme des médicaments. On peut déjà ainsi déterminer les risques de toxicité des médicaments utilisés en chimiothérapie du cancer colorectal. La variation inter-individuelle de ces gènes est appelée polymorphisme génétique. La pharmacogénomique étudie les gènes tumoraux qui peuvent servir de cible et prédire les résultats thérapeutiques.

De même, des études du système immunitaire ou des profils des gènes à partir des techniques de puces à ADN sont en cours avec des résultats encourageants.

Q70 Quelle stratégie globale de prise en charge thérapeutique des cancers du rectum ?

La prise en charge des patients avec un cancer du rectum localement avancé a reposé pendant des années sur la radiothérapie préopératoire et une chirurgie consistant à retirer le rectum, siège de la tumeur, avec exérèse complète du mésorectum. Cette stratégie permet de réduire le risque de récurrence locale. Cependant, le risque de récurrence métastatique à distance, de l'ordre de 30%, n'avait pas été réduit jusqu'à présent.

Ces dernières années, plusieurs essais thérapeutiques ont évalué l'intérêt avant la chirurgie (traitement néo-adjuvant) d'une chimiothérapie, administrée en induction (avant radiothérapie) ou en consolidation (après radiothérapie ou chimioradiothérapie). Deux essais de phase 3, PRODIGE 23 et RAPIDO, dont les résultats ont été rapportés en 2020, ont montré que l'ajout d'une chimiothérapie à la chimioradiothérapie pré-opératoire permettait de diminuer le risque de survenue de métastases de manière significative. Les deux schémas évalués dans ces essais sont très différents. Dans l'étude PRODIGE 23, les patients recevaient une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX (6 cycles) avant chimioradiothérapie préopératoire et chirurgie puis 3 mois de chimiothérapie adjuvante alors que dans l'étude RAPIDO, ils recevaient une radiothérapie courte de 5 séances suivie d'une chimiothérapie de consolidation par CAPOX (6 cycles) ou FOLFOX (9 cycles) avant chirurgie. L'indication de l'un ou l'autre schéma thérapeutique est discuté par vos médecins en réunion de concertation pluridisciplinaire selon les caractéristiques des patients (âge, comorbidités).

Les développements actuels portent également pour beaucoup sur une désescalade thérapeutique et sur un traitement à la carte

tenant compte des caractéristiques de chaque patient et de l'évaluation initiale par la clinique et les examens d'imageries.

Dans certains cas, en cas de bonne réponse au traitement par chimiothérapie \pm chimioradiothérapie, la conservation d'organe (c'est-à-dire sans chirurgie d'exérèse du rectum) selon une stratégie de « Watch and Wait » qui signifie « regarder/surveiller et attendre » avec parfois résection locale de la cicatrice peut être envisagée surtout dans les cancers de petites tailles et de bon pronostic.

Q71 Qu'est-ce-que l'ADN tumoral circulant et à quoi sert-il ?

Nos cellules peuvent relarguer dans la circulation sanguine des fragments de leur matériel génétique aussi appelé ADN (acide desoxy-ribonucleique).

Ce phénomène arrive le plus souvent lors de la mort cellulaire par des phénomènes appelés nécrose ou apoptose mais peut aussi exister à partir de cellules vivantes.

Lorsque l'organisme contient des cellules cancéreuses, ces cellules peuvent aussi relarguer de l'ADN dans la circulation sanguine.

Les cellules cancéreuses n'étant pas normales génétiquement il est possible de détecter spécifiquement l'ADN qu'elles relarguent par la recherche de mutations ou de méthylations qui n'existent pas dans l'ADN normal.

Les nouvelles technologies de biologie moléculaire permettent ainsi de repérer dans le sang un brin d'ADN tumoral anormal noyé dans 200 000 brins d'ADN normal.

Ainsi lorsqu'on trouve de l'ADN tumoral circulant grâce à ces techniques (appelées aussi biopsie liquide) cela traduit la très probable présence de cellules cancéreuses au sein de l'organisme.

Les exploitations faites de cette découverte d'ADN tumoral circulant peuvent servir à rechercher une maladie minimale résiduelle, non visible sur les examens morphologiques comme le scanner ou l'I.R.M.

Elle peut aussi permettre d'évaluer le statut moléculaire d'une tumeur difficile à biopsier par des analyses faite sur le sang à partir de cet ADN tumoral circulant, comme la recherche de mutations spécifiques dans les gènes RAS et BRAF évoqués précédemment dans ce guide.

Elle peut enfin servir à suivre les patients et rechercher l'apparition de mutations qui n'existaient pas au départ mais qui se développent sous traitement et constituent un mécanisme de résistance à certaines thérapies ciblées comme les anticorps anti-EGFR par exemple. .

L'ADN tumoral circulant est aujourd'hui essentiellement utilisé dans des protocoles de recherche clinique ou translationnelle.

Cependant son utilité pour rechercher des mutations chez un patient difficile à biopsier sur ses lésions tumorales fait qu'elle est déjà pratiquée en routine dans certains centres.

Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours en France et dans le monde actuellement pour évaluer son intérêt pour décider d'une chimiothérapie complémentaire à la chirurgie chez des patients n'ayant pas de métastases détectables après la chirurgie de leur cancer primitif.

Ainsi l'ADN tumoral circulant pourrait devenir un formidable outil dans la pratique clinique au cours des prochaines années même si aujourd'hui ses principales utilisations se font dans le cadre de la recherche.

4

La recherche clinique

Q72 Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une recherche faite avec la participation des patients. C'est un essai thérapeutique lorsqu'il concerne un traitement.

La recherche clinique est essentielle à l'amélioration des traitements. Elle a permis de faire progresser de façon notable les traitements standards de chimiothérapie, de thérapies ciblées et d'immunothérapie.

De toute évidence, les patients qui sont inclus dans ces essais thérapeutiques peuvent ainsi avoir accès à des nouveaux médicaments ou à des stratégies thérapeutiques innovantes.

Voici en quelques mots les méthodes suivies pour améliorer les traitements :

- une fois qu'une molécule prometteuse a été identifiée par un laboratoire et que les études précliniques ont été réalisées (expérimentations réalisées avant l'utilisation de la molécule chez l'homme), les essais thérapeutiques de la phase I peuvent commencer. Le but de ces essais est de déterminer les doses tolérées et les effets secondaires et parfois d'apprécier l'efficacité des traitements testés ;
- la phase II, qui suit, cherche à vérifier si le traitement est actif. Cette phase vise à apprécier les réponses tumorales et à analyser les effets secondaires ;
- la phase III est une étape importante. Quand un traitement actif a été identifié, il faut le comparer aux traitements antérieurs et voir s'il leur est supérieur (ou parfois s'il a moins de toxicités). Cette étude demande un nombre beaucoup plus grand de patients (plusieurs centaines) et fait l'objet d'une randomisation, c'est-à-dire d'une sorte de tirage au sort élaboré. Ni le patient ni le médecin n'ont le choix du traitement entre l'ancien, correspondant au traitement standard actuel, et le nouveau.

Les essais thérapeutiques font l'objet d'une réglementation particulière. Ils sont approuvés par un comité de protection des personnes (CPP), déclarés aux autorités françaises et européennes compétentes et soumis à des règles appelées bonnes pratiques cliniques (BPC). Le patient reçoit une notice d'information et signe avec son médecin un formulaire de consentement éclairé avant d'entrer dans l'étude. Sa participation est donc totalement volontaire et il peut sortir de l'étude à tout moment s'il le désire.

Q73 Quels sont les essais cliniques en cours ?

La recherche clinique vise à découvrir les moyens d'améliorer la prise en charge des cancers, notamment par le biais d'essais cliniques, en particulier de phase précoce.

Depuis plusieurs années des essais thérapeutiques de phase III, nationaux ou internationaux se déroulent en France.

On distingue les essais adjuvants qui visent à diminuer les rechutes dans les cancers colorectaux de stade II et surtout III. Ils visent à évaluer de nouveaux médicaments ou à améliorer les indications et la tolérance des traitements actuels.

Il existe surtout des essais thérapeutiques de phase I, II et III pour les cancers plus avancés. Ils concernent, d'une part, de nouvelles associations, en particulier la chimiothérapie avec une ou plusieurs thérapeutiques moléculaires ciblées ou de l'immunothérapie et, d'autre part, des stratégies thérapeutiques incluant des pauses thérapeutiques ou des traitements d'entretien.

Il est impossible de récapituler ici tous les essais thérapeutiques en cours.

Ces renseignements se trouvent sur les sites internet de l'Institut National du Cancer (INCa) ou des groupes coopérateurs (FFCD, GERCOR, UNICANCER) composant le groupe PRODIGE.

La médecine personnalisée est au cœur de l'innovation en matière de diagnostic, de pronostic et de traitement.

A l'heure du développement de la médecine personnalisée en cancérologie, la nature et l'ordre des gènes qui composent l'ADN des patients (génomique) peuvent être analysés pour déterminer le risque de développer certaines maladies, adapter les traitements en fonction du patient et anticiper ses réactions face aux médicaments administrés.

Des médicaments nouveaux comme les thérapies ciblées, l'immunothérapie et de nouveaux antimétabolites ont déjà démontré des résultats positifs. Certains sont en attente d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

D'autres approches sont en cours ; elles s'adressent à des populations définies par un biomarqueur ou elles sont dirigées sur le système immunitaire.

Chaque patient doit s'informer et ne pas avoir peur. Car il a de bonnes chances de bénéficier de ces essais thérapeutiques. Il ne faut pas oublier que les progrès sont déjà là. En 15 ans, la survie à 5 ans des patients atteints de cancers de stade III est passée de 50 % à 80 % grâce au progrès de la prise en charge multidisciplinaire des patients. La durée de survie des patients avec cancers colorectaux métastasés a plus que triplé en 20 ans.



5

**Conseils
pratiques**

Q74 Faut-il changer d'alimentation après le traitement ?

Cette question peut se subdiviser en deux. Faut-il changer d'alimentation pour ne pas développer un autre cancer ? Et quelles sont les conséquences des traitements sur l'alimentation et, en particulier sur le transit ?

Nous savons que les facteurs alimentaires interviennent à l'origine du cancer colorectal (voir question 5). Cependant, il faut un temps considérable pour qu'un tel cancer se développe et comme le patient est soumis régulièrement à une surveillance de son intestin opéré, le risque qu'un second cancer colorectal apparaisse est faible.

Par contre, informer pour modifier les habitudes alimentaires de la population et ainsi diminuer le risque de cancer colorectal est un devoir de santé publique.

Si l'intervention chirurgicale modifie peu la longueur de l'intestin, ses conséquences digestives sont quasi nulles. Le patient opéré peut avoir peut-être les mêmes soucis de transit qu'avant, en particulier si son côlon était paresseux.

A l'opposé, si le chirurgien a été contraint d'enlever une grande partie du côlon, le transit est accéléré et la capacité de concentration des matières fécales diminuée (les selles sont liquides). La situation est plus difficile encore en cas de cancer du bas rectum, avec un traitement local associant chirurgie et radiothérapie. Un régime afin d'éviter les diarrhées peut être nécessaire.

Une diarrhée invalidante peut être aussi rencontrée après exérèse du coecum et de la partie droite du côlon en raison d'une non-réabsorption des sels biliaires qui agissent alors comme un laxatif puissant ; il peut être nécessaire dans ce cas de voir avec un gastro-entérologue comment contrôler au mieux cette diarrhée.

Enfin, si la chimiothérapie perturbe le transit (des cas de diarrhées graves sont possibles) pendant la période d'administration des médicaments, elle ne laisse cependant pas de séquelles digestives sur le long terme. La radiothérapie peut aussi perturber le transit avec un faible risque de séquelle.

Q75 Comment vivre au mieux pendant les traitements ?

Vivre au mieux pendant les traitements concerne à la fois le corps et l'esprit. Il faut parvenir à accepter cette situation et à la vivre le mieux possible même si, au départ, cette possibilité paraît improbable. Le patient a appris qu'il était vulnérable et il lui faut se reconstruire avec cette nouvelle donnée. L'équipe soignante est là pour le soutenir et répondre à toutes les questions qui lui paraissent nécessaires et dont les réponses lui paraissent indispensables.

En cas de fatigue, il ne faut pas demander à son corps ce qu'il ne peut pas faire. Le repos est davantage nécessaire, renoncer momentanément aux activités les plus fatigantes est sage, bref il ne faut pas aller systématiquement au-delà du raisonnable. Il faut parfois arrêter de travailler, si nécessaire. Tout est bon pour atténuer les effets secondaires. Il est recommandé d'éviter les aliments qui perturbent le transit. Il est bon aussi de rechercher d'autres saveurs si le goût a beaucoup changé.

Il est aussi souhaitable de se faire aider matériellement pour les courses, le ménage, le courrier. Si personne de l'entourage n'est disponible, l'assistante sociale du service qui s'occupe du patient ou l'assistante sociale de la commune peut l'aider. Surtout il ne faut pas se ruiner en médecine parallèle (voir question 76) sans en avoir d'abord parlé à l'équipe soignante et au médecin traitant.

Des personnes de confiance peuvent parfois aider parce qu'elles savent écouter et ont une attitude positive. En particulier, les psychologues, appelés psycho-oncologues, sont habitués à aider chaque patient atteint de cancer.

C'est aussi le but des consultations d'annonce (mesure 41 du plan cancer) qui, à côté de l'exposé du diagnostic, des possibilités thérapeutiques et des traitements proposés en réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP), ont pour intérêt de présenter au patient les différents soins de support dont il peut avoir besoin au cours de ses traitements et de sa maladie ; en particulier les rôles respectifs de l'infirmière, des assistantes sociales, des diététiciennes, des psycho-oncologues, des kinésithérapeutes, des spécialistes de la douleurs et des soins de support...

Q76 Qu'en est-il des médecines parallèles ?

Beaucoup de patients, sur les conseils de proches ou par crainte des effets secondaires se tournent vers les médecines parallèles, en particulier les plantes et les régimes. Les livres et les pages internet sont innombrables.

Le point commun de la plupart de ces traitements dits alternatifs est qu'ils n'ont pas démontré de façon scientifique leur efficacité. Ils ne sont pas forcément inoffensifs non plus et les effets secondaires ne sont pas signalés avec la même rigueur que pour les médicaments. De plus, il existe parfois des antagonismes (interactions) avec les traitements prouvés contre le cancer comme les chimiothérapies.

Avant de consommer ces produits, pour éviter d'éventuelles interactions avec les traitements, il faut se renseigner auprès du médecin ou consulter des données fiables. L'ouvrage de référence, provenant du Memorial Sloan Kettering de New York existe en livre, est accessible sur internet (<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>). Il n'est cependant disponible qu'en anglais.

Q77 Est-ce normal de se sentir déprimé(e) et comment y faire face ?

Il est fréquent qu'un patient se sente déprimé quand il est confronté à une maladie grave comme le cancer. Le sentiment de vulnérabilité est particulièrement aigu dans 3 circonstances :

- au début de la maladie, lorsque le patient apprend la mauvaise nouvelle ;
- vers le milieu du traitement car la fatigue n'est parfois pas bien tolérée et peut donner l'impression que le traitement est sans fin. L'envie de tout arrêter peut survenir ;
- et paradoxalement, à la fin du traitement. Ceci s'explique par la rupture avec une situation au cours de laquelle le patient a fait beaucoup d'efforts et a été très soutenu. Il a surmonté les difficultés inhérentes à une chimiothérapie, qui est un traitement parfois difficile à supporter, a noué des liens de sympathie et de confiance avec l'équipe médicale qui l'a suivi et rassuré tout au long du traitement et il a reçu l'aide de parents et d'amis qui se sont beaucoup investis avec lui et pour lui. Une fois le traitement terminé, tout cela s'arrête. Il lui faut reprendre sa vie en main, reprendre le travail ou retrouver les occupations habituelles.

Si le patient rechute, il est de nouveau, et parfois plus intensément, confronté aux mêmes situations, avec en plus, une grande incertitude sur l'avenir.

À qui parler de ses problèmes ?

La première condition est de reconnaître la situation dans laquelle on est. Si celle-ci correspond aux circonstances évoquées précédemment, il y a beaucoup de chances pour qu'elle soit passagère.

Dans le cas contraire, il est nécessaire de faire l'effort d'identifier ce qui manque et tracasse et d'en parler avec une personne de confiance

de l'entourage ou de l'équipe médicale. Médecins, infirmières, psychologues, psycho-oncologues, psychiatres, assistantes sociales, secrétaires médicales sont là pour aider sans oublier le médecin traitant qui connaît bien son patient.

Si la situation difficile se prolonge, malgré tout, il est possible d'ajouter à toutes ces aides des thérapies relaxantes et un traitement antidépresseur.

Q78 Comment annoncer son cancer à ses proches ?

Le cancer fait peur et inquiète. Certaines personnes de l'entourage ont du mal à vivre cette inquiétude, d'autres, au contraire, sont capables d'aider et de soutenir leur proche atteint par la maladie.

Pour toutes ces personnes, le conseil est le même : il faut vivre dans la réalité. Ce qui suppose d'être bien informé. Savoir peut faire mal et s'il n'est pas obligatoire de tout savoir tout de suite, il est en revanche nécessaire d'avoir une réponse à la question qui préoccupe. La réponse peut faire mal. Mais rien n'est plus difficile que de rester dans l'angoisse par ignorance.

Si le patient doute de savoir expliquer lui-même ce qui lui arrive, qu'il n'hésite pas à se faire accompagner lors des consultations médicales pour chercher l'information. Il peut aussi demander de l'aide à un(e) psychologue qui l'aidera à trouver les bons mots et les bonnes explications en particulier pour expliquer sa maladie à ses enfants et à ses proches.

Cette question est souvent abordée en consultation d'annonce.

Q79 Un patient doit-il tenir son employeur informé de sa maladie ?

Un patient doit déclarer un arrêt maladie à son employeur. Cet arrêt peut être prolongé, soit parce qu'il ne souhaite pas travailler pendant son traitement, soit parce que ce dernier est éprouvant. L'information peut être utile à l'employeur pour réorganiser le travail dans l'entreprise.

En revanche, rien n'oblige à préciser la nature de la maladie. Le secret médical est opposable à une demande de tout employeur. Cependant, il ne faut pas être naïf et se méfier des indices comme la nature de l'établissement où l'on est soigné ou la spécialité du médecin qui signe l'arrêt maladie.

Le secret médical est également opposable aux assurances privées comme à celles contractées pour un prêt (voir question 79).

Q80 Le cancer colorectal est-il pris en charge par la Sécurité Sociale ?

Le cancer fait partie des maladies graves prises en charge à 100 %.

Il est considéré comme une affection de longue durée ou ALD.

Cette prise en charge à 100 % couvre les frais des consultations, des examens de diagnostic et de suivi, des hospitalisations, des traitements (chimiothérapie, radiothérapie, médicaments associés), ainsi que les frais de soins infirmiers, de kinésithérapie, etc.

La demande de prise en charge à 100 % doit être effectuée sur un formulaire spécial dès que le diagnostic est posé par le médecin généraliste référent. Lui seul peut désormais le faire, le chirurgien ou le cancérologue n'y étant plus autorisés sauf en cas d'absence de médecin traitant. La prise en charge est rétroactive au jour du diagnostic. Cependant, cette prise en charge ne couvre pas les exigences particulières sollicitées par le patient lorsqu'elles ne sont habituellement pas remboursées (ex : la demande d'une chambre particulière). Les mutuelles apportent une couverture complémentaire qui dépend du contrat.

Si le patient souhaite être traité loin de son domicile parce qu'il pense être mieux soigné ou parce qu'il est mieux aidé par son entourage, l'assurance-maladie peut limiter les remboursements sur la base des déplacements qui auraient été effectués s'il était traité dans le centre le plus proche de son domicile.

Cependant, si un traitement ne peut être effectué à proximité du domicile du patient (par exemple parce qu'il n'est pas disponible dans le centre de proximité) ou s'il doit être réalisé dans certaines conditions particulières (protocoles de recherche expérimentaux), la prise en charge dans un centre plus éloigné du domicile est alors complète mais nécessite en général l'accord préalable de la caisse d'assurance-maladie.

Si le patient doit être hospitalisé en urgence dans un autre hôpital que celui où il est suivi, la prise en charge est dans ce cas systématiquement complète.

Q81 Convention AERAS : comment bénéficier du droit à l'oubli suite à un cancer ?

Le droit à l'oubli permet désormais à des milliers de personnes ayant souffert d'un cancer d'accéder à un emprunt immobilier aux mêmes conditions que les autres citoyens.

En effet, le décret du 13 février 2017 précise les nouvelles modalités du droit à l'oubli et offre aux personnes ayant été atteintes d'un cancer de contracter un emprunt, notamment immobilier, sans avoir à déclarer leur « ancienne » maladie dans le questionnaire de santé.

Le droit à l'oubli permet ainsi d'éviter une majoration du tarif de leur assurance-prêt ou écarte le risque d'exclusions de garanties. Il a été à nouveau réduit en février 2022 et porté à 5 ans, quel que soit l'âge auquel le cancer a été diagnostiqué.

La convention « AERAS » pour « s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé » précise cependant les conditions d'application du droit à l'oubli et livre en particulier une grille de références régulièrement mise à jour selon les progrès thérapeutiques réalisés.

Enfin, la loi Sapin II permet également de résilier annuellement son assurance-prêt à chaque échéance annuelle à partir du 1er janvier 2018.

Cette nouvelle législation offre aux personnes ayant souffert d'un cancer la possibilité de renégocier leur assurance-prêt en bénéficiant également du droit à l'oubli.



6

**Pour en savoir
plus :
alimentation et
cancer colorectal**

Alimentation et cancer et colorectal

Depuis les années 90, des progrès considérables ont été faits dans le domaine de l'épidémiologie nutritionnelle (étude statistique des liens entre l'alimentation et la santé). En dépit de ces avancées, l'établissement d'une relation de cause à effet entre les facteurs alimentaires et l'apparition d'un cancer est extrêmement difficile à établir. Ces éléments alimentaires doivent cependant être analysés car ils font partie des principaux facteurs environnementaux susceptibles d'expliquer les différences de fréquence des cancers digestifs ou extra-digestifs selon les populations et le niveau socio-économique.

Les diverses études sur l'analyse des mécanismes rendant compte de la genèse des cancers colorectaux mettent en évidence l'excès de poids, le rôle de certains nutriments (graisses, sucres...) et du mode de cuisson des aliments.

Parmi les facteurs associés à une augmentation du risque de tumeur colorectale on compte :

- l'excès calorique, l'obésité et la sédentarité. Il existe une relation dose-effet entre la consommation de calories et le risque de cancer colorectal chez l'homme et chez la femme. De même, la sédentarité augmente le risque de cancer colorectal indépendamment de l'apport calorique (le risque est trois fois plus élevé chez les sédentaires que chez ceux qui ont une activité physique de loisir ou professionnelle importante) ;
- le comportement alimentaire constitué de repas multiples (ou grignotages fréquents) au cours de la journée ;
- les graisses, les viandes et les protéines. Plus que les graisses elles-mêmes, c'est l'apport calorique qu'elles impliquent qui semble augmenter les risques de cancer colorectal. De même un fort apport de cholestérol et une répartition inadéquate des différents types de graisses (mauvais et bon cholestérol, lipides provenant de la dégradation des sucres...) modulent ce risque. Schématiquement, les charcuteries, les matières grasses animales, les viandes grasses (moutons, abats) et les œufs sont plutôt des facteurs de risque, l'huile d'olive, la volaille, le poisson maigre sont plutôt protecteurs ;

- l'alcool et le tabac. Il existe vraisemblablement un lien entre cancer colorectal et consommation d'alcool. Le tabac augmente aussi le risque d'apparition de polypes (adénomes) ;
- le blé, le riz, le maïs et toutes préparations à base de ces différentes céréales, comme le pain, la polenta ou les pâtes sont associés à un risque accru de cancer colorectal.

Parmi les facteurs associés à une diminution du risque de tumeur colorectale, il faut retenir l'effet protecteur des légumes : c'est l'un des résultats les plus constants des études épidémiologiques. Il est retrouvé pour le cancer colorectal et pour les polypes (adénomes). Certains composants présents dans les légumes pourraient expliquer cet effet : les vitamines et autres substances dites anti-oxydantes c'est-à-dire bloquant les processus de lésions de l'ADN de même que les fibres alimentaires.

Aucun des composants ne pouvant, à ce jour, expliquer seul l'effet protecteur des légumes, les conseils de prévention doivent donc insister sur l'importance d'une consommation de légumes la plus large possible. Un groupe d'experts européens a récemment conseillé la consommation d'au moins trois assiettes de légumes par jour pour prévenir le cancer colorectal.

Dans le cadre de la prévention primaire, c'est-à-dire en dehors de tout facteur de risque personnel identifié, les données sont rares, et très difficiles à évaluer. Mais certains conseils simples permettent de limiter le risque de cancers digestifs et notamment de cancers colorectaux :

- consommer quotidiennement de 400 à 800 g de fruits et légumes ;
- éviter de carboniser la viande ;
- éviter les cuissons des matières grasses à des températures élevées ;
- limiter la consommation d'alcool et de tabac ;
- faire du sport.

| Niveau de certitude | Facteurs protecteurs du cancer colorectal | Facteurs favorisant l'apparition d'un cancer colorectal |
|---------------------|--|---|
| convaincant | activité physique légumes | |
| probable | | viandes (rouges, brûlées, grasses) |
| possible | fibres caroténoïdes [1] calcium poisson acide folique[2] | surpoids carbohydrates raffinés [3] excès calorique graisses saturées œufs, abats, charcuteries |

[1] Les caroténoïdes dont font partie le bêta-carotène précurseur de la vitamine A ainsi que les lycopènes sont des pigments végétaux présents dans de nombreux fruits et légumes.

[2] L'acide folique appelé encore vitamine B9 est présent dans les légumes verts à feuilles (épinards).

[3] Les carbohydrates raffinés sont des sucres fabriqués industriellement par raffinage comme le sucre blanc. Ils sont généralement présents en abondance dans les confiseries et pâtisseries, sodas et dans de nombreux autres aliments.

Quels sont les conseils alimentaires suite aux résections intestinales?

En cas de résection iléocolique droite, la dernière anse de l'iléon (partie terminale de l'intestin grêle) étant le lieu d'absorption de la vitamine B12 et des acides biliaires (composants de la bile), il est nécessaire que le patient soit supplémenté en vitamine B12 par injection intramusculaire. De même afin de diminuer l'afflux d'acides biliaires susceptible d'irriter la paroi interne (muqueuse) du côlon et de favoriser l'apparition d'une diarrhée dite cholériforme, il peut être bénéfique de prescrire des substances capables d'annihiler l'effet des acides biliaires. Ce bénéfice s'évalue dès les premières 48 heures qui suivent la prise de médicaments. L'absence de réduction du nombre de selles au-delà de ces 48 heures justifie l'arrêt de ce traitement.

En cas de résection d'un segment de côlon gauche, transverse, ou droit, le transit (la qualité et le débit de selles) est transitoirement modifié. La situation rentre souvent dans l'ordre avec le temps. En période de diarrhée, il est préconisé de suivre un régime dit sans résidu, c'est-à-dire un régime pauvre.



7

Lexique

A

Antigène carcino-embryonnaire (ACE) :

cette substance (constituée de protéine et de sucre), normalement présente en faible quantité dans l'organisme, inférieure à 5 nanogrammes par ml, sert souvent d'alerte pour repérer le cancer du côlon et du rectum quand son taux est élevé.

Adénocarcinome lieberkühnien :

tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

Adénome :

tumeur bénigne développée aux dépens d'une glande.

ADN tumoral circulant :

ADN des cellules tumorales qui se trouvent dans la circulation sanguine.

Adjuvant :

dans le traitement du cancer, un adjuvant se dit d'un traitement secondaire, utilisé pour renforcer l'action de la thérapie principale. Par exemple, dans le cas du cancer du côlon, un traitement complémentaire par chimiothérapie sera effectué en plus du traitement chirurgical pour éliminer toute dissémination tumorale.

Angiogenèse :

formation, développement des vaisseaux.

Anticorps :

immunoglobulines apparaissant généralement après l'introduction d'antigènes dans l'organisme.

B

Biomarqueurs :

indicateur mesurable permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique ou d'une réponse à un traitement thérapeutique. Il peut s'agir d'une caractéristique clinique ou biologique (ADN ou protéines).

Biopsie :

prélèvement d'un fragment d'organe ou de tumeur dans le but de le soumettre à l'examen microscopique.

C

Bol alimentaire :

masse que forment les aliments après avoir été ingurgités.

BRAF et MEK :

enzymes/protéines qui interviennent dans la cellule comme un signal (entre autres un signal de multiplication cellulaire). BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1); MEK (Mitogene Kinase).

Cellule maligne, cellule néoplasique, cellule tumorale :

ces trois termes synonymes qualifient les cellules cancéreuses.

Coloscopie :

examen par un fibroscope à vision axiale destiné à examiner le côlon.

Colostomie :

une colostomie est une intervention chirurgicale réalisée sur des personnes atteintes d'un cancer colorectal ou d'autres maladies des intestins, soit lorsqu'une partie du côlon est atteinte et lorsque l'ablation est nécessaire, soit lorsque le côlon doit rester en place après l'intervention. On pratique alors un abouchement de cette partie du côlon à la peau de l'abdomen. Une poche spéciale est attachée à la surface de la peau pour empêcher tout déchet solide de passer par l'ouverture. Les patients qui doivent subir une colostomie reçoivent des conseils quant à la stomie et la poche. Les opérations de colostomie peuvent également être temporaires.

Consultation d'annonce :

consultation mise en place dans le cadre du plan cancer pour informer le patient de son diagnostic et des propositions thérapeutiques faites à l'issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) obligatoire depuis 2005. Cette consultation est un moment très important où le patient pourra poser toutes les questions qu'il souhaite et elle sera souvent suivie d'une consultation infirmière. Elle ne s'intéresse pas seulement à la maladie mais aussi à ses retentissements physiques, sociaux, familiaux et

E

psychologiques ; elle permet de présenter au patient tous les intervenants susceptibles de l'aider (assistante sociale, kinésithérapeute, psychologue, spécialiste de la douleur etc...).

Essai clinique :

recherches qui testent l'efficacité de nouvelles méthodes d'imagerie, de prévention, de diagnostic ou de traitements de maladies humaines.

Exérèse :

ablation chirurgicale d'un organe inutile ou nuisible à l'organisme ou d'un corps étranger.

G

Ganglions lymphatiques :

amas cellulaire de lymphocytes faisant partie du système immunitaire. Petits organes répartis, par petits groupes, dans l'ensemble de l'organisme. Les ganglions lymphatiques comprennent des cellules spéciales qui combattent les infections et les autres maladies. Les ganglions lymphatiques sont localisés sous les aisselles, dans l'aîne, dans le cou, dans la poitrine et dans l'abdomen.

I

Immunothérapie :

traitement consistant à renforcer les défenses immunitaires d'un patient soit en stimulant les cellules compétentes capables de détruire les cellules tumorales, soit en combattant la tolérance immunitaire liée au cancer en inhibant les récepteurs qui bloquent l'action de ces cellules immunitaires (cellules T).

K

KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog): gène tumoral.

Kyste épidermoïde :

cavité fermée située dans la couche sous-cutanée (sous la peau) et contenant une substance liquide ou solide secondaire à l'enclavement d'une minuscule parcelle d'épiderme (couche superficielle de la peau).

L

Laparotomie :

incision de la paroi abdominale permettant au chirurgien d'avoir accès à la cavité abdominale.

Lavement baryté :

sulfate de baryum utilisé dans un lavement comme produit de contraste en radiologie digestive en raison de son opacité aux rayons X.

Lymphes :

liquide incolore qui remplit les vaisseaux lymphatiques. Elle contient surtout des protéines.

Maladie de Crohn :

maladie inflammatoire du tube digestif.

Marqueurs tumoraux :

substances chimiques produites par les cellules dont la présence peut être en lien avec l'existence d'un cancer.

Mésorectum :

tissus situés dans la proximité immédiate du rectum : vessie, prostate, vagin, utérus.

Métastases :

foyers tumoraux secondaires d'une affection disséminés par voie lymphatique ou sanguine à partir d'un foyer tumoral primitif.

Monoclonal :

qui appartient à une même lignée de cellule ; un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit de façon industrielle, par une seule lignée de cellules (le clone).

MSI :

Micro Satellite Instability.

Mutation :

altération d'un gène.

Oncogènes :

gènes favorisant la survenue des cancers.

M

O

P

Oncologue :

médecin généralement responsable des soins aux patients cancéreux. Les oncologues sont experts dans l'étude et le traitement de tumeurs. Ils sont spécialisés dans la chimiothérapie et se chargent de la prescription et du suivi du traitement.

Ostéome :

tumeur bénigne constituée de tissu osseux.

Pharmacocinétique :

étude du devenir du produit à l'étude dans l'organisme.

Pharmacodynamie :

description des effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active.

Pharmacogénétique :

étude de l'influence des caractéristiques génétiques d'un individu sur sa manière de réagir à un médicament.

Phase I-II :

Les études de phase I ont pour but de déterminer la dose thérapeutique en définissant la dose maximale tolérable ; les études de phase II ont pour but d'évaluer l'efficacité potentielle d'un médicament pour une pathologie particulière.

Polypes :

nom donné à des tumeurs généralement bénignes, fibreuses ou muqueuses, s'implantant par un pédicule dans une cavité naturelle.

Polypose :

maladie constituée par le développement de polypes multiples.

R

Radiothérapie :

traitement du cancer par irradiation. La radiothérapie peut être externe (traitement avec appareil de radiothérapie) ou interne, comme la curiethérapie.

Récidive :

nouvelle offensive du cancer, à l'endroit d'origine de la tumeur primaire ou à un autre endroit, après avoir constaté sa disparition.

Rectocolite :

inflammation simultanée du rectum et du côlon.

Rémission :

disparition des signes et des symptômes du cancer. On parle dans ce cas d'un « cancer en rémission ». Une rémission peut être temporaire ou permanente.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

prévue dans le plan cancer 2003 et obligatoire depuis 2005, cette réunion doit réunir tous les spécialistes nécessaires à la prise de la meilleure décision pour le patient. En cancérologie digestive elle réunit au moins un chirurgien digestif spécialisé, un oncologue médical ou un gastroentérologue spécialisé en oncologie digestive, un radiologue spécialisé en imagerie des cancers digestifs et en radiologie interventionnelle, un anatomopathologiste et tout autre spécialiste qui pourrait être utile tel qu'un spécialiste d'oncogériatrie ou d'oncogénétique. Ses conclusions sont rendues au cours d'une consultation d'annonce.

Signature génomique :

test visant à mieux identifier les patients susceptibles de répondre positivement à un traitement donné.

Test immunologique :

examen permettant de dépister un saignement occulte (c'est-à-dire non visible à l'œil nu) dans les selles.

Thérapies ciblées :

nouvelle famille de produits dirigés contre une cible moléculaire, qui visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa mort, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale.

Tumeur :

excroissance anormale de tissu, due à une prolifération trop fréquente de cellules. Les tumeurs n'exercent aucune fonction vitale. Elles peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses).

Tumeur desmoïde :

prolifération fibreuse infiltrant la peau susceptible de récidiver après son ablation.

Tumorectomie :

intervention chirurgicale visant à enlever une tumeur en passant au large de ses limites. La tumorectomie est une opération fréquente utilisée dans le traitement du cancer du sein.

Soutenez la Fondation A.R.C.A.D !

*« A tout être humain ont été concédées deux qualités :
le pouvoir et le don.*

*Le pouvoir conduit l'homme à la rencontre de son destin ;
le don l'oblige à partager avec les autres
ce qu'il y a de meilleur en lui ».*

Paulo Coelho - écrivain brésilien (1947 -)

www.fondationarcad.org

Soutenez la Fondation A.R.CA.D !

FISCALITÉ DES DONNS

Reconnue d'utilité publique, la Fondation A.R.CA.D est habilitée à recevoir **des dons mais aussi des legs**.

Les dispositions fiscales dont bénéficie la fondation permettent de déduire de l'impôt sur le revenu 66% du montant versé dans la limite de 20% du revenu imposable.

Par ailleurs, effectuer un don à la Fondation A.R.CA.D permet d'obtenir une réduction de l'Impôt sur la Fortune Immobilière -IFI- à hauteur de 75% du don, dans la limite de 50 000 euros par an.



Bulletin de soutien

Je soutiens dès aujourd'hui la Fondation A.R.CA.D :

Montant du don :

20 € 50 € 100 € 200 € Autre montant : €

Nom :

Prénom :

Adresse :

Je joins un chèque établi à l'ordre de la Fondation A.R.CA.D
4, rue Kléber, 92300 Levallois-Perret France

Je souhaite recevoir un reçu fiscal : oui non

Un don en ligne est possible sur le site de la fondation :

www.fondationarcad.org



4, rue Kléber, 92300 Levallois-Perret

Tél : + 33 (0)1 47 31 69 19

Contacts :

Docteur Lama SHARARA, directrice générale
lama.sharara@fondationarcad.org

www.fondationarcad.org

Edité par la Fondation A.R.C.A.D
Conception/Réalisation : Fondation A.R.C.A.D
Tous droits réservés
Impression : H.RibonCom - Paris

Dépôt légal : septembre 2022

La Fondation A.R.CA.D en bref...

Les cancers digestifs concernent l'œsophage, l'estomac et le cardia, le pancréas, le foie, le côlon et le rectum. Avec plus de 87 000 nouveaux cas enregistrés chaque année en France et la responsabilité de plus de 55 000 décès, ils représentent 25 % des cas de cancers. En dépit de cette lourde incidence, ces pathologies ne sont pas encore suffisamment reconnues comme des urgences dans la lutte contre le cancer.

Il reste encore beaucoup à faire pour améliorer la prise en charge et l'accompagnement des patients et également pour dynamiser la recherche clinique dans ce domaine. C'est la raison pour laquelle la Fondation A.R.CA.D a été créée fin 2006 autour du professeur Aimery de Gramont, médecin clinicien de renommée internationale et de deux associations de recherche clinique, le Gercor (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) et la FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive).

Forts d'une expérience reconnue et d'une compétence incontournable dans le domaine des pathologies digestives, les acteurs de la Fondation A.R.CA.D mobilisent au sein de cette institution les meilleurs intervenants français et internationaux dans l'objectif de faire progresser plus rapidement les traitements de ces maladies encore peu ou mal connues du grand public.

Une structure telle qu'une fondation reconnue d'utilité publique est la garantie de pouvoir travailler en toute indépendance et de façon pérenne tout en ayant la liberté de créer toutes les synergies nécessaires à la promotion d'une recherche clinique efficace et à l'amélioration de l'accompagnement des patients.

L'existence de la Fondation A.R.CA.D représente un véritable espoir tant pour les patients que pour les médecins qui ont choisi de s'investir dans la recherche sur ces pathologies. Elle aide les patients, leur famille, leurs amis pour qu'ils reçoivent informations et conseils au moment du diagnostic comme pendant le traitement, pour qu'ils comprennent la maladie et les options thérapeutiques proposées et pour qu'ils accèdent au meilleur traitement possible. Enfin, elle apporte son aide aux médecins et professionnels de santé qui ont un projet sur les tumeurs digestives ou qui souhaitent participer à une étude clinique pour qu'ils trouvent les moyens de le faire.

**La Fondation A.R.CA.D est la seule fondation
reconnue d'utilité publique, en France,
dédiée exclusivement à la lutte contre les cancers digestifs.**

www.fondationarcad.org