

Prise en charge du syndrome de résection antérieure du rectum (LARS) : Place thérapeutique de l'Ondansétron ?

Service de chirurgie digestive du Pr Brigand – Hôpital de Hautepierre
Dr Anna Fabbri / Vincent Pfirsch
Février 2024



Généralités



- Contexte de progression dans la prise en charge oncologique du **cancer du rectum** :
 - Radiothérapie néoadjuvante
 - Chirurgie colorectale avec Total Mesorectum Excision (TME)
- **Low Anterior Resection Syndrome (LARS)** = Altération de la physiologie ano-rectale
- Définition : perturbation fonction intestinal avec **trouble de la défécation** après résection rectale et **altération de la qualité de vie**
- Fréquence : **41 %** après TME +++

Low Anterior Resection Syndrome (LARS)

➤ Clinique :

- Trouble de la continence
- Impériosité anale
- Fragmentation des selles

➤ Diagnostic :

1) Un des huit symptômes suivants :

Transit variable, consistance altérée des selles, augmentation de la fréquence des selles, défécation répété/douloureuse, évacuation incomplète, impériosité, incontinence et soiling

2) Une des huit conséquences suivantes :

Dépendance aux toilettes, préoccupation, insatisfaction, recherche de stratégie, impact sur le bien-être, les activités sociales, l'intimité ou les responsabilités



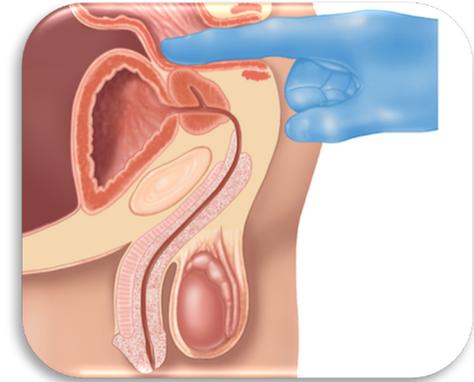
Low Anterior Resection Syndrome (LARS)

➤ Examen clinique :

- Périnée : recherche lésions érosives (incontinence +++), brûlure, prurit.
- Toucher rectal : fécalome, **éliminer récurrence tumorale**, sténose anastomotique, néo-réservoir

➤ Paraclinique :

- Biologie : NFS, CRP, Ionogramme, Créatinine, Urée, DFG, Coproculture et Clostridium
- Endoscopie : en fonction de la clinique et de la surveillance oncologique
- Manométrie ano-rectale : après 6 mois post opératoire pour guider la rééducation périnéale



Low Anterior Resection Syndrome (LARS)

➤ **Sévérité : LARS Score (5 items)**

- Fuites de gaz
- Fuites de selles
- Tentative de défécation
- Evacuation incomplète
- Impériosité

➤ **Interprétation :**

0 - 20 : absence de LARS

21 - 29 **LARS Mineur**

30 - 42 **LARS Majeur**

LARS-score - Scoring Instructions

Add the scores from each 5 answers to one final score.

Do you ever have occasions when you cannot control your flatus (wind)?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> No, never | 0 |
| <input type="checkbox"/> Yes, less than once per week | 4 |
| <input type="checkbox"/> Yes, at least once per week | 7 |

Do you ever have any accidental leakage of liquid stool?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> No, never | 0 |
| <input type="checkbox"/> Yes, less than once per week | 3 |
| <input type="checkbox"/> Yes, at least once per week | 3 |

How often do you open your bowels?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> More than 7 times per day (24 hours) | 4 |
| <input type="checkbox"/> 4-7 times per day (24 hours) | 2 |
| <input type="checkbox"/> 1-3 times per day (24 hours) | 0 |
| <input type="checkbox"/> Less than once per day (24 hours) | 5 |

Do you ever have to open your bowels again within one hour of the last bowel opening?

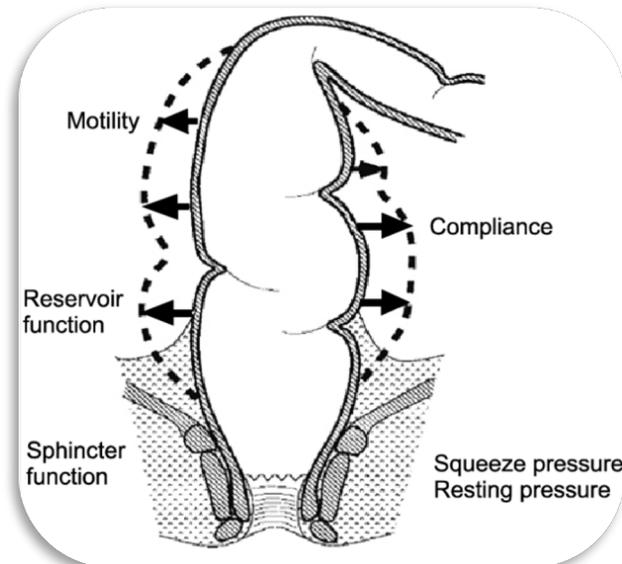
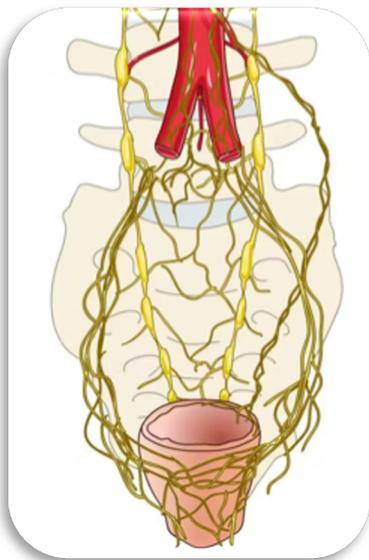
- | | |
|---|----|
| <input type="checkbox"/> No, never | 0 |
| <input type="checkbox"/> Yes, less than once per week | 9 |
| <input type="checkbox"/> Yes, at least once per week | 11 |

Do you ever have such a strong urge to open your bowels that you have to rush to the toilet?

- | | |
|---|----|
| <input type="checkbox"/> No, never | 0 |
| <input type="checkbox"/> Yes, less than once per week | 11 |
| <input type="checkbox"/> Yes, at least once per week | 16 |

Physiopathologie

- Perte du **réservoir rectal**
- **Lésion nerveuse** sur le plexus hypogastrique inférieur
- **Hypermobilité néorectum**
- **Iléostomie de protection** : modification épithéliale du colon exclu, malabsorption après fermeture



Facteurs de risques

➤ Terrain :

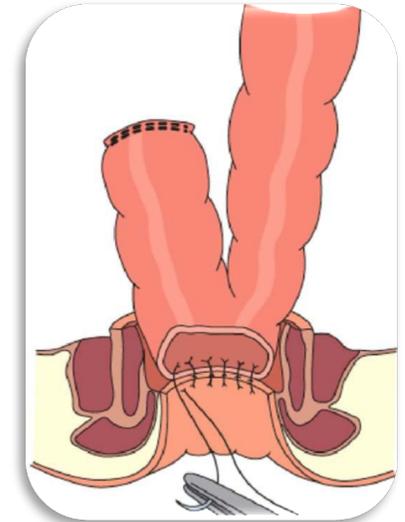
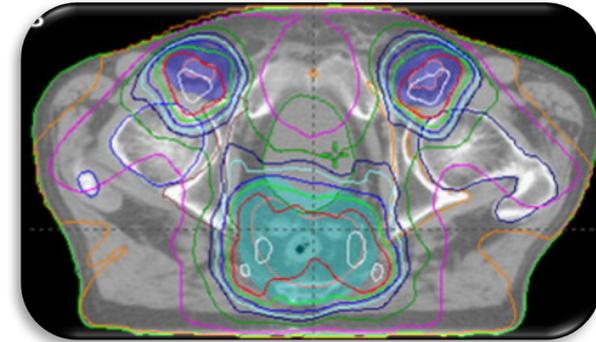
- Sexe masculin
- Age avancé
- Mauvaise compétence sphinctérienne préalable

➤ Oncologique ;

- Radiothérapie néoadjuvante (sclérose pelvienne)

➤ Chirurgicale :

- Taille tumorale : risque lésion nerveuse
- Anastomose basse : colo-anale, résection intersphinctérienne
- Total Mesorectum Excision
- Fistule anastomotique
- Iléosotomie de protection



Traitements

1) Stopper les traitements aggravants les troubles du transit

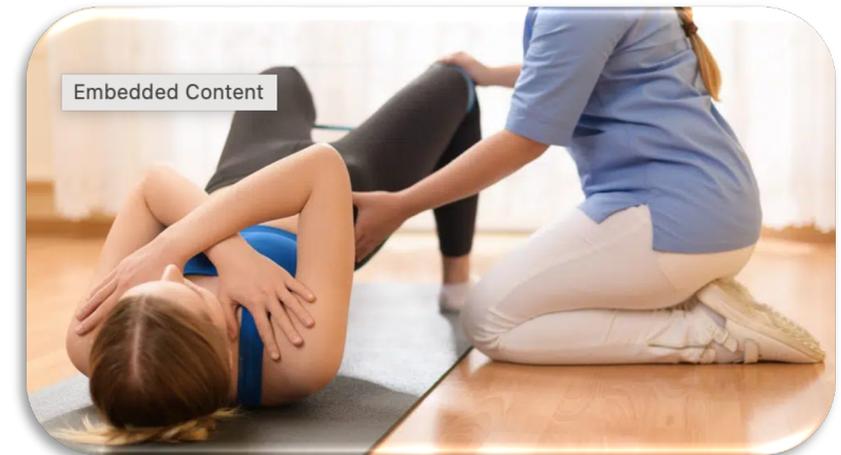
2) Règles hygiéno-diététiques :

- Régime sans résidus
- Pauvre en FODMAP (production de gaz par fermentation)
- Riche en fibre avec métamucile (psyllium)
- Journal alimentaire
- Lésion péri-anales : utilisation savon neutre, bien sécher, pommade cicatrisante

3) Rééducation périnéale : prise en charge par un kinésithérapeute spécialisé :

- **Musculation périnéale, biofeedback** : travail sur la sensibilité et la discrimination ano-rectale,

LOW FODMAP DIET					
FOOD	VEGETABLES	FRUITS	PROTEINS	FATS	STARCHES, CEREALS & GRAINS
EAT	 lettuce, carrot, cucumber	 strawberries, pineapples, grapes	 chicken, eggs, tofu	 oils, butter, peanuts	 potatoes, tortilla chips, popcorn
AVOID	 garlic, beans, onion	 blackberries, watermelon, peaches	 sausage, battered fish, breaded meats	 almonds, avocado, pistachio	 beans, gluten-based bread, muffins



Traitements

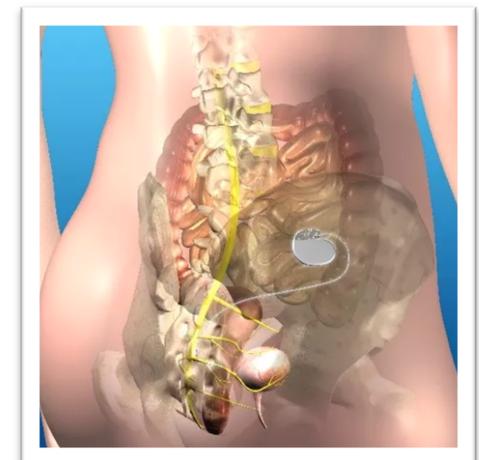
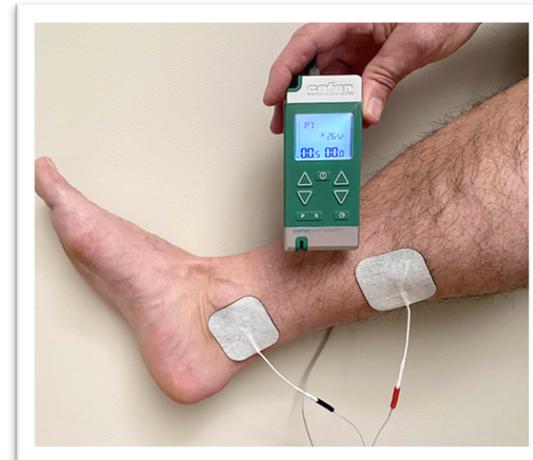
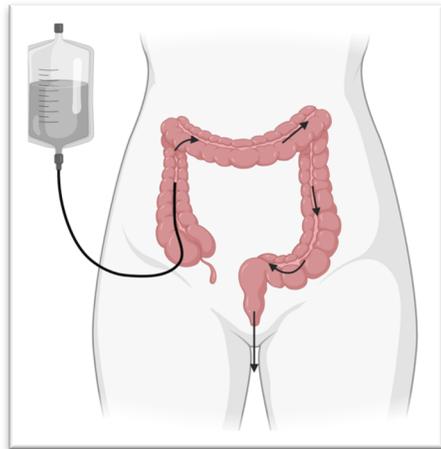
4) Médicamenteux :

- Régularisation du transit : antidiarrhéique (**Smecta**), ralentisseur du transit (**Lopéramide**), chélateur biliaire (**Cholestyramine**), **laxatif** type mucilage
- Vacuité rectale : **lavement**, **suppositoire**

5) Irrigation colique rétrograde par Peristeen : 2nd intention / contre-indiqué si chirurgie < 3 mois

6) Si échec :

Toxine botulique, irrigation antérograde via **caecosotomie** percutanée, **stimulation tibial postérieur**, **neuromodulation sacrée**, **stomie définitive**



RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Ondansetron for Low Anterior Resection Syndrome (LARS)

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Randomized Study

Sotirios Georgios Popeskou, MD, Raffaello Roesel, MD,*✉ Seraina Faes, MD,†
Alice Vanoni, MD,* Jacopo Galafassi, MD,*
Antonjaco Ferrario di Tor Vajana, MD, PhD,‡ Laure-Meline Piotet, MD,†
and Dimitri Christoforidis, MD*†*

Sérotonine

➤ **Généralités :**

- 5 hydroxytryptamine (5-HT)
- Influence sur la **mobilité et sécrétion intestinale**

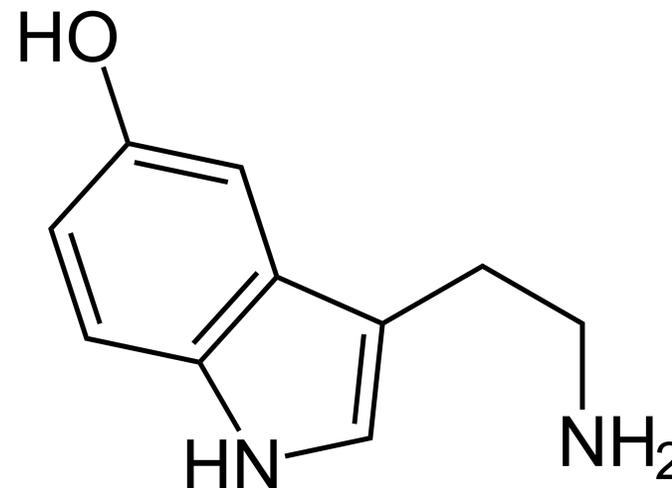
➤ **Utilisation :**

- **Antagoniste récepteur à la sérotonine** : traitement des **nausées / vomissements**

→ Inhibition de la motilité colique

→ Constipation

- **Autre indication** : syndrome de l'intestin irritable avec diarrhées



Ondansétron

- **Antagoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT 3**
- Impliqué dans le réflexe émétique : **effet antiémétique**

- **Formes** : comprimés, film orodispersible, injectable
- **Pharmacocinétique** : absorption rapide CMax : 1,5h Per Os / 15min IV. Demi-vie 3h

- **Indication** : nausées/vomissements
 - Post-opératoire : 4mg
 - Radiothérapie / Chimiothérapie cytotoxique : 8mg

- **Posologie** :
 - Post opératoire : 4mg toutes les 8h
 - Radio-chimiothérapie : 8mg toutes les 12h
 - Insuffisance hépatique : max 8mg/24h

- **Effets secondaires** : céphalées, constipation, flush, érythème, prurit, trouble du rythme (peu fréquent), allongement du QT (rare).



Etude : Ondansetron for Low Anterior Resection Syndrome

- Etude randomisée (N=48)
- Double aveugle
- Contrôlée avec placebo
- Crossover

- Bi-centriques : 2 hôpitaux suisses (Lugano et Lausanne)
- Durée : 03/2016 – 08/2021

- **Inclusion** : patients avec symptômes de LARS à 4 semaines d'une excision de mésorectum partielle ou totale pour cancer rectal (maximum 2 ans post opératoire)

- Exclusion : complication anastomotique non résolutive, chimiothérapie en cours, QT long, affection intercurrente, barrière de la langue.



Ondansetron for Low Anterior Resection Syndrome

- Critère de jugement principal : **LARS Score**
- Secondaires :
 - **Incontinence (Vaizey Score)**
 - **Qualité de vie (IBS-QoLquestionnary)**

Vaizey Score

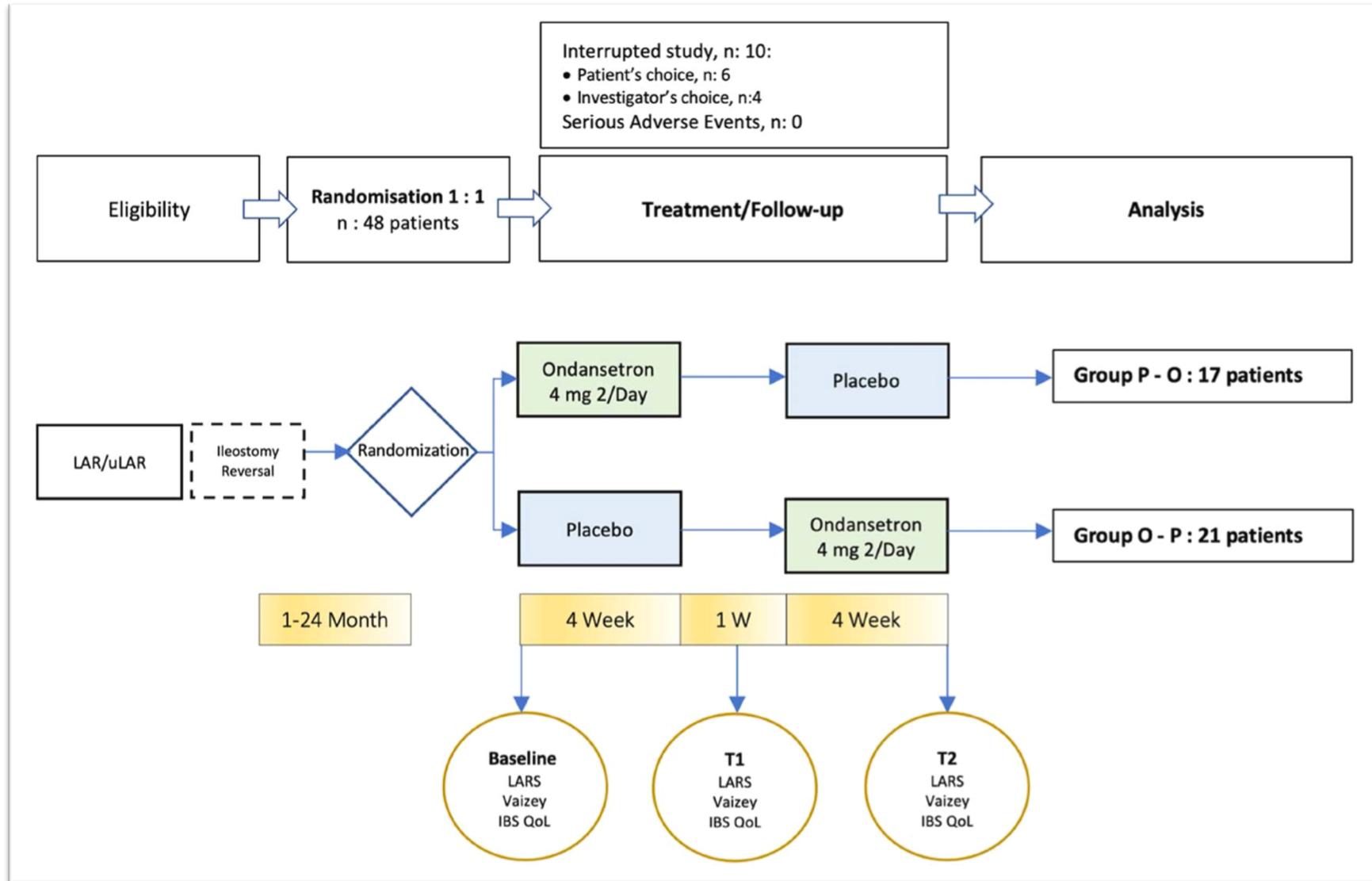
	Never	Rarely	Sometimes	Weekly	Daily
Incontinence for solid stool	0	1	2	3	4
Incontinence for liquid stool	0	1	2	3	4
Incontinence for gas	0	1	2	3	4
Alteration in lifestyle	0	1	2	3	4
				No	Ye
Need to wear a pad or plug				0	2
Taking constipating medications				0	2
Lack of ability to defer defecation for 15 min (fecal)				0	4

LARS-score - Scoring Instructions

Add the scores from each 5 answers to one final score.

Do you ever have occasions when you cannot control your flatus (wind)?	
<input type="checkbox"/> No, never	0
<input type="checkbox"/> Yes, less than once per week	4
<input type="checkbox"/> Yes, at least once per week	7
Do you ever have any accidental leakage of liquid stool?	
<input type="checkbox"/> No, never	0
<input type="checkbox"/> Yes, less than once per week	3
<input type="checkbox"/> Yes, at least once per week	3
How often do you open your bowels?	
<input type="checkbox"/> More than 7 times per day (24 hours)	4
<input type="checkbox"/> 4-7 times per day (24 hours)	2
<input type="checkbox"/> 1-3 times per day (24 hours)	0
<input type="checkbox"/> Less than once per day (24 hours)	5
Do you ever have to open your bowels again within one hour of the last bowel opening?	
<input type="checkbox"/> No, never	0
<input type="checkbox"/> Yes, less than once per week	9
<input type="checkbox"/> Yes, at least once per week	11
Do you ever have such a strong urge to open your bowels that you have to rush to the toilet?	
<input type="checkbox"/> No, never	0
<input type="checkbox"/> Yes, less than once per week	11
<input type="checkbox"/> Yes, at least once per week	16
Total Score:	_____
	=====
Interpretation:	
0-20:	No LARS
21-29:	Minor LARS
30-42:	Major LARS

Ondansetron for Low Anterior Resection Syndrome



Population

→ Groupes comparables :

- Radiothérapie néoadjuvante +++
- Iléostomie de protection en majorité
- Bonne répartition du type d'anastomose
- Anastomose basse : **34mm**
- Usage Lopéramide similaire

	Group O-P (n = 17)	Group P-O (n = 21)	P
Age: yr (SD)	65.8 (10.8)	69.6 (10.6)	0.28
Sex: male (%)	5 (29)	12 (57)	1
BMI, n (SD)	24.9 (3.2)	25.6 (3.1)	0.53
Bowel habits, n (%)			
Normal	14 (82)	18 (86)	0.82
Constipation	1 (6)	1 (4)	
Diarrhea	2 (12)	2 (10)	
Prior RT, n (%)	12 (71)	14 (67)	1
Ileostomy, n (%)	17 (100)	18 (86)	0.24
Date FA—study start, d (SD)	273 (216)	245 (198)	0.68
Anastomosis, n (%)			
Double stapled (E-E or S-E)	12 (71)	15 (71)	1
Double stapled J-pouch	1 (6)	1 (5)	
Coloanal/intersphincteric dissection	4 (24)	5 (24)	
Distance anastomosis—AV, mm (SD)	34.1 (17)	33.6 (16.9)	0.92
Post-OP anastomosis dehiscence, n (%)	3 (17.6)	1 (5)	0.32
Loperamide use during study, n (%)	4 (23.5)	7 (33.3)	0.73

*P ≤ 0.05.
AV indicates anal verge; FA, functional anastomosis; RT, neoadjuvant radiotherapy

Résultats : LARS Score

➤ Groupe O-P :

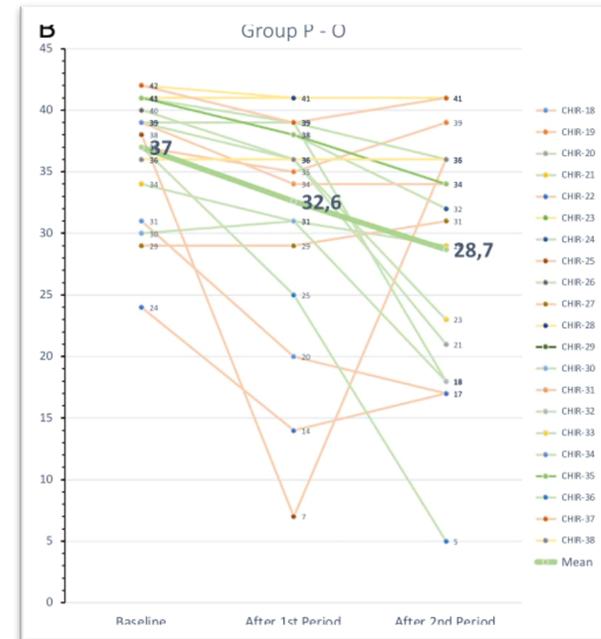
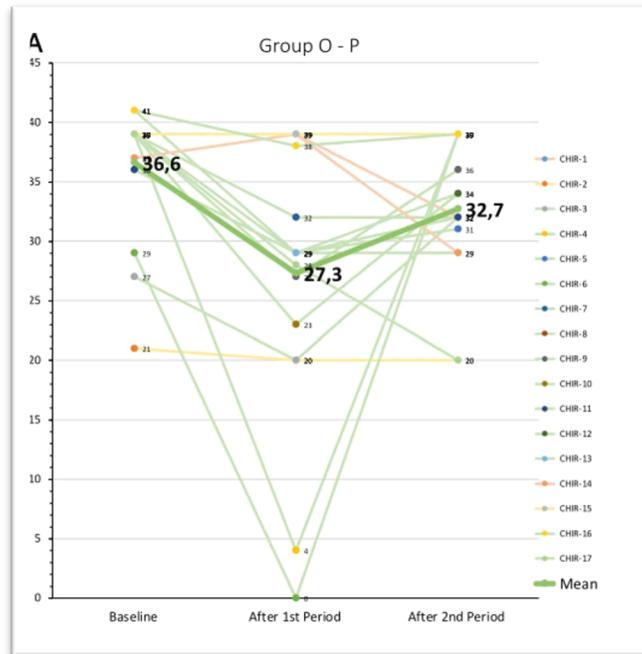
1^{er} période : LARS Score 36,6 → 27,3 (p=0,001)

2nd période : Majoration du LARS score sous placebo

➤ Groupe P-O :

1^{er} période : LARS Score 37 → 32,6 (p=0,0002)

2nd période : Poursuite de la décroissance du LARS Score en faveur de l'Ondansétron



Résultats : LARS Score

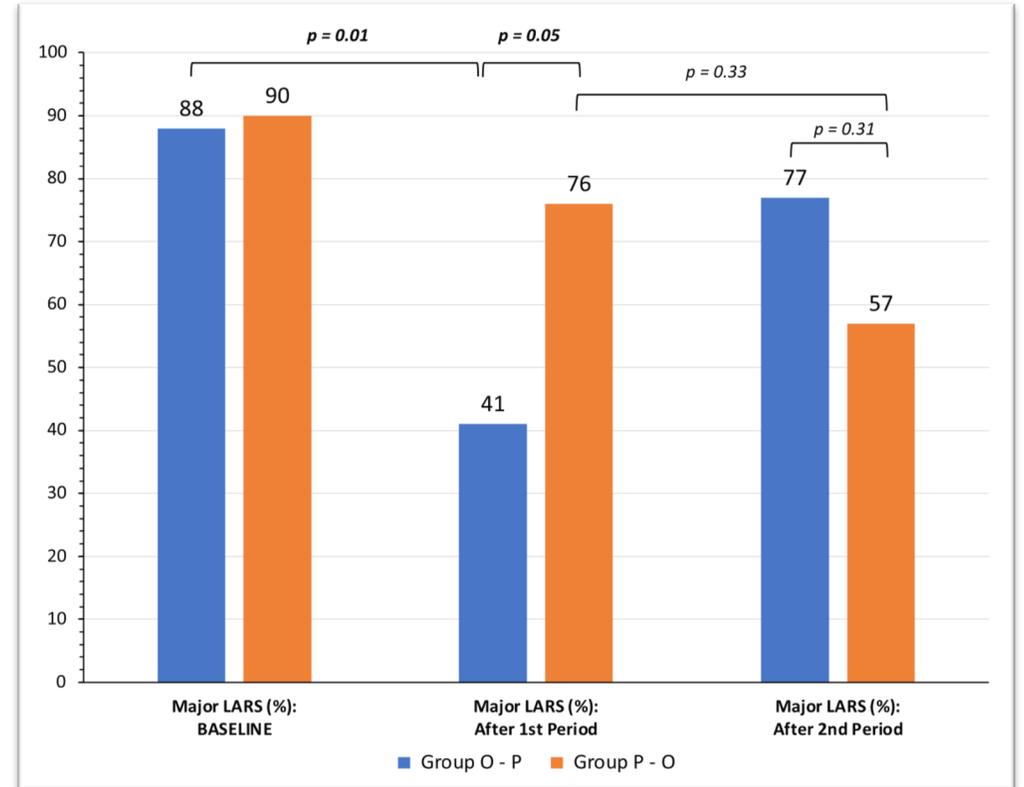
➤ Groupe O-P :

1^{er} période : LARS majeur : 88% → 41% (p=0,01)

2nd période : Majoration de la proportion de LARS majeur sous placebo

➤ Comparaison

→ Proportion de LARS majeur significativement différent en faveur de l'Ondansétron : 41% vs 76% (p=0,05) à la fin de la 1^{ère} période



Résultat : Incontinence et qualité de vie

➤ **Incontinence / Vaizey Score :**

Significativement réduit après la 1^{ère} période dans le groupe O-P : 9,8 vs 15,6 (p=0,004)

Après crossover : augmentation dans le groupe O-P (12,7) et poursuite de la diminution P-O (13,7) p=0,61

➤ **Qualité de vie :** absence de différence significative (IBS-QoL Questionnary)

	Group O-P (n = 17)	Group P-O (n = 21)	P
Baseline			
Major LARS, n (%)	15 (88)	19 (90)	1
LARS score, n (SD)	36.6 (5.6)	37.0 (4.8)	0.83
VAIZEY score, n (SD)	15.8 (5.7)	16.2 (4.7)	0.86
IBS QoL, n (SD)	35.3 (14.0)	34.9 (15.4)	0.93
After first period (4 wk)			
Major LARS, n (%)	7 (41)	16 (76)	0.05*
LARS score, n (SD)	27.3 (11.5)	32.6 (9.1)	0.12
<u>VAIZEY score,</u> n (SD)	9.8 (5.3)	15.6 (5.9)	0.004
IBS QoL, n (SD)	25.8 (15.3)	33.9 (18.6)	0.17
After second period (4 wk)			
Major LARS, n (%)	13 (76.5)	12 (57)	0.31
LARS score, n (SD)	32.7 (5.9)	28.7 (10.3)	0.17
<u>VAIZEY score,</u> n (SD)	12.7 (5.3)	13.7 (5.9)	0.61
IBS QoL, n (SD)	29.5 (15.2)	29.3 (17.9)	0.98

*P ≤ 0.05. Major LARS, LARS score 30–42.
IBSOoL indicates irritable bowel syndrome quality of life.



Conclusion



- **Intérêt thérapeutique significatif** de l'Ondansétron dans la prise en charge du LARS
- Réduction des **symptômes** et notamment de **l'incontinence** avec tendance à l'amélioration de la **qualité de vie** du patient

TAKE HOME MESSAGE



- **LARS** : 41% des patients après résection antérieure du rectum TME
- Toujours éliminer une **récidive tumorale** +++
- Trouble de la **continence** / **impériosité** anale / **fragmentation** des selles + altération de la **qualité de vie**
- Facteurs de risques multiples : **terrain, tumeur, traitement néoadjuvant et chirurgie**
- Prise en charge polyvalente : **hygiéno-diététique, rééducation anopérinéale, médicale, chirurgicale**



TAKE HOME MESSAGE

- **Ondansétron** : antagoniste des récepteurs de la sérotonine, effet antiémétique
- Inhibition de la **motilité colique et constipation**
- Intérêt thérapeutique significatif démontré dans la prise en charge médicale du LARS

Bibliographie et liens utiles

Bibliographie :

- 1) Popeskou SG et al. Ondansetron for Low Anterior Resection Syndrome (LARS) : A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Randomized Study. Annals of Surgery 2023
- 2) Mege D and al. Low Anterior Resection syndrome : How to improve qulaity of life. FMC-HGE 2023
- 3) Bretagnol F and al. Comparison of functional results and quality of life between intersphincteric resection and conventional coloanal anastomosis for low rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2004;47(6):832-8.
- 4) Denost Q and al. Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2011;54(8):963-8.

Liens :

[Témoignage de la prise en charge au quotidien d'une patiente avec LARS](#)

Merci de votre attention