

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 112/13

**LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES HEPATIQUES
DES CANCERS COLORECTAUX AU SEIN
DU CHU HASSAN II DE FES
(A propos de 97 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/06/2013

PAR

Mr. BENMAHJOUR ABDERRAHIM

Né le 01 Janvier 1983 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

Métastases hépatiques - Résection hépatique - Chimiothérapie
Embolisation portale - Destruction locale

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT
Professeur de Gastro-entérologie	
M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. EL MESBAHI OMAR.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
Mme. KAMAOUI IMANE.....	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. BENJELLOUN EL BACHIR.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Chirurgie Générale	

PLAN

INTRODUCTION	6
GENERALITES	8
I. Anatomie du foie	9
1. Anatomie descriptive	9
2. Anatomie fonctionnelle	14
3. Vascularisation	16
4. Segmentation.....	17
II. Anatomie radiologique du foie	20
1. Echographie.....	20
2. Tomodensitométrie.....	28
3. Imagerie par résonance magnétique	32
III. Physiopathologie des métastases hépatiques :	36
IV. DIAGNOSTIC DES MHCCR	39
A. DIAGNOSTIC POSITIF DES MHCCR:	39
1. Circonstances de découverte	39
2. Manifestations cliniques	39
3. Examen physique	39
4. Bilan biologique :	40
5. Bilan morphologique.....	41
6. Autres	49
B. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	50
V. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES MHCCR	51
1. Classification des hépatectomies	51
2. Dénomination anatomique des hépatectomies	52
3. Techniques chirurgicales	54

Patients et méthodes :.....	78
I. Type et période d'étude :.....	79
II. Collecte des cas	79
III. Profil de l'étude :	80
IV. Saisie des données :	80
V. Analyse statistique	81
RESULTATS	85
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :.....	86
I. FEQUENCE :.....	86
II. ANTECEDENTS :.....	92
B. DIAGNOSTIQUE POSITIF DES MHCCR :.....	92
I. CLINIQUE	92
II. BIOLOGIE	94
III. IMAGERIE :	96
C. RESECABILITE :	103
I. RESECABILITE INITIALE	103
II. RESECABILITE SECONDAIRE :.....	109
D. TRAITEMENT DES MHCCR :	114
I. Traitement chirurgical :.....	114
1. Voie d'abord	114
2. L'exploration per opératoire	114
3. L'échographie per opératoire :	115
4. Résection hépatique	115
5. Mortalité et morbidité post opératoire :	117
II. Traitement non chirurgical	117
1. Chimiothérapie	117

2. AUTRES	118
E. ANAPATHOLOGIE	118
F. EVOLUTION	119
I. Récidive	119
II. SURVIE	120
DISCUSSION :	121
A. EPIDEMIOLOGIE :	122
I. Fréquence :	122
II. Sexe :	123
III. Age	123
IV. Siège de la tumeur primitive :	124
B. Diagnostic des MHCCR :	125
I. clinique :	125
II. Biologie	125
III. IMAGERIE	127
C. BILAN DE RESECABILITE	131
I. La maladie initiale :	131
II. La maladie hépatique	132
III. La maladie extrahépatique	136
IV. La maladie extrahépatique extra-abdominale	139
D. Traitement chirurgical des MHCCR	140
I. L'exploration peropératoire	140
II. L'échographie peropératoire	141
III. La résection chirurgicale	141
E. TRAITEMENT NON CHIRURGICAL	145
I. L'embolisation portale	145

II. Chimiothérapie	148
III. Radiofréquence	157
IV. Cryothérapie	158
V. Autres moyens thérapeutiques	159
F. SURVEILLANCE ET RESULTATS DU TRAITEMENT DES MHCCR	160
I. SURVEILLANCE POSTOPERATOIRE.....	160
II. SURVIE	163
III. RECIDIVE	164
G. FACTEURS PRONOSTIQUES	165
Conclusion	168
Résumé	170
Bibliographie	177

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACE	: Antigène carcino embryonnaire.
ALAT	: ALanine-Amino-Transferase.
ASAT	: ASpartate-Amino-Transferase.
CA19-9	: Carbohydrate antigène 19-9.
CCR	: Cancer Colo Rectal.
CHC	: Carcinome Hépatocellulaire.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
EPO	: Echographie Peropératoire.
ETP	: Echographie Trans Pariétale.
EVF	: Exclusion vasculaire du foie.
GGT	: Gamma-glutamine-transférase.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
LDH	: Lactico-DésHydrogénase.
MH	: Métastase Hépatique.
MHCCR	: Métastase Hépatique du Cancer Colo Rectal.
PAL	: Phosphatase Alcaline.
PC	: Produit de Contraste.
PCUS	: Produit de Contraste Ultrasonore.
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
TCA	: Temps de Céphaline Activé.
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positron.
TP	: Taux de Prothrombine.
VBIH	: Voies Biliaires Intra-Hépatiques.
VBP	: Voie Biliaire Principale.
VCI	: Veine cave inférieure.
VHG	: Veine hépatique gauche.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé mondiale, c'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein [1]. Son incidence a connu une augmentation au cours de la dernière décennie dans les pays développés.

Au Maroc, on ne possède pas de données épidémiologiques en raison de l'absence d'un registre national des cancers. Selon une étude réalisée à l'institut national d'oncologie (INO) à Rabat [2], le CCR occuperait la première place parmi les cancers digestifs au Maroc (40,3%). Selon le registre des cancers de Fès [3], il représente 8,30% de l'ensemble des cancers en général, et 38,82% des cancers digestifs. Il occupe le troisième rang après le cancer du sein et les cancers cutanés.

Le foie représente le site le plus fréquent des métastases du cancer colorectal, 15 à 20% des patients présentent déjà des métastases hépatiques au moment du diagnostic du cancer primitif et 40% en développeront secondairement [4].

La prise en charge multidisciplinaire des métastases hépatiques est devenue indispensable. Les progrès actuels concernant la chirurgie, la chimiothérapie, l'embolisation portale et les méthodes de destruction locales telle la radiofréquence et la cryothérapie ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge des malades atteints de métastases hépatiques.

A travers une étude rétrospective et descriptive, nous présenterons les résultats cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques concernant 97 malades admis aux services de chirurgie viscérale du CHU Hassan II de Fès pour prise en charge de métastases hépatiques des cancers colorectaux durant la période 2009-2012.

L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que les particularités de la prise en charge thérapeutique des MHCCR au sein du CHU Hassan II de Fès.

GENERALITES

I. Anatomie du foie:

1. Anatomie descriptive : [5]

a. Aspect extérieur :

La forme générale du foie est classiquement comparée à celle de la moitié supérieure d'un ovoïde sectionné suivant son grand axe, à grosse extrémité droite et plus petite gauche, allongé transversalement sous le diaphragme. Il s'agit d'un viscère relativement plastique qui se moule sur la face inférieure de la coupole diaphragmatique droite et qui surplombe la région antropylorique, le premier duodénum et la tête du pancréas, l'angle colique droit et la partie droite du côlon transverse. Il est lisse, de consistance souple, de coloration brun-rouge, constitué d'un parenchyme friable entouré d'une mince capsule fibreuse, la capsule de Glisson (tunica fibrosa). Il présente une extrême variabilité de volume, dimensions et poids. Son poids de 1 400 à 1 500 g chez le cadavre (environ 1/50 du poids corporel) est en fait plus élevé, de l'ordre de 2 300 à 2 500 g, chez le vivant, chez qui il est gorgé de sang.

b. Les faces du foie : (Figure 1)

Ø Face supérieur :

La face supérieure ou diaphragmatique est convexe dans le sens antéropostérieur, moulée sur le diaphragme. Large dans sa partie droite, progressivement effilée vers la gauche, elle présente, à l'union de ses deux tiers droits et de son tiers gauche, l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme, repli péritonéal sagittal qui relie le foie au diaphragme. Ce ligament se prolonge par le ligament rond, tendu entre le bord antérieur du foie et la paroi abdominale antérieure. Ce ligament sépare le foie en deux parties : les lobes droit et gauche.

Ø Face inférieure :

La face inférieure ou viscérale est oblique en bas, en avant et vers la gauche.

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H :

- Un sillon transversal correspondant au hile hépatique (porta hepatis), point de pénétration ou d'émergence des éléments du pédicule hépatique ;
- Un sillon antéropostérieur droit (fossa vesicae felleae) correspondant au lit de la vésicule biliaire ou fossette cystique ;
- Un sillon antéropostérieur gauche (fossa ligamentum teretis) qui contient dans sa moitié antérieure le ligament rond, puis la partie antérieure de la branche porte gauche et dans sa moitié postérieure le ligament d'Arantius. Chez le fœtus, le canal veineux d'Arantius fait communiquer la veine ombilicale (retour veineux placentaire) par l'intermédiaire de la partie antérieure de la branche porte gauche avec la veine cardinale postérieure droite (future veine cave inférieure). La veine ombilicale et le canal veineux d'Arantius s'obstruent durant les premiers jours de la vie par une thrombose due à la disparition de la circulation ombilicale. Seule la portion de la branche porte gauche reste perméable. La veine ombilicale devient le ligament rond et le canal d'Arantius devient le ligament d'Arantius. Ce mécanisme explique la survenue des cavernomes portaux chez l'enfant lorsque la thrombose s'étend à la branche porte gauche et au territoire portal.

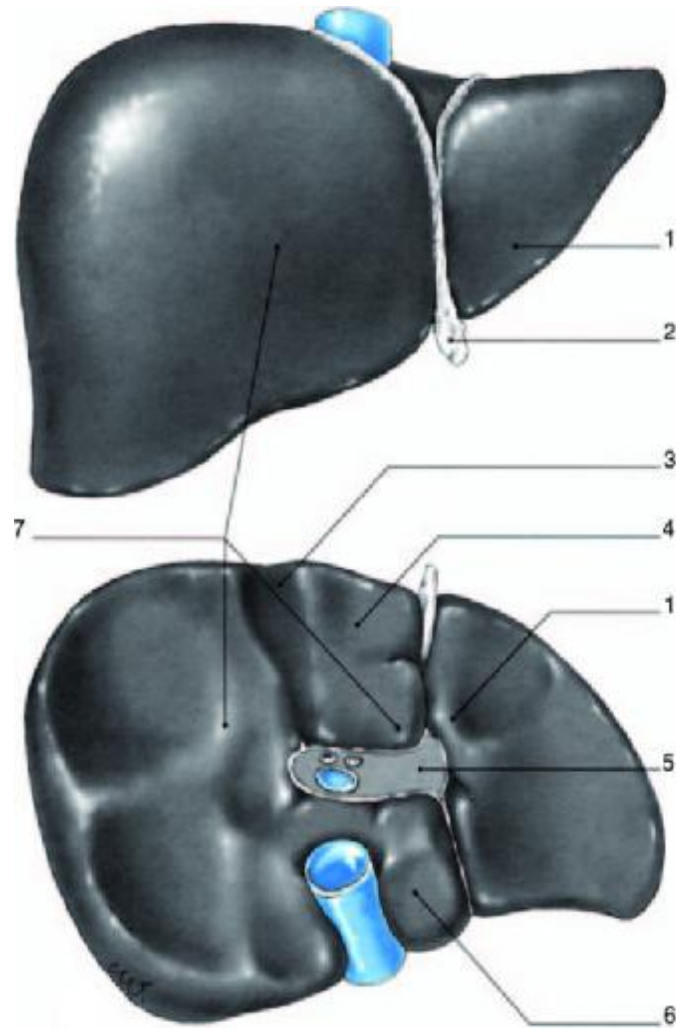


Figure 1: Morphologie hépatique : vues antérieure et inférieure.

1. Lobe gauche ; 2. Ligament rond ; 3. Lit vésiculaire ; 4. Lobe carré ;
5.Hile ; 6. Lobe de Spigel ; 7. Lobe droit. [5]

c. Moyens de fixité du foie :

Ø Veine cave inférieure :

Le foie est uni à la veine cave inférieure par les courtes veines sus-hépatiques qui représentent son principal moyen de fixité.

Ø Ligament phrénohépatique :

C'est une zone d'adhérence très lâche, de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme.

Ø Ligaments péritonéaux :

- Le ligament falciforme ou ligament suspenseur, triangulaire, constitué par deux feuillets péritonéaux qui proviennent de la réflexion du péritoine viscéral hépatique sur le péritoine diaphragmatique. Au niveau du bord antérieur du foie, le ligament falciforme contient le ligament rond, reliquat de la veine ombilicale.
- Le ligament coronaire qui comprend un feuillet antéro supérieur, réflexion du péritoine viscéral de la face supérieure du foie sur le diaphragme (à sa partie moyenne autour de la veine cave, il se poursuit par le ligament falciforme vers l'avant) et un feuillet inférieur, réflexion du péritoine viscéral de la face inférieure du foie sur le péritoine pariétal postérieur.
- Les deux extrémités latérales du ligament coronaire constituent les ligaments triangulaires droit et gauche, formés par la rencontre du feuillet antéro supérieur et inférieur du ligament coronaire correspondant.

Ø Petit épiploon :

Il relie le foie à la petite courbure de l'estomac et au premier duodénum. Il présente un bord droit où ses deux feuillets péritonéaux antérieur et postérieur se réunissent, en enveloppant les éléments du pédicule hépatique. De même, au niveau du ligament d'Arantius, les deux feuillets se réfléchissent à nouveau en se prolongeant par le péritoine viscéral du foie à la face inférieure du lobe gauche et à la face antérieure du lobe de Spigel. Il présente par ailleurs un bord diaphragmatique, tendu du bord droit de l'œsophage à la face postérieure du lobe gauche et un bord gastroduodénal, du bord droit de l'œsophage le long de la petite

courbure gastrique à la face postéro supérieure du premier duodénum. Le petit épiploon est constitué de trois parties :

- Une partie supérieure proche de l'œsophage contenant des structures vasculaires et nerveuses à destination hépatique (Pars condensata) ;
- Une partie moyenne transparente (pars flaccida) ;
- Une partie inférieure droite contenant le pédicule hépatique (Pars vasculosa).

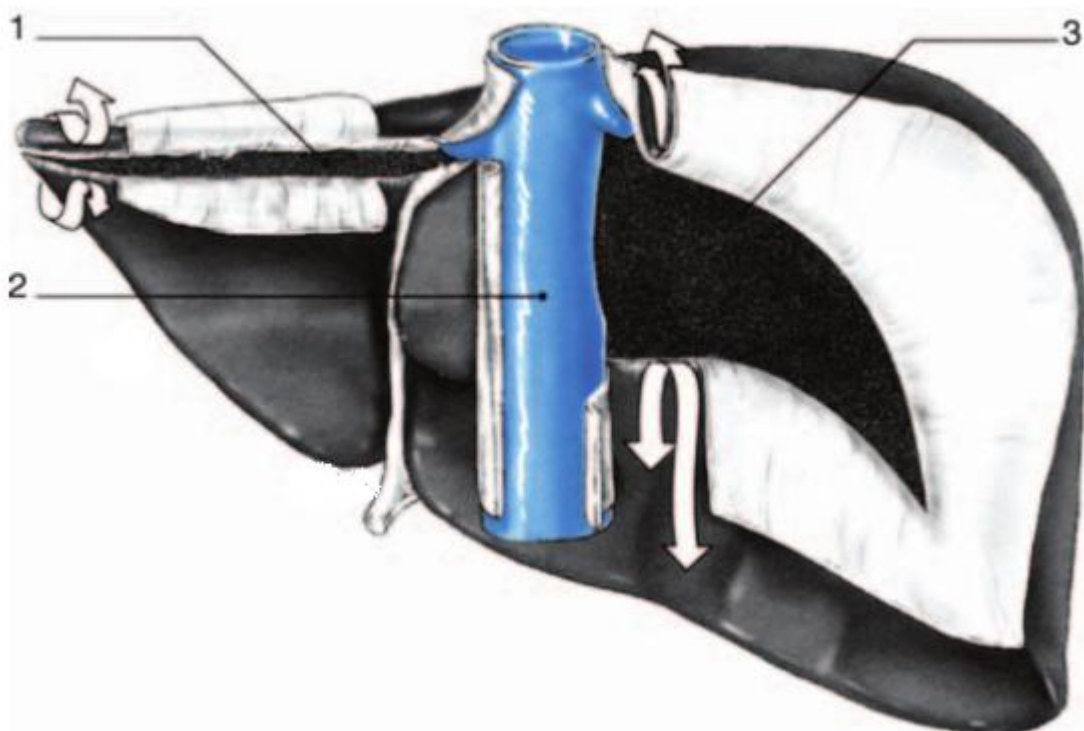


Figure 2: Moyens de fixité du foie (vue postérieure) : le ligament triangulaire gauche, le droit et la partie postérieure de la veine cave rétrohépatique sont rétro-péritonéaux. 1 : Ligament triangulaire gauche, 2 : veine cave inférieure, 3 : ligament triangulaire droit. [5]

2. Anatomie fonctionnelle : [5]

À côté de cette anatomie « morphologique », il y a actuellement une description plus récente, mieux adaptée à la chirurgie, appelée anatomie fonctionnelle. Cette description a été initialisée par Cantlie en 1898, complétée par les travaux de McIndoe et Counseller en 1927, Tung en 1939, Hjorstjö en 1931, Goldsmith et Woodburne en 1957. Elle a été formalisée par Couinaud en 1957. Cette systématisation fonctionnelle est fondée sur l'organisation de la plus petite unité fonctionnelle du parenchyme hépatique.

Il s'agit d'une structure parenchymateuse hépatique dont le centre est un espace porte et la périphérie une veine centro lobulaire (en fait, à cheval sur deux lobules). Chaque espace porte contient une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire. Les hépatocytes sont disposés en lames, qui forment un capillaire, le sinusoïde.

Ces sinusoides convergent vers la veine centro lobulaire. Ainsi, un lobule hépatique a son propre apport sanguin artériel et porte, son propre drainage biliaire, et un drainage veineux par la veine Centro lobulaire. Les veines centro lobulaires, en convergeant, forment les veines sus-hépatiques. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique avec leur canal biliaire correspondant se divisent, au fur et à mesure de leur cheminement ensemble dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule.

L'ensemble est entouré à l'intérieur du parenchyme hépatique par une émanation fibreuse de la capsule de Glisson d'où le nom de «pédicule glissonien ». Les portions de foie, ainsi vascularisées, sont indépendantes les unes des autres, et sont séparées par les veines sus-hépatiques. Elles peuvent être traitées (enlevées) sans compromettre le fonctionnement du reste du parenchyme hépatique.

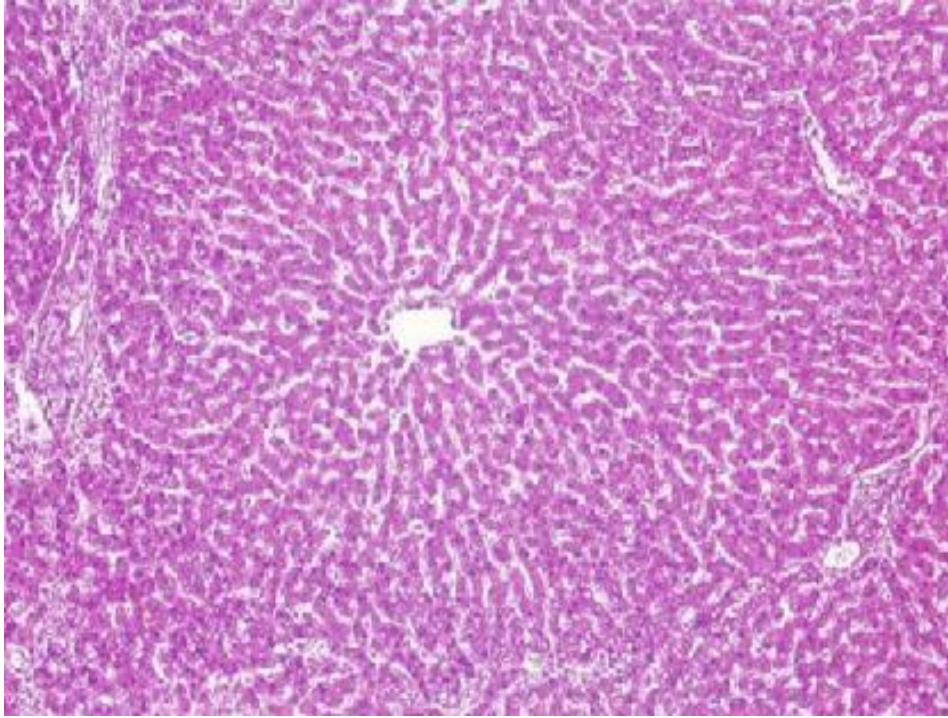


Figure 3: Aspect histologique normal du foie. Illustration d'un lobule hépatique centré par une veine centro-lobulaire et délimité par les espaces porte [6].

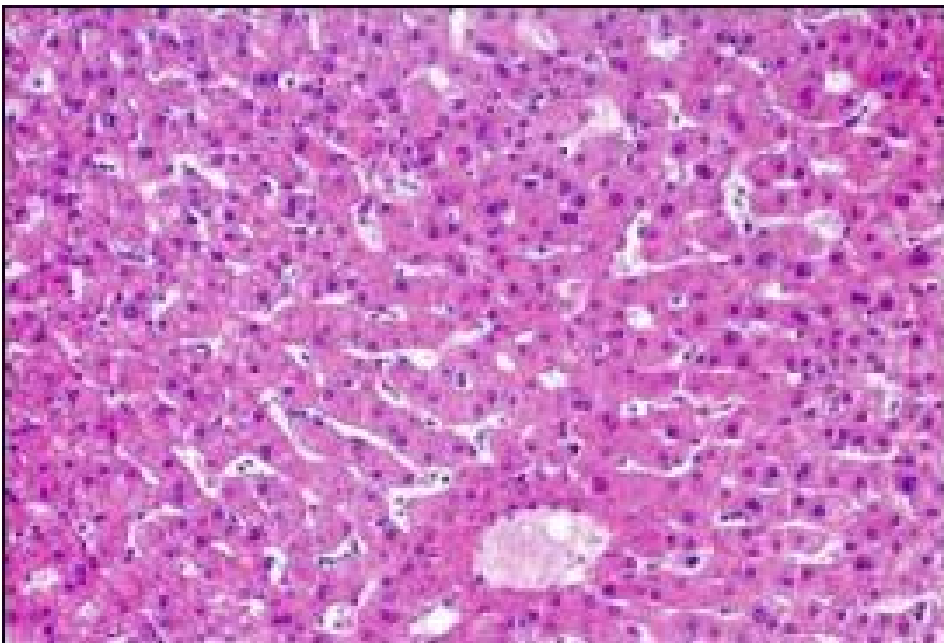


Figure 4: Aspect histologique normal du foie. Parenchyme hépatique au moyen grossissement avec mise en évidence des travées hépatocytaires et des sinusoides. [6].

3. Vascularisation : [5]

Le foie reçoit deux principaux vaisseaux: la veine porte et l'artère hépatique. Le sang qui en ressort est conduit dans la veine cave inférieure par le biais des veines sus-hépatiques.

Ø La veine porte :

Elle naît de la confluence, à angle droit, de deux volumineux troncs veineux, au niveau de la face postérieure de l'isthme pancréatique: la veine mésentérique supérieure et le tronc spléno-mésaraïque. La mésentérique draine le sang du grêle et du colon (naît au niveau de L1, reçoit la veine gastro-épiploïque, les veines pancréatico-duodénales inférieures, la veine colique moyenne, la veine colique droite et la veine iléocolique), elle a une direction verticale et ascendante. Le tronc veineux spléno-mésaraïque, qui a une direction horizontale, émane de la confluence de la veine splénique et de la veine mésentérique inférieure, qui draine le sang du rectum et du colon.

La veine porte se divise au niveau du hile en deux branches droite et gauche. Ces dernières s'écartent selon un angle obtus et gagnent l'extrémité correspondante du sillon transverse, où elles s'enfoncent dans le foie. Leurs branches se distribuent dans le foie suivant une systématisation segmentaire, accompagnées d'un rameau de l'artère hépatique et d'un conduit biliaire, avant de regagner les espaces de Kiernan.

Ø L'artère hépatique :

Branche terminale droite du tronc cœliaque, dans son ensemble l'artère hépatique commune est son premier segment, depuis l'origine cœliaque jusqu'à la naissance de l'artère gastro-duodénale. En aval de cette dernière, elle prend le nom d'artère hépatique propre et suit un trajet légèrement sinueux dans le pédicule, en avant de la veine porte et à gauche de la voie biliaire principale (VBP). Elle se

bifurque sous le hile du foie en branches droite et gauche. Celles-ci se ramifient de la même manière que la veine porte.

Ø Le drainage veineux du foie :

Les veines sus hépatiques débutent dans le foie par les veines centrolobaires, qui reçoivent le sang des sinusoides. Ces veines confluent en veines sublobaires, qui se réunissent et forment des vaisseaux de plus en plus volumineux, auxquels font suite les veines sus-hépatiques.

Les veines sus-hépatiques supérieures sont constituées par trois troncs :

Ø La veine sus-hépatique droite drainant le sang du lobe droit.

Ø La veine sus-hépatique médiane vouée à la zone paramédiane et le lobe carré.

Ø Enfin, la veine sus-hépatique gauche, qui irrigue le sang du lobe gauche.

Les veines sus-hépatiques inférieures, plus petites et plus nombreuses, assurent le drainage des territoires hépatiques voisins de la veine cave inférieure, en particulier du lobe caudé.

4. Segmentation : [5]:

La chirurgie hépatique moderne est basée sur le concept de la division anatomique vasculaire du foie de Couinaud, Tung et Bismuth.

Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique avec leur canal biliaire correspondant se divisent, au fur et à mesure de leur cheminement ensemble dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule. L'ensemble est entouré à l'intérieur du parenchyme hépatique par une émanation fibreuse de la capsule de Glisson d'où le nom de « pédicule glissonnier», c'est cette capsule qui véhicule la sensation douloureuse (le foie n'étant pas innervé, il ne peut véhiculer les douleurs). Les

portions de foie, ainsi vascularisées, sont indépendantes les unes des autres, et sont séparées par les veines sus-hépatiques. Elles peuvent être traitées sans compromettre le fonctionnement du reste du parenchyme hépatique.

D'après la segmentation hépatique de Couinaud, le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes subdivisés en segments : (Figure 5)

∅ Les veines sus-hépatiques quadrillent le foie en zones ou secteurs, dont la délimitation est la suivante :

∅ La veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral du secteur paramédian gauche.

∅ La veine sus-hépatique médiane sépare le foie droit du foie gauche, c'est-à-dire le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit (ou secteur paramédian droit).

∅ Quant à la veine sus-hépatique droite, elle sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou secteur latéral droit).

Les branches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VIII sur la face inférieure du foie, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. On cite à cet effet :

∅ Le segment I, qui correspond au lobe de Spiegel ou segment du lobe Caudé, il représente la partie du foie en avant de la veine cave.

∅ Le segment II est assimilé à la portion postéro-latérale gauche.

∅ Le segment III est similaire à la partie antérolatérale gauche.

∅ Le segment IV ou segment du lobe carré devient le secteur paramédian gauche.

∅ Le segment V ou segment paramédian droit ventral correspond à la partie inférieure.

∅ Le segment VI ou segment antéro-latéral droit correspond à la partie inférieure et le segment VII ou segment postéro-latéral à la partie supérieure du secteur postérieur droit.

∅ Quant au segment VIII, il épouse la partie supérieure du secteur antérieur droit.

Ainsi le foie droit contient les segments V, VI, VII et VIII et le foie gauche comprend les segments II, III et IV.

La division anatomique du foie implique deux lobes séparés par le ligament falciforme (ou ligament suspenseur).

∅ Le lobe droit (deux tiers du volume) et qui comprend le foie droit plus le segment IV.

∅ Le lobe gauche (un tiers du volume), constitué du foie gauche moins le segment IV. Il contient donc les segments II et III.

L'anatomie artérielle et portale est terminale au niveau du foie. Les scissures ne peuvent être traversées qu'au niveau des sinusoides. Si un pédicule est interrompu, le parenchyme hépatique correspondant, aux limites des scissures, est dévascularisé. Cela entraîne une décoloration qui marque en surface les limites.

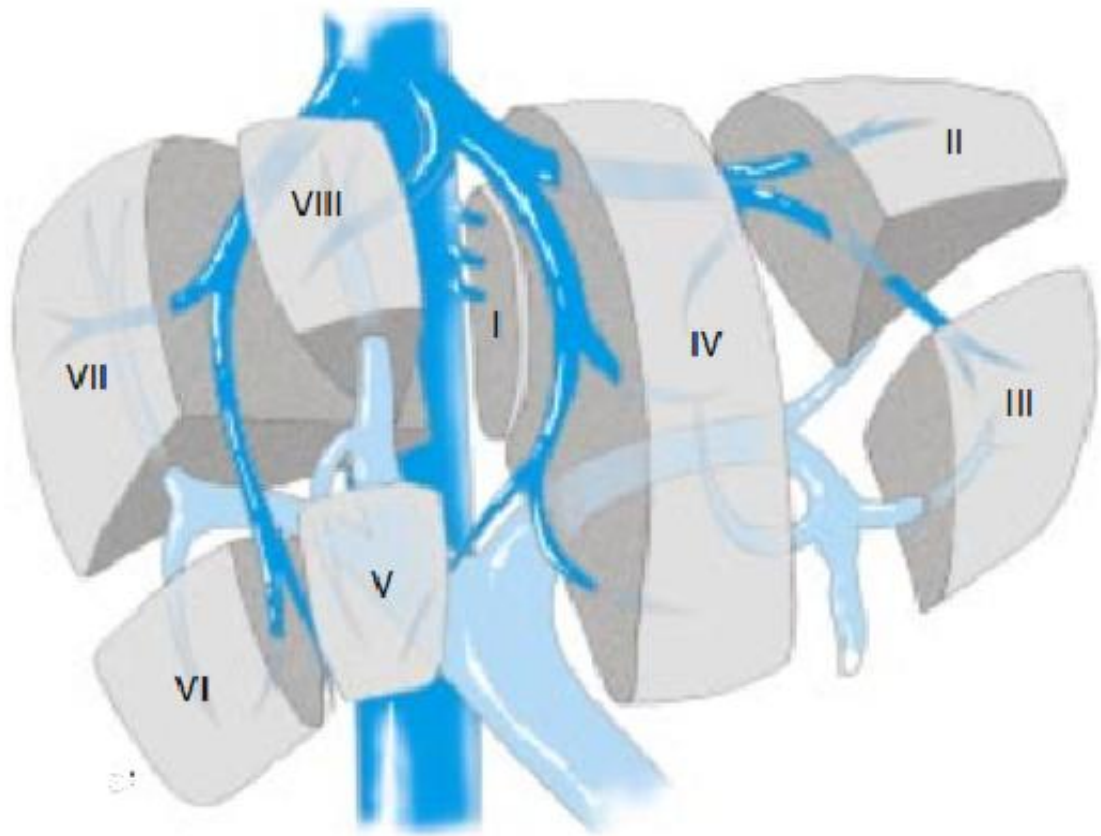


Figure 5: Image illustrant la segmentation hépatique selon Couinaud. [5]

II. Anatomie radiologique du foie:

1. Echographie : [7]

a. Technique :

• Echographie conventionnelle :

Elle utilise en fonction de la corpulence des patients des sondes dont la fréquence s'échelonne entre 2 et 6 Mhz. Les sondes actuelles fonctionnent en multifréquence autour d'une valeur donnée, par exemple 3 Mhz avec possibilité de travailler de 2 à 6 Mhz. L'exploration ultrasonore par voie antérieure ou latérale permet des plans de coupes hépatiques multiples, avec des sections horizontales, obliques, sagittales ou frontales.

- Echodoppler [8] :

L'échodoppler permet une évaluation hémodynamique non invasive de la circulation hépatique, notamment portale et apporte des informations de valeur sur les formes d'ondes de la vitesse de la circulation de l'artère hépatique. Le flux artériel normal est antérograde en systole et en diastole alors que le flux portal est normalement régulier, continu avec de minimes modulations respiratoires et cardiaques.

Les indices doppler sont calculés à partir du spectre doppler et permet un examen indirect de la résistance vasculaire des vaisseaux sanguins sous une circulation pulsatile. En effet, Le spectre normal des veines hépatiques est pluriphasique modulé par la contraction cardiaque, avec une première onde ascendante rapide due au mouvement de la tricuspide, une deuxième onde descendante plus lente due au remplissage ventriculaire, une troisième onde ascendante diastolique due à l'ouverture des tricuspides, une dernière onde fortement ascendante due à la contraction ventriculaire. Alors que, le spectre normal de l'artère hépatique est systolo-diastolique. La vitesse maximale est d'environ 60cm par secondes. L'index de résistance normal est de 0,6 à 0,7.

- Echographie de contraste [9]:

L'apparition des produits de contraste ultrasonore (PCUS) marque un virage dans l'exploration ultrasonographique du parenchyme hépatique. Les études récentes montrent une augmentation significative du nombre de lésions détectées chez plus d'un patient sur deux, ou la découverte de lésions alors que l'échographie de base était considérée comme normale dans 50% des cas.

L'échographie de contraste a bénéficié récemment de deux évolutions majeures, la première concernant le développement de séquences d'imagerie ultrasonores spécifiques, la seconde relative aux propriétés des produits de

contraste échographiques dont la circulation est intravasculaire pure, sans passage interstitiel. La possibilité de visualiser en continu toute la dynamique de rehaussement avec une très bonne résolution spatiale permettent la visualisation directe des vaisseaux et des microvaisseaux ce qui apporte de nouvelles possibilités diagnostiques complémentaire aux techniques de référence (TDM, IRM) voire même dans certains cas supérieure.

b. Avantages : [7]

L'échographie permet tout d'abord d'apprécier la taille du foie. Un foie normal mesure au niveau du lobe droit, de la partie antérieure à la partie postérieure, entre 14 et 15 cm. Le lobe gauche, de la partie antérieure à la partie postérieure, mesure 5cm. Il est ainsi assez facile d'apprécier une hépatomégalie au-delà des valeurs ainsi définies.

La structure du foie représente la seconde appréciation majeure de l'échographie. Il est ainsi possible de mettre en évidence des images liquidiennes, ou au contraire solides, qui peuvent témoigner respectivement de collections infectieuses, de kystes, de nodules inflammatoires ou tumoraux, que ceux-ci soient bénins ou malins.

L'échographie est enfin un excellent moyen d'évaluation d'une dilatation des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, qui signe en général un obstacle sur les voies biliaires (à différents niveaux). Elle peut aussi fournir des renseignements de valeur sur la pertinence d'éventuels signes d'accompagnement, qui pourront aider au diagnostic (hypertension portale, ascite, adénopathies...).

c. Limites : [7]

Cette méthode est souvent limitée par un obstacle gazeux, le plus souvent digestif ou par une atténuation du faisceau ultrasonore par un panicule adipeux important. En outre, la sensibilité et la spécificité de l'échographie hépatique

classique demeurent très faibles pour un outil d'investigation diagnostique de première intention (40 à 70% selon les études et le caractère normal ou cirrhotique du parenchyme).

d. Radio-Anatomie normale du foie en échographie (Figure 6, 7):

La radio-anatomie normale du foie se traduit par un certain nombre de caractéristiques [10].

- ✓ La taille inférieure à 14 cm sur la ligne médio claviculaire droite (foie droit), et inférieure à 10 cm sur l'aorte (foie gauche).
- ✓ Les contours sont réguliers.
- ✓ L'échostructure est homogène.
- ✓ La veine porte possède une paroi fine hyperéchogène, de diamètre inférieur à 12mm. Les veines sus hépatiques ont un diamètre inférieur à 10mm, sans paroi visible et l'artère hépatique a un diamètre inférieur à 5mm.
- ✓ La vésicule biliaire est anéchogène, de diamètre transversal inférieure à 40mm, sa paroi est fine, d'épaisseur inférieure à 3mm, VBP de diamètre inférieure à 6mm (10mm si cholécystectomie ou sujet âgé), VBIH invisibles [11].

L'image ci-dessous illustre les aspects normaux du foie.



Figure 3: aspect échographique normal du foie. L'échogénicité hépatique est égale ou légèrement plus élevée que celle du cortex rénal (rc) [11].

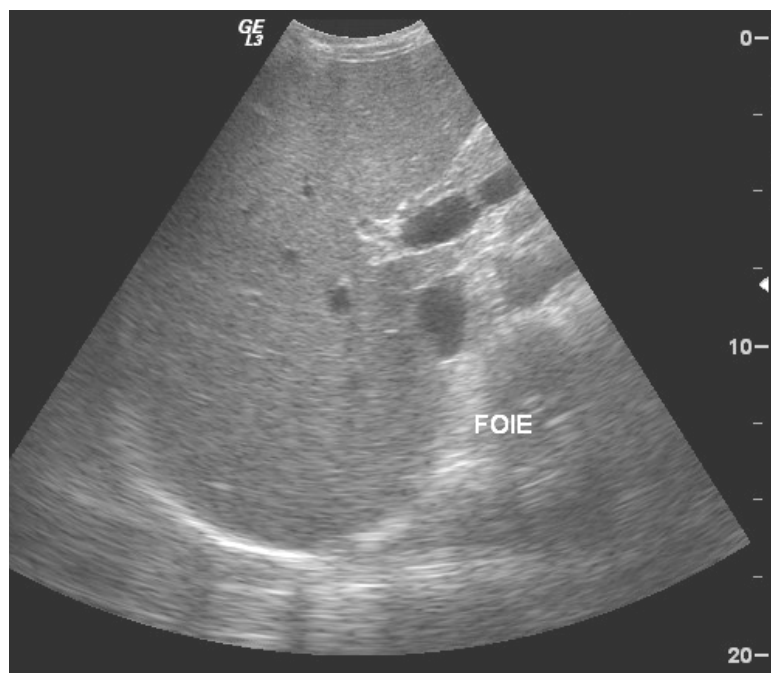


Figure 4: Aspect montrant le caractère régulier et homogène normal du foie à l'échographie [11].

- Echographie peropératoire (Figure 8, 9) :

L'échographie peropératoire (EPO) est un outil diagnostique important chez les patients subissant une résection hépatique pour des métastases d'origine

colorectales. Cette procédure permet une évaluation de bon aloi des segments normaux du foie en vue d'exclure la présence de métastases occultes à leur niveau. La grande précision de l'EPO est le résultat d'une combinaison de la possibilité de réalisation d'une imagerie au contact de l'organe avec l'usage d'un transducteur de haute fréquence, le tout associé à une imagerie doppler couleur. Par le biais de cette technique, le foie en entier peut être totalement investigué sans artéfacts [12].

L'EPO détecte plus de lésions que l'échographie préopératoire selon un ordre de grandeur de 25 à 35 %. Un aspect encore plus pertinent de l'EPO est représenté par le fait que 40 % des lésions qu'elle détecte ne sont ni visibles ni palpables [13].

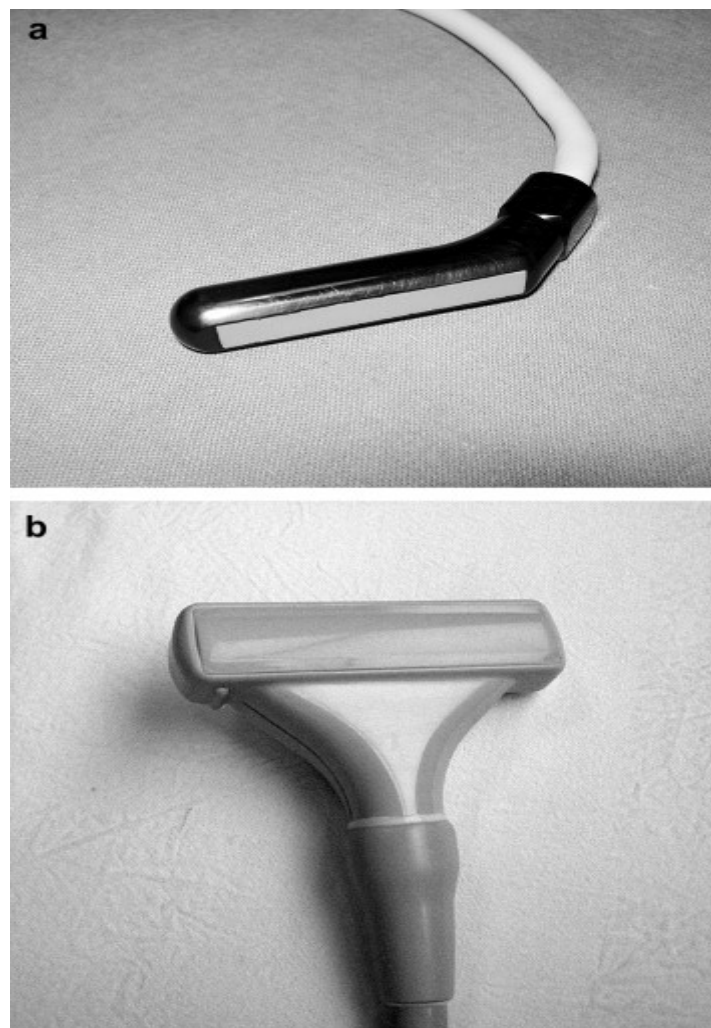


Figure 5: Photographie montrant une sonde d'échographie peropératoire [13].

Quelques exemples illustratifs de l'apport de l'EPO dans ce contexte précis sont rapportés ci-dessous.

- En cas de foie de cirrhose, L'EPO permet une localisation parfaite des tumeurs non palpables dans 96 à 98 % des cas. Lors de l'évaluation des CHC, l'EPO permet l'identification de nouveaux nodules hypoéchogènes selon un ordre de 30 % dans un foie cirrhotique.
- La combinaison avec la laparoscopie augmente un peu plus les usages potentiels de l'EPO. Ainsi, l'écholaparoscopie peut aider à éviter une laparotomie non nécessaire dans 63 % des cas présentant des malignités non résécables [13].
- Par ailleurs, l'EPO peut guider la résection segmentaire, en autorisant une visualisation correcte des branches de la veine porte, où l'on peut injecter un colorant [12].
- Finalement, l'EPO permet la détection de 93 % des métastases hépatiques, comparativement à un taux de détection de 51 % avec une TDM et une échographie préopératoire [13].

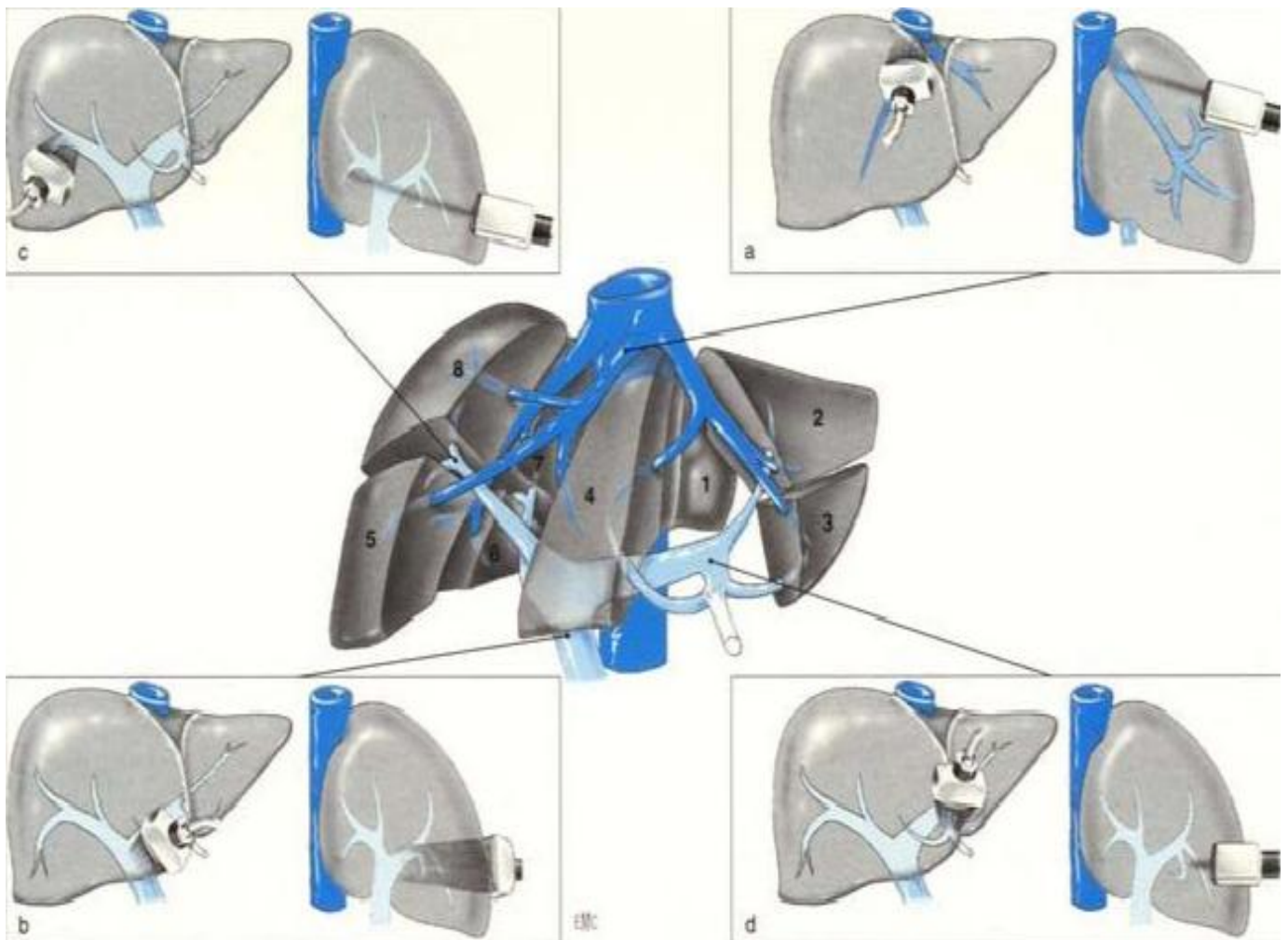


Figure 9 : Méthode d'exploration échographique du foie. [14]

- a. Étude des veines sus-hépatiques en plaçant la sonde à la surface du foie, sur sa face antérieure, horizontalement, légèrement oblique vers le haut.
- b. Étude du pédicule glissonien gauche et de ses ramifications en plaçant la sonde sur la face antérieure du foie vers la gauche et vers le bas.
- c. Étude du pédicule glissonien droit et de ses ramifications en déplaçant la sonde vers la droite.
- d. Étude du pédicule hépatique par voie transhépatique, verticalement ou horizontalement.

2. Tomodensitométrie : [7]

a. Technique :

L'examen TDM abdominale permet une réalisation de coupes horizontales qui s'étagent du diaphragme au pelvis. Des reconstructions frontales ou sagittales sont possibles dans le volume d'étude. Les appareils les plus récents permettent la pratique de coupes très fines, de l'ordre de 1mm, permettant des reconstructions multiplanaires d'excellente qualité.

Des coupes sans injection intraveineuse de produit de contraste sont effectuées en premier lieu. Elles sont suivies d'un second passage après injection intraveineuse de produit de contraste permettant une opacification du système vasculaire hépatique. Il est important de connaître une éventuelle allergie du patient ; médicamenteuse, alimentaire et/ou respiratoire, tout comme l'état de la fonction rénale, avant d'injecter du contraste. Les temps d'injection peuvent être segmentés en 3 phases qui se suivent du point de vue chronologique : artérielle hépatique, veineuse portale et tardive. La phase artérielle se pratique sous forme de coupes débutées 25 secondes après le début de l'injection. Celle portale est entamée 40 secondes après le début de l'injection. La phase tardive peut être réalisée entre 5 à 30 minutes après le début d'injection.

La TDM hépatique après injection intraveineuse permet une évaluation complète et fine de la structure du foie. Sont appréciées dans ce cadre la présence de nodules hépatiques, leur comportement hémodynamique, une dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques et la perméabilité des structures vasculaires.

b. Avantages :

La TDM est à l'heure actuelle l'examen de référence d'investigation des tumeurs hépatiques primitives et secondaires. En effets, ses avantages émanent

d'une meilleure qualité-coût vis-à-vis de l'IRM et même de l'échographie conventionnelle, cette dernière étant fortement handicapée par sa faible précision diagnostique. L'acquisition de coupes ultrafines en scanner volumique est par ailleurs venue booster la valeur de cette modalité.

c. Limites : [11,12]

Le scanner peut manquer de spécificité dans un certain nombre de circonstances cliniques prêtant à équivoque. De même, des faux positifs sont possibles avec le scanner.

D'autres parts, le scanner est un examen utilisant des rayons X, le risque d'irradiation est faible mais demeure.

En outre des risques liés à l'injection de produit de contraste qui peut être à l'origine de manifestations allergiques graves chez les terrains à risque et enfin, l'utilisation de produits de contraste iodés est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal.

d. Radio-Anatomie normale du foie en TDM :

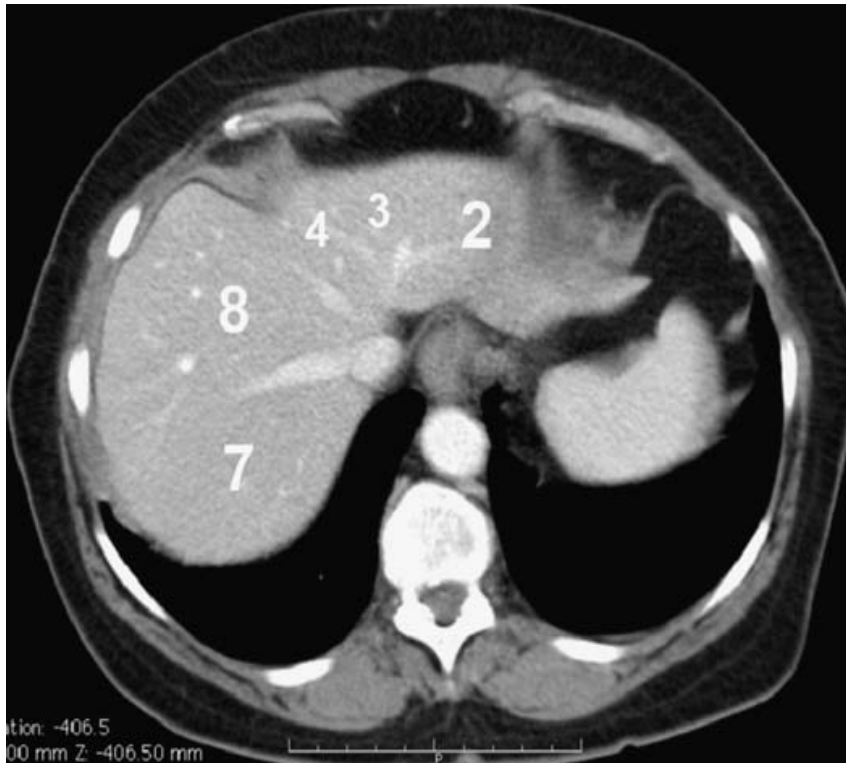


Figure 10: Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant par la partie haute du foie et montrant la place des segments par rapport aux veines sus-hépatiques. [5]

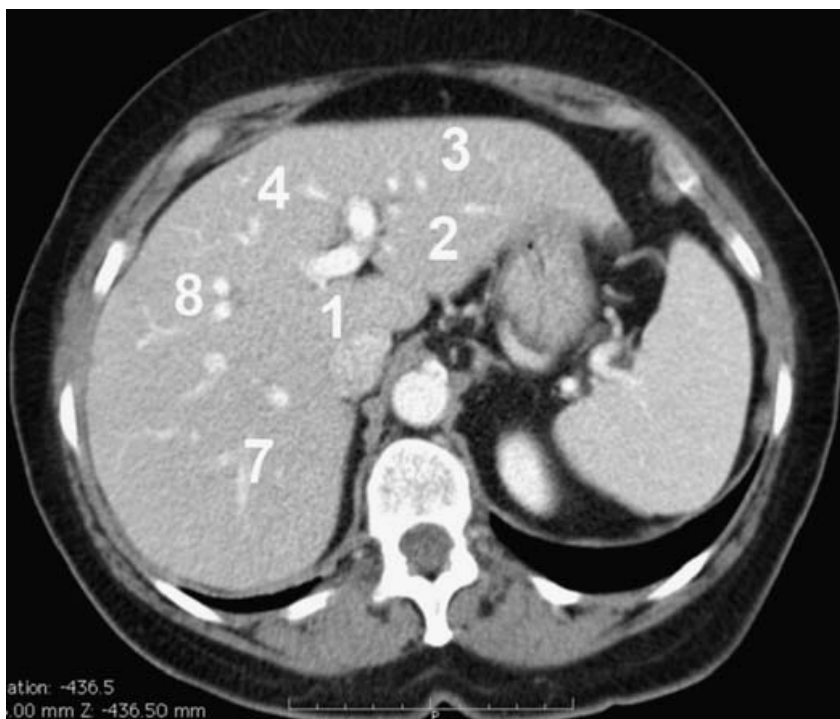


Figure 11: Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant par la branche porte gauche (à droite on voit encore les segments 7 et 8 car la coupe se situe au-dessus du plan de la branche porte droite). [5]



Figure 12: Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant dans le plan de la branche porte droite, correspondant à la jonction des segments supérieurs (7 et 8) et inférieurs (5 et 6) du foie droit. [5]

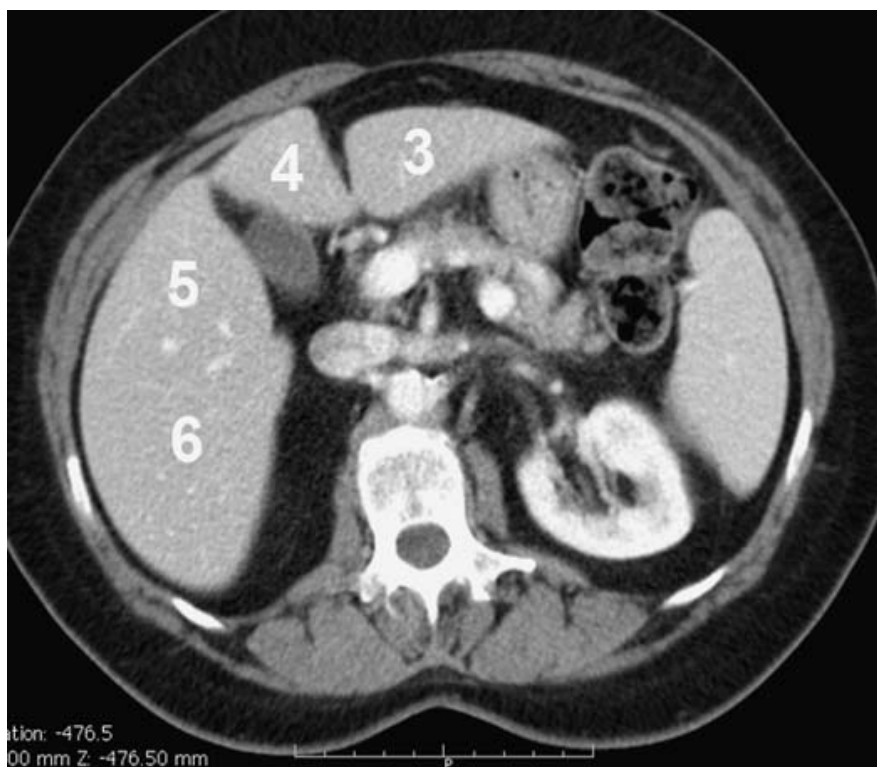


Figure 13: Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant par la vésicule et les segments inférieurs du foie. [5]

3. Imagerie par résonance magnétique :

a. Technique :

L'IRM ou imagerie par résonance magnétique est très utilisée dans l'exploration de la pathologie bénigne et maligne du foie. Elle autorise facilement des plans frontaux, horizontaux et sagittaux. Le contraste entre les nodules tumoraux, qu'ils soient bénins ou malins, et le parenchyme hépatique normal, est en général supérieur à celui de la TDM [7].

Une bonne exploration IRM doit comporter des coupes en pondération T1 (liquide gris), des coupes en pondération T2 (liquide blanc) et des séquences dynamiques après injection de chélate de gadolinium.

La séquence de pondération T1 est une séquence en écho de gradient, au cours de celle-ci deux échos sont enregistrés de façon à obtenir une image en phase et une image en opposition de phases. Cette combinaison permet d'une part une pondération T1 du foie, la détection d'éventuel processus tumoral, d'autre part d'explorer l'existence de chute de signal en opposition de phase ce qui démontre d'une présence graisseuse soit en rapport avec un foie de stéatose soit un contenu graisseux d'une tumeur telle le CHC [15].

La séquence T2 peut être pratiquée par diverses méthodes mais la plupart des équipes recommandent de le pratiquer en respiration libre avec suppression du signal de graisse et synchronisation respiratoire.

La séquence dynamique du produit de contraste c'est-à-dire les séquences répétées rapidement après injection de gadolinium à 15 secondes, 30 secondes, 45 secondes, permettent de classer les lésions en lésions hypervasculaires, lésions ayant ou n'ayant pas de lavage, lésions ayant ou n'ayant pas de capture tardive.

En IRM, le recours à l'administration de gadolinium n'accroît pas seulement la capacité de détection des masses focales, mais permet également la différenciation

des lésions bénignes de celles malignes. Dans certaines circonstances, l'imagerie avec du produit de contraste (PC) peut autoriser le diagnostic spécifique d'une lésion hépatique focale.

- Les PC extracellulaires tels que le gadolinium, possèdent une fenêtre étroite durant laquelle le foie peut être imagé. Cette limite peut être surmontée par le recours à des PC ciblant spécifiquement la glande pendant une période de temps plus longue. Par exemple, un chélate octadénate du gadolinium, le Gd-BOPTA, a été développé en tant que PC extracellulaire hépatobiliaire pour usage en IRM. Il génère un rehaussement plus sélectif et plus durable. De ce fait, il peut surseoir au problème de restriction temporelle observé avec le Gd-DTPA classique.
- Comparativement au Gd-DTPA, le mangafodipirtrisodium (Mn-DPDP) procure un ratio signal-bruit 5 fois plus grand avec un prolongement soutenu du rehaussement du parenchyme hépatique normal maximal durant approximativement 30 minutes, tandis que, par exemple, les métastases ne font l'objet d'aucun rehaussement. De ce fait, le Mn-DPDP pourrait lui aussi surseoir au problème de fenêtre temporelle d'activité étroite observé avec le Gd-DTPA [12].
- Les oxydes ferreux sont éliminés par le système réticulo-endothélial. Deux types d'oxydes ferreux sont disponibles : les particules d'oxyde ferreux supermagnétique (OFSP) et les microparticules d'oxydes ferreux supermagnétiques (MOFSP). Les ions oxydes diminuent l'intensité de signal du PHN en raccourcissant T2 suite à la susceptibilité magnétique. Les images retardées obtenues après 60 minutes après injection du PC mettent en exergue l'activité phagocytaire du foie. Cependant, comme les métastases ne contiennent pas habituellement des cellules de Kupffer, elles ne s'imprègnent

pas des particules d'oxyde de fer. De ce fait, elles sont visualisées par rapport à un arrière-fond sombre [12].

b. Avantages :

Dans la compétition avec la TDM, l'IRM peut faire valoir un certain nombre d'avantages :

- Absence de radiations ionisantes
- Les contrastes multiples apportés par les séquences en différentes pondération et plus récemment encore par les séquences de diffusion.
- La possibilité d'utiliser des produits de contraste "généralistes" ou "ciblés".
- L'IRM permet de lever le doute dans de nombreuses situations non résolues par l'échographie et le scanner. Dans le contexte spécifique des tumeurs hépatiques, la réalisation de séquences adaptées permet justement de satisfaire à ce besoin [15].

c. Limites :

Il est bien sûr impératif de respecter les contre-indications habituelles de l'IRM :

- Pas de pace maker.
- Pas de clips métalliques cérébraux.
- Pas de corps étranger métallique intraoculaire [7].

Par ailleurs, la respiration, le péristaltisme et les pulsations vasculaires constituent les artéfacts majeurs qui amoindrissent la reproductibilité de l'IRM. De même, les patients non coopérants, que ce soit parce qu'ils ne peuvent suspendre leur respiration et respirent de manière régulière ou bien ne peuvent suspendre leur respiration tout en respirant irrégulièrement (par exemple patients agité) requièrent des protocoles adaptés [15].

d. Radio anatomie normale du foie en IRM :

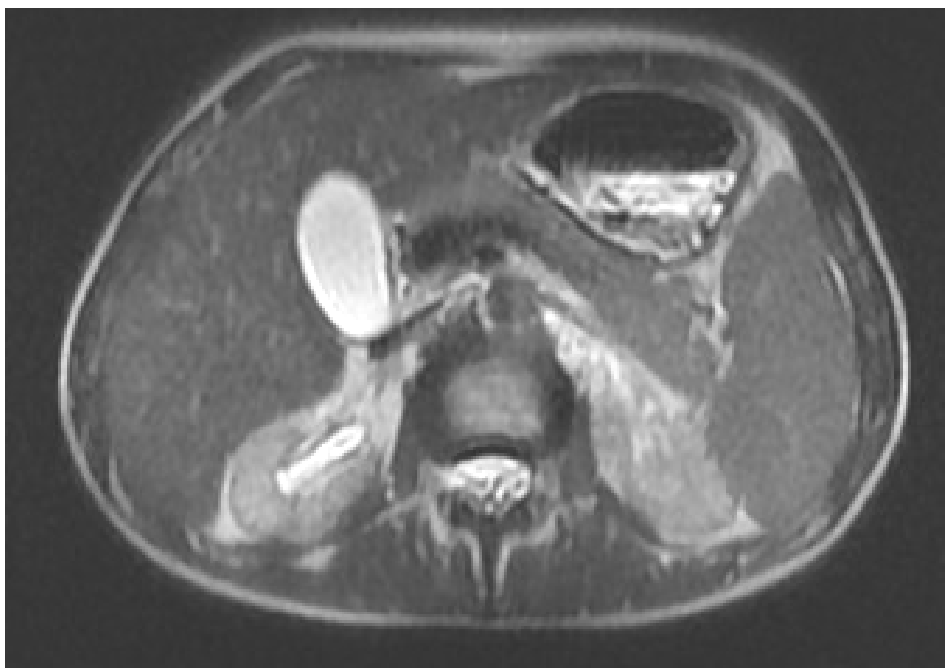


Figure 14: IRM mise en évidence d'un foie normal en coupe axiale [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

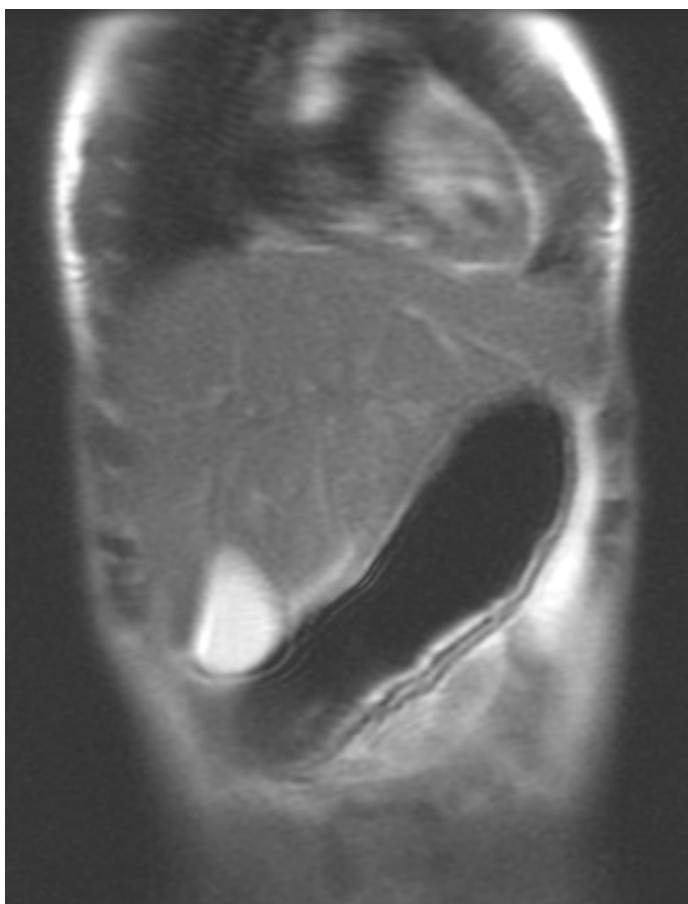


Figure 15: IRM mise en évidence d'un foie normal en coupe coronale [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

III. Physiopathologie des métastases hépatiques :

Les cellules tumorales sont caractérisées par une instabilité de leur génome. Les anomalies chromosomiques, qu'il s'agisse de translocations, de duplications, d'amplifications ou de délétions confèrent aux cellules cancéreuses la possibilité de donner naissance à des cellules différentes de la cellule mère permettant ainsi l'émergence de clones cellulaires nouveaux dont certains auront de potentialités métastatiques. L'acquisition de ces potentialités métastatiques peut être la conséquence d'une dérégulation dans l'expression de certains proto-oncogènes et/ou de gènes suppresseurs du phénotype métastatique.

L'apparition de MHCCR est la conséquence d'un essaimage de cellules tumorales par voie portale à partir du cancer colorectal [16].

La mutation du gène APC (adenomatous polyposis coli), qui existe dans 60 à 80% des formes sporadiques de cancer colorectal, est responsable de la modification de l'expression de nombreux oncogènes dont certains sont directement impliqués dans l'apparition des métastases hépatiques [17]. Parmi ces oncogènes, le MMP-7 (matrilysin) est la protéine qui participe directement au processus d'invasion et à l'apparition de métastases [18].

Les cellules métastatiques ont une activité mitotique 5 à 14 fois plus intense que celle de la tumeur primitive. L'angiogenèse permet la formation de nouveaux vaisseaux, les cellules endothéliales capillaires activées par des facteurs angiogéniques sécrètent des protéases qui dissocient la membrane basale et leur permettent l'accès à la matrice extracellulaire. La plupart de ces cellules meurent et/ou ne développent pas une vascularisation qui va leur permettre de grossir au-delà de 1mm.

Une métastase peut se détacher de la tumeur primitive à tout moment à condition qu'il existe au sein ou autour de la tumeur des vaisseaux sanguins (les

néo-vaisseaux) susceptibles de transporter ces cellules métastatiques potentielles vers d'autres lieux. De ce fait, la propagation tumorale au foie se fait par la voie portale.

La dissémination se fait en 3 étapes [19] (Figure 16) :

- Ø La phase d'échappement : au cours de laquelle les cellules cancéreuses quittent l'organe d'origine par voie lymphatique ou sanguine faisant intervenir des molécules d'adhésion cellulaires, des phénomènes de digestion enzymatique et des facteurs intervenant dans la mobilité cellulaire comme la laminine ou la fibronectine.
- Ø La phase circulante : lors de laquelle les cellules métastatiques subissent des agressions mécaniques (50% meurent dans les 4 heures et 99,5% dans les 24 heures) et immunologiques liées essentiellement aux interactions avec les cellules NK (Natural Killer).
- Ø La phase d'implantation intra-hépatique : arrivées dans le foie les cellules métastatiques s'implantent préférentiellement au contact des cellules endothéliales portales dont l'apport en éléments nutritifs est important, grâce à des structures d'attachement comme la laminine, la fibronectine ou des intégrines. La prolifération est alors sous la dépendance de facteurs d'angiogenèse (TGFb angiogenin, BFGF...) et de facteurs de croissance dont certains sont autocrines. Elle nécessite l'échappement aux systèmes de surveillance et de défense de l'hôte.

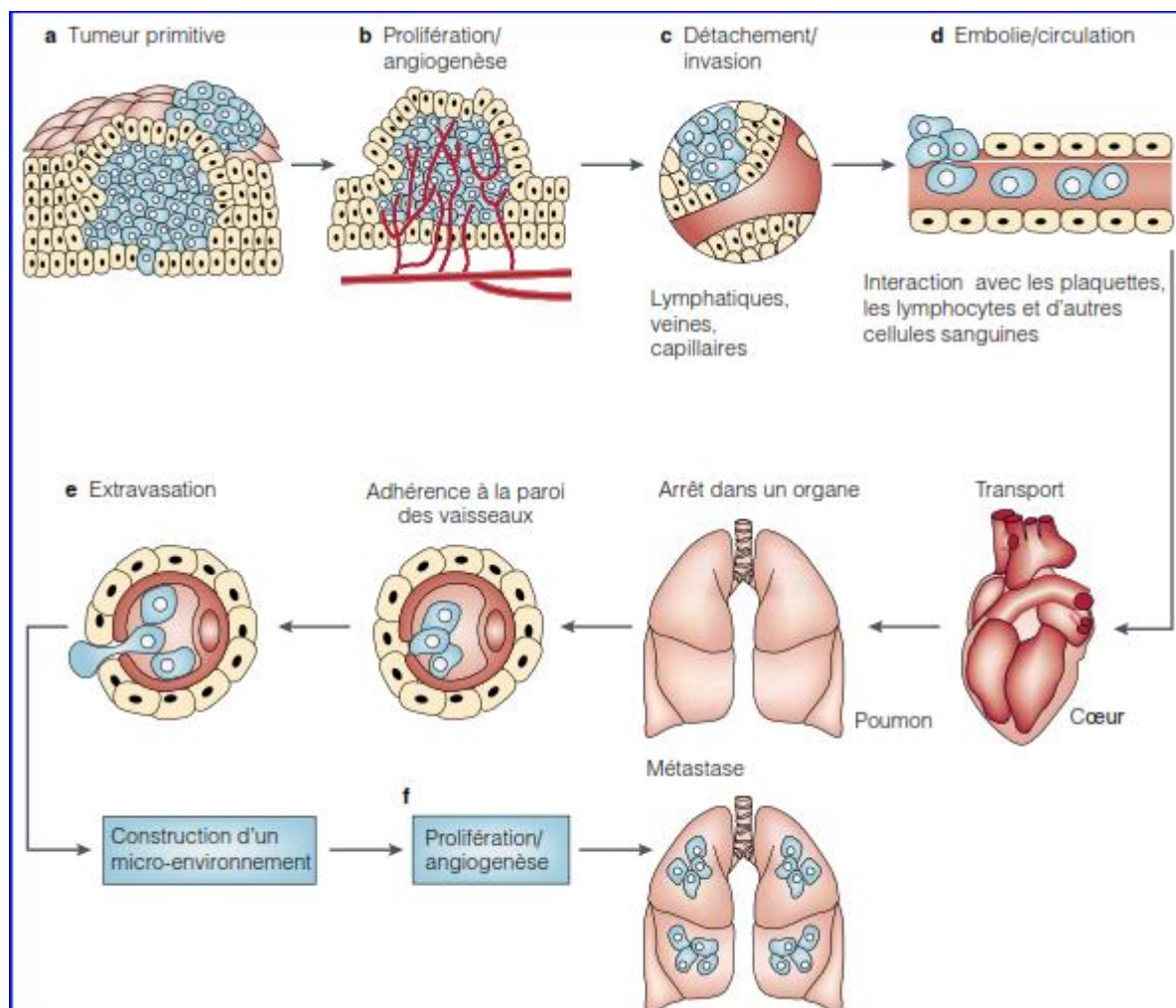


Figure 16 : Schéma illustrant les différentes étapes de formation de métastases à distance (exemple : les poumons dans le schéma) [20].

IV. DIAGNOSTIC DES MHCCR :

A. DIAGNOSTIC POSITIF DES MHCCR:

1. Circonstances de découverte : [21]

Les MH sont soit inaugurales, découvertes avant de poser le diagnostic de la tumeur primitive, soit recherchées systématiquement chez tous les patients atteints de CCR :

- Au cours du bilan d'extension initial du cancer du côlon ou du rectum effectué avant leur exérèse, ou durant l'exploration chirurgicale manuelle et ou échographique du foie lors de la résection de la tumeur primitive. Ces métastases sont dites synchrones.
- Au cours du bilan de surveillance après résection de la tumeur primitive, dans un délai allant de quelques mois à plusieurs années. Elles sont dites métachrones.

2. Manifestations cliniques : [21]

Les manifestations cliniques des MH sont rarement révélatrices, elles s'observent surtout dans les formes avancées. Le signe fonctionnel le plus souvent retrouvé est la douleur de l'hypochondre droit, très évocatrice si le malade est connu porteur d'un CCR.

Parfois, la compression des structures adjacentes (voie biliaire principale, branche portale, veines sus-hépatiques, veines cave inférieure) par les métastases ou des adénopathies pédiculaires peut déterminer un ictère choléstatique, une hypertension portale ou un syndrome de Budd-chiari.

3. Examen physique : [21]

L'examen clinique recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme, sensible, avec un thrill à la palpation et un souffle à l'auscultation et surtout des anomalies en rapport avec le cancer primitif : ascite, nodules ombilicaux ou

dans le cul de sac de Douglas traduisant une carcinose péritonéale, ganglion de Troisier. Il faudra également apprécier le retentissement sur l'état général qui conditionnera largement les indications thérapeutiques.

4. Bilan biologique :

a. Bilan hépatique : [21]

Les dosages les plus couramment utilisés sont ceux des phosphatases alcalines (PAL), des transaminases (ASAT, ALAT), de la bilirubine, du gamma glutamyl-transférase (GGT) et de la lactico-déshydrogénase (LDH). Les anomalies biologiques sont peu spécifiques et peu sensibles. Elles traduisent une cytolyse et ou une cholestase sans aucune corrélation avec le volume ou le nombre de métastases hépatiques.

b. Marqueurs tumoraux :

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), initialement décrit par Gold et Freeman en 1965, est exprimé normalement par le fœtus durant les 6 premiers mois de la gestation. C'est une glycoprotéine jouant un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaire, sa demi-vie est de 2,8 jours et son élimination est hépatique [22]. L'ACE est sécrété chez l'individu normal où on le retrouve en faible concentration, il est synthétisé essentiellement par le tube digestif et peut être retrouvé au pôle apical des cellules épithéliales, alors que dans le cancer colorectal, il est surexprimé et on peut le retrouver distribué sur toute la surface de la cellule [23].

Dans le cadre d'un bilan initial de la tumeur colorectale, la sensibilité de l'ACE croît avec les stades de la classification de Duke. Une élévation supérieure à 5ng/ml est associée trois fois sur quatre à la présence de métastases viscérales. C'est le paramètre biologique le plus sensible pour la détection de métastases hépatiques

sachant qu'il est plus sensible pour détecter des métastases hépatiques et rétro-péritonéales que ganglionnaires et pulmonaires [24].

L'élévation de l'ACE n'est pas toujours spécifique et peut se voir en cas de tumeur de l'ovaire, du sein, de la vessie, du poumon et dans d'autres cancers digestifs (pancréas, estomac) ou autres affections (rectocolite hémorragique, cirrhose) [25, 26]. Une élévation de l'ACE ne peut donc avoir aucune valeur diagnostique. Toutefois, dans la surveillance d'un cancer colorectal opéré, une ascension du taux d'ACE au-delà de 20ng/ml traduit une récurrence dans près de 85% des cas, mais ne permet pas de différencier les récurrences locales des autres récurrences [27].

Le CA19-9, pour Carbohydre Antigen 19-9, décrit pour la première fois en 1979, est un ligand des E-selectine qui joue un rôle important dans l'adhésion des cellules cancéreuses à l'endothélium.

Comme l'ACE, le CA19-9 n'est pas spécifique des CCR. Il peut être augmenté au cours des cancers de la vésicule biliaire ou des cholangiocarcinomes (même en dehors d'une cholestase). Le CA 19-9 est augmenté dans 10 à 70% des hépatocarcinomes [28]. Les adénocarcinomes extradiigestifs peuvent aussi augmenter le CA 19-9. En présence de métastase d'un adénocarcinome, l'augmentation même importante du CA 19-9 ne peut suffire à affirmer la localisation d'une tumeur.

5. Bilan morphologique :

a. Echographie trans-pariétale (ETP):

L'ETP est l'examen de première intention, souvent à l'origine de la découverte des MH. Sa spécificité pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95% [29]. Sa sensibilité dépend de la taille des MH, elle est de 94% pour les lésions supérieures à 2 cm et de 56% pour les lésions de taille inférieure [30].

Les MH ont le plus souvent un aspect de lésions arrondies ou polylobées, à contours flous, échogènes, avasculaires avec un halo périphérique hypoéchogène. Le centre peut être liquidien en cas de nécrose ou de sécrétion mucoïde réalisant le classique aspect en « cocarde » (Figure 17). Beaucoup plus rarement, les lésions sont anéchogène voire hyperéchogène. [31].

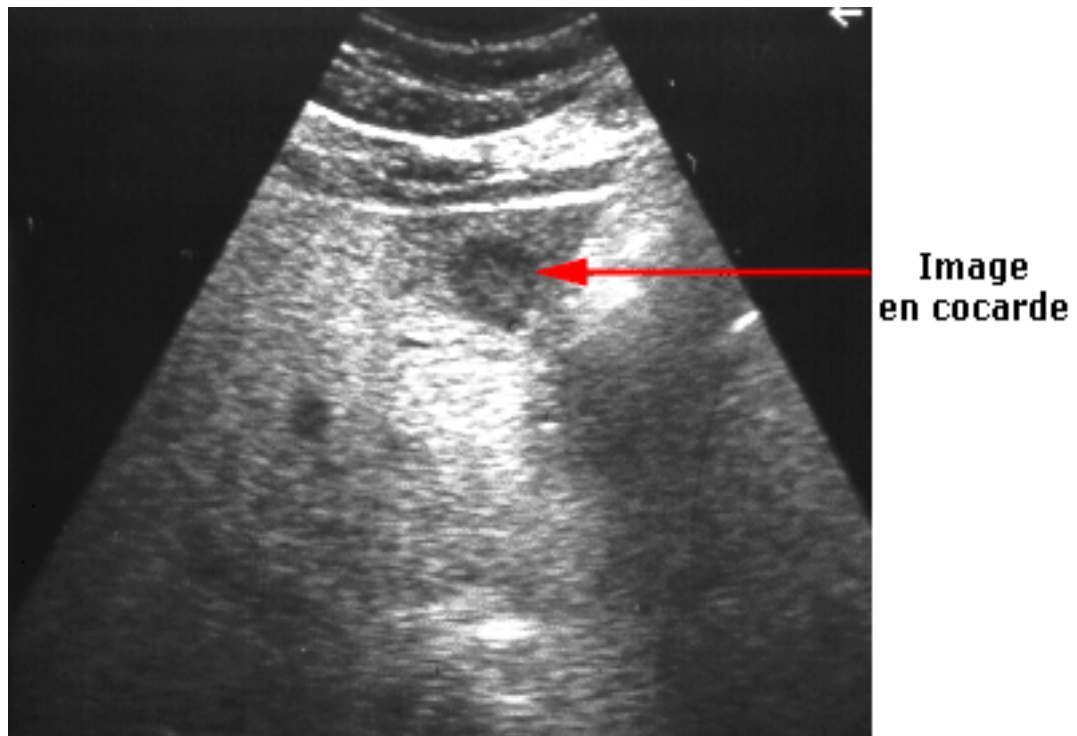


Figure 17: Image échographique en cocarde d'une métastase hépatique d'un cancer colique [32].

Cet examen permet en outre, de préciser les rapports des métastases avec les structures vasculaires et biliaires et de donner des renseignements précieux pour choisir le type de résection chirurgicale. La simplicité, l'innocuité, le faible coût, l'accessibilité et la reproductibilité font de l'ETP l'examen de première intention dans le dépistage ou le bilan de lésions secondaires hépatiques. Cependant, cet examen peut être gêné par l'obésité, la stéatose, les gaz digestifs ou un foie haut situé et surtout son interprétation dépend de l'opérateur [33].

L'utilisation du produit de contraste permet encore d'augmenter le rendement de l'échographie. Dans l'étude de Von Herbay et al [34], l'utilisation de l'échographie de contraste a amélioré la sensibilité et la spécificité de l'échographie conventionnelle dans la différenciation des lésions hépatiques malignes et bénignes de 78% à 100% et de 23% à 92%, respectivement (Figure 18). Dans le même but, Bernatik et al [35], ont étudié le rendement diagnostique de l'échographie de contraste versus le scanner hélicoïdal dans la détection des métastases du foie. L'échographie de contraste montrait 97% de lésions observées en scanner hélicoïdal.

Toutefois, en raison des limitations dans la visualisation de la distribution segmentaire de métastases, elle est limitée dans l'évaluation préopératoire de la résecabilité des métastases hépatiques du cancer colorectal [36].

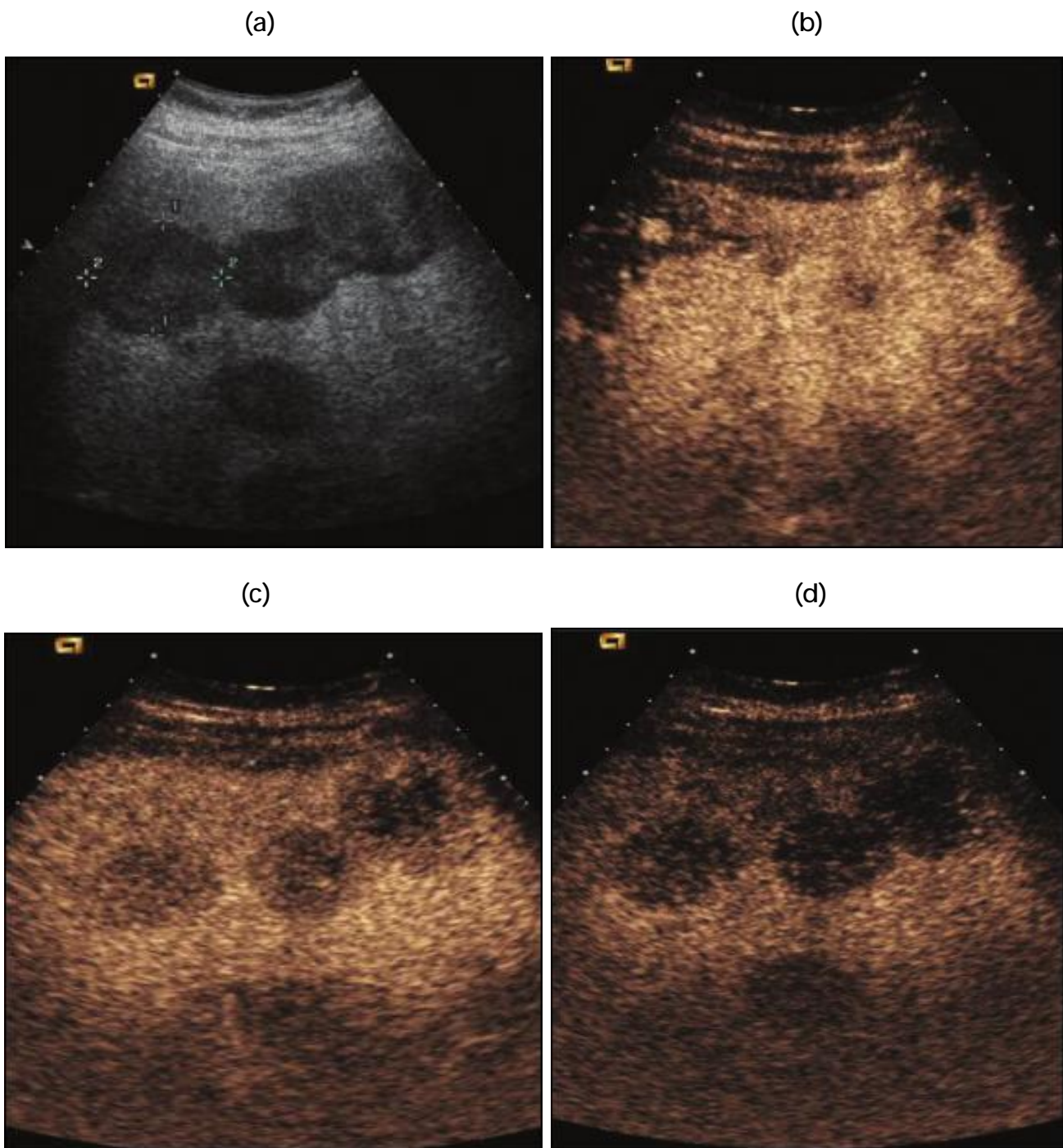


Figure 18 : MH d'un cancer colique en échographie de contraste : Image hypoéchogène avant injection (a), rehaussement artériel franc à centre nécrotique après injection (b) et vidange complète du produit de contraste en phase portale (c) et tardive (d). [37]

L'échodoppler est utile pour préciser les rapports des lésions détectées avec les vaisseaux intra-hépatiques et la veine cave en préopératoire.

b. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :

La TDM, avec injection de produit de contraste iodé, est actuellement la modalité d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients suspects de MH. La technologie hélicoïdale en a amélioré les performances, en plus la réalisation d'acquisition multiphasique a permis une meilleure caractérisation des lésions [38].

Habituellement, la majorité des lésions de plus de 1cm sont détectées par cette technique d'imagerie. Cependant, les petites lésions infracentimétriques sont difficiles à caractériser nécessitant le recours à d'autres techniques [39].

Plusieurs études ont évalué la valeur de l'utilisation de fines tranches dans l'amélioration de la détection des petites métastases. Dans l'étude de Weg et al [40], les tranches de 2,5 mm d'épaisseur ont été significativement supérieures aux tranches de 5 mm, 7,5 mm et 10 mm d'épaisseur. Dans l'étude de Kopka et al [41], une épaisseur de coupes de 3,75 mm s'est avérée supérieure à celle de 5 mm en terme de caractérisation des lésions et supérieure à celle de 7,5 mm en terme de détection et de caractérisation. Lorsque l'épaisseur de coupe est réduite à 1mm, aucune amélioration dans la détection des lésions n'est vue. Donc une épaisseur de tranche de 2 à 4 mm est recommandée pour le visionnement axial.

Afin de mieux caractériser les lésions détectées, des acquisitions sont réalisées aux différents temps vasculaires (temps artériel, temps portal, temps tardif). Même si, la phase artérielle a une grande importance dans le diagnostic de métastases hypervasculaires et dans la différenciation entre ces lésions et les hémangiomes hépatiques [42], la phase Portale-veineuse est plus fiable dans la

détection des métastases hépatiques du cancer colorectal, avec une sensibilité déclarée de 85,1% pour le scanner hélicoïdal [43] (Figure 19).

Le porto scanner : Alors que 75% de la vascularisation du parenchyme hépatique normal est d'origine portale, les métastases hépatiques reçoivent une vascularisation essentiellement artérielle. Le porto scanner consiste à réaliser une artériographie et à positionner un cathéter dans l'artère mésentérique supérieure en aval d'une éventuelle artère hépatique droite. Un scanner est alors réalisé au temps portal soit 20 secondes après le début de l'injection. Les métastases apparaissent comme des nodules fortement hypodenses. L'examen permet de plus une localisation précise dans les différents segments car la vascularisation intra-hépatique est bien visualisée [21].

La sensibilité globale de cette technique est de 78 à 94%, elle est proche de 100% pour les lésions supérieures à 1cm et 61% pour les lésions infracentimétriques [21]. L'examen a cependant une spécificité limitée, des faux positifs étant dus à des anomalies de perfusion hépatique et à d'autres anomalies focales intra-hépatiques (kystes biliaires, tumeurs bénignes, angiomes..) et doit donc être couplé à une échographie.



Figure 19: Coupe scannographique axiale passant par le foie mettant en évidence une MH du segment VII [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

c. IRM hépatique (Figure 20):

L'IRM hépatique avec injection de produit de contraste est l'examen préopératoire le plus sensible pour la détection et la caractérisation des lésions hépatiques secondaires [44].

Il s'agit d'une technique non irradiante, les PC utilisés sont peu néphrotoxiques et moins allergisants que les PC iodés. Récemment, les acquisitions tridimensionnelles ont permis de réaliser une véritable cartographie volumique du foie et des vaisseaux [45].

Mann et al [46], ont comparé l'apport de l'IRM et le scanner hélicoïdal dans l'évaluation préopératoire de la résécabilité des métastases hépatiques. L'IRM était plus sensible que le scanner hélicoïdal dans l'évaluation préopératoire de la résécabilité des lésions hépatiques.

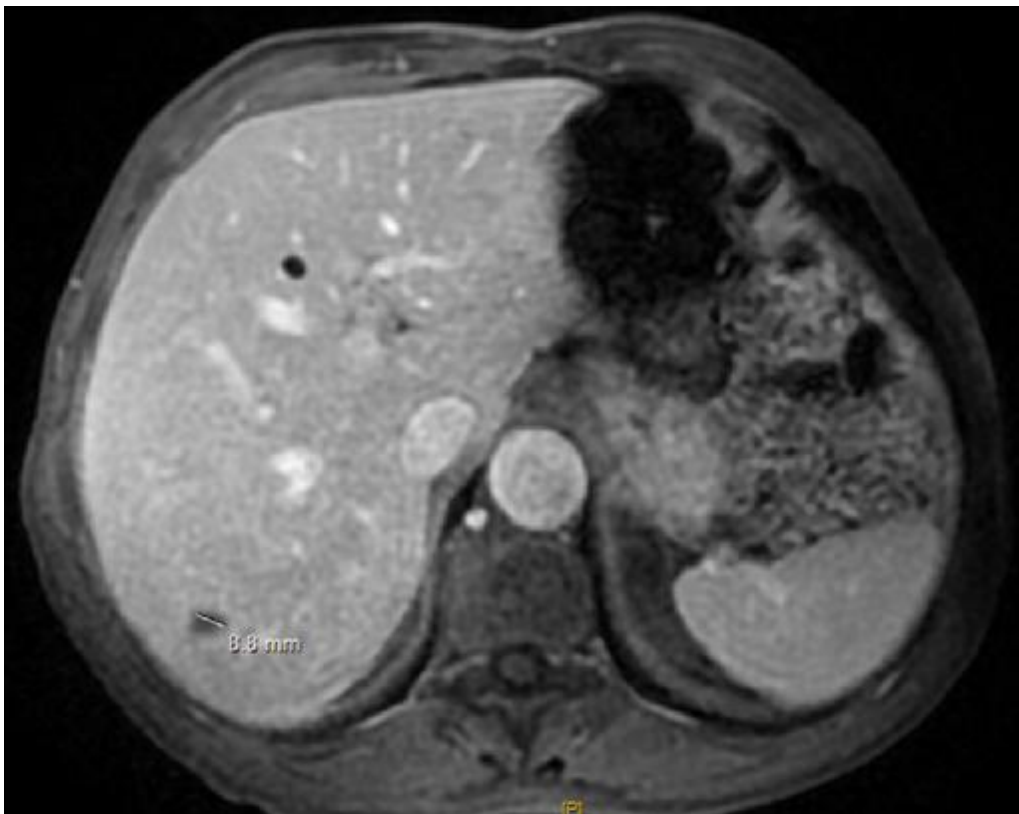


Figure 20 : IRM hépatique mettant en évidence une MH du segment VII. [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

d. Tomographie par émission de positrons (TEP) :

La TEP utilise des traceurs radioactifs émetteurs de photons (67 gallium, 201 thallium, MTC MIBI), le plus utilisé récemment est le Fluoro-2-désoxyglucose (FDG) [47].

Kinkel et al [48] ont effectué une méta-analyse incluant les articles publiés entre 1985 et 2000 et a conclu que, à une spécificité équivalente, le PET-scann est plus sensible que l'échographie, la TDM et l'IRM pour la détection des métastases hépatiques des cancers gastro-œsophagien et colorectal. Par la suite Bipat et al [49], ont effectué une méta-analyse incluant les articles publiés entre 1990 et 2003 et ils ont conclu que le PET-scann est l'outil diagnostique le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques de cancer colorectal.

Cependant, même si la TEP semble être un examen performant dans l'imagerie diagnostique des MHCCR, il n'est pas utilisé de manière systématique, du fait de son coût et de sa disponibilité limitée.

e. Echographie peropératoire (EPO) :

Elle fournit au chirurgien des informations supplémentaires sur la structure interne du foie, méconnues par les autres explorations morphologiques, permettant ainsi d'identifier parfaitement les rapports vasculaires et biliaires des métastases.

Plusieurs études ont montré que la sensibilité (95-99%) et la spécificité (95-100%) d'EPO étaient significativement supérieures à celle de l'échographie et de la TDM préopératoire [50].

Pourtant, l'utilisation systématique de l'EPO lors d'une résection colorectale n'a jamais été recommandée, même si de nombreuses études ont clairement montré son intérêt et bien qu'elle soit en revanche recommandée en cas de chirurgie des métastases [51].

6. Autres :

Ø Biopsie hépatique percutanée :

La confirmation histologique n'est indiquée que si la métastase est découverte avant la tumeur primitive ou lorsque le contexte et/ou l'imagerie, en particulier l'IRM avec injection de gadolinium, ne suffisent pas à la caractérisation d'une lésion hépatique. La réalisation de biopsie hépatique dans un contexte néoplasique nécessite cependant des précautions particulières : utiliser des aiguilles coaxiales, éviter les ponctions répétées et la biopsie des tumeurs sous capsulaires sans interposition de parenchyme sain [52]. Même si le risque de dissémination tumorale sur le trajet de ponction est minime (<1%), il mérite d'être signalé.

Ø Radio-immunodétection par les anticorps monoclonaux :

Son principe est de diriger un isotope gamma-émetteur sur les cellules tumorales au moyen d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène tumoral. Les résultats pour les MH sont décevants car bien que la spécificité soit souvent supérieure à 90%, la sensibilité est faible de l'ordre de 50 à 70% [21].

Ø Artériographie :

Elle peut être suivie d'une embolisation tumorale. C'est son principal intérêt. En effet, d'un point de vue diagnostique, les autres examens morphologiques ont un meilleur rapport coût efficacité, sont moins invasifs et donnent des informations plus complètes.

B. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Se pose devant les tumeurs bénignes et malignes du foie.

1. Kystes biliaires :

Ils sont les malformations hépatiques les plus fréquentes. Il s'agit de cavités tapissées d'un épithélium biliaire et remplies de liquide. Ils sont facilement reconnus par leur aspect échographique : image sphérique ou ovalaire, bords nets, anéchogène avec un renforcement postérieur. Les kystes biliaires sont asymptomatiques dans la majorité des cas et ne posent pas de problème que s'ils sont volumineux et multiples. Ils ne dégénèrent jamais et ne justifient aucune thérapeutique et aucune surveillance.

2. Angiomes ou hémangiomes hépatiques :

Ils sont également fréquents et apparaissent hyperéchogènes à l'échographie. Ils posent alors un problème de diagnostic différentiel avec les MH hyperéchogènes d'où la nécessité de compléter le bilan par une TDM avec injection de PC voire même une IRM.

3. Abcès hépatique :

Dont l'aspect échographique (centre anéchogène) associé à la fièvre peut prêter confusion avec une nécrose de la MH.

4. Kyste hydatique du foie :

Dans sa forme pseudo-tumorale ou calcifiée.

5. Autres:

Tumeurs malignes : carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, métastases neuroendocrines.

Tumeurs bénignes : hyperplasie nodulaire focale, adénome, cystadénome, polykystose hépatique.

V. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES MHCCR :

La première hépatectomie droite a été réalisée par Lortat Jacob en 1952 pour une métastase hépatique. Depuis, les métastases hépatiques d'origine colorectale sont devenue l'indication la plus fréquente de résection hépatique partielle [53]. La prise en charge chirurgicale a bénéficié non seulement des progrès de la chirurgie hépatobiliaire et de l'anesthésie-réanimation, mais également de la radiologie, de l'oncologie et du développement de diverses innovations technologiques (procédés de destruction locale). Elle s'intègre aujourd'hui dans une prise en charge multidisciplinaire, discutée au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

1. Classification des hépatectomies : [14]

Les hépatectomies se divisent en trois grands groupes :

- Les hépatectomies typiques (anatomiques) définies par une exérèse limitée par un plan de scissure anatomique : on parle donc

d'hépatectomie droite ou gauche, de sectoriectomie, de segmentectomie.

- Les hépatectomies atypiques (non anatomiques) consistant en une exérèse ne correspondant pas à une partie anatomique du foie et par conséquent le plan de section ne passe pas par une scissure anatomique.
- Les métastasectomies ou les tumorectomies : qui correspondent à la résection seulement de la métastases.

L'expression d'hépatectomie réglée correspond aux hépatectomies avec contrôle vasculaire premier. Elle est opposée aux hépatectomies par voie parenchymateuse sans contrôle vasculaire. Les hépatectomies typiques peuvent donc être « réglées » ou non et vice versa. Il semble plus facile de parler d'hépatectomie anatomique (ou non) avec (ou sans) contrôle vasculaire premier, en précisant le niveau de ce contrôle vasculaire : portal isolé ou portal et sus-hépatique ou portal, sus-hépatique et cave inférieur [14].

2. Dénomination anatomique des hépatectomies : [54]

Les hépatectomies anatomiques sont nommées en fonction des segments hépatiques contigus qu'elles enlèvent.

On appelle hépatectomie « majeure » l'hépatectomie droite (quatre segments) et l'hépatectomie gauche (trois segments). Les trisegmentectomies, en particulier les plus courantes 6, 5 et 4 et la trisegmentectomie centrale 8, 5 et 4 ou 5, 4 et 1, sont assimilées aux hépatectomies majeures.

Les hépatectomies qui enlèvent plus de segments qu'une hépatectomie majeure sont appelées « élargies ». Il s'agit de l'hépatectomie droite élargie au segment 4 ou au segment 1 (qui enlève cinq segments) ainsi que de l'hépatectomie

gauche élargie au segment 1 (quatre segments). Elles sont dites « superélargies » s'il s'agit d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8, 5 et 1 (six segments) ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8 et 5 (cinq segments).

Les autres hépatectomies anatomiques sont des hépatectomies limitées dont la dénomination se fait en fonction des segments enlevés :

- ∅ Les segmentectomies : exérèse d'un seul segment (nommée d'après le segment enlevé).
- ∅ Les bisegmentectomies : exérèse de 2 segments.
- ∅ Les trisegmentectomies : exérèse de 3 segments.
- ∅ L'hépatectomie gauche : exérèse des segments 2, 3 et 4.
- ∅ L'hépatectomie droite : exérèse des segments 5, 6, 7, 8.
- ∅ La lobectomie gauche : exérèse des segments 2 et 3.
- ∅ La lobectomie droite : exérèse des segments 4, 5, 6, 7 et 8.

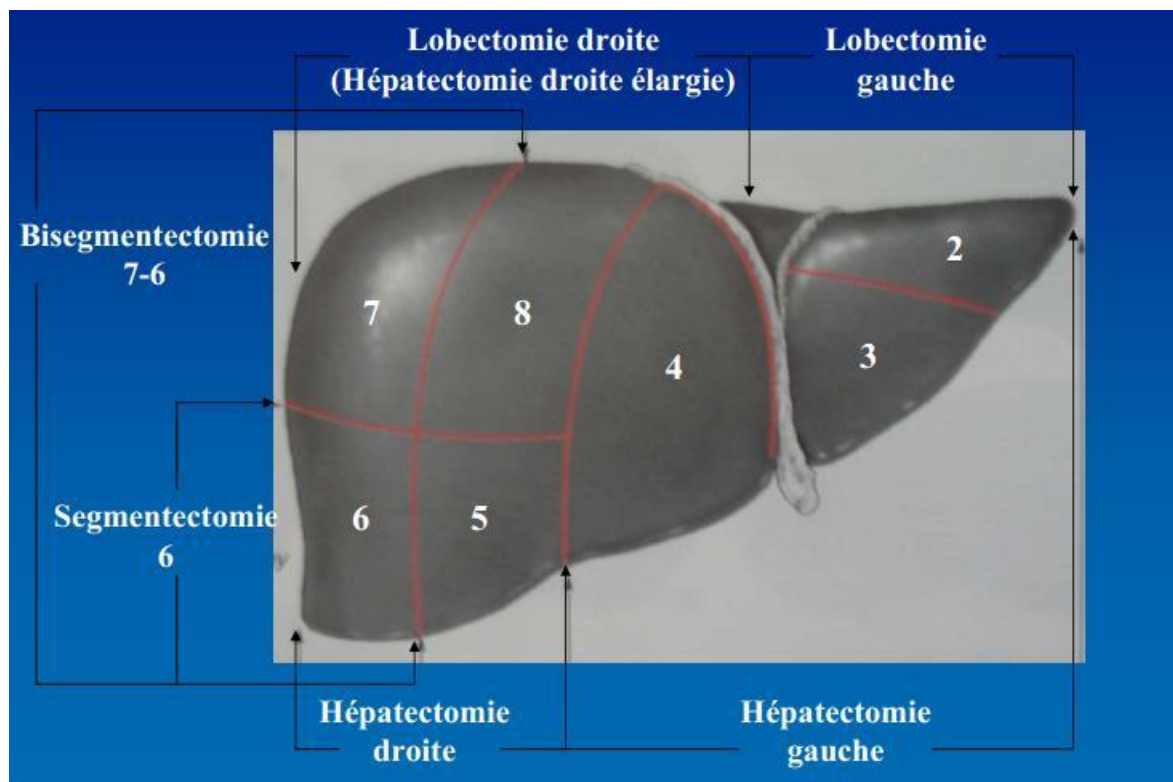


Figure 21: Schéma récapitulatif des différentes hépatectomies typiques [14].

3. Techniques chirurgicales :

a. Voies d'abord : [55].

- ✓ Une incision bi-sous-costale large est préférentiellement utilisée (Figure 22) : Elle est réalisée à environ 5 cm en dessous du rebord costal. Un trait de refend médian peut être ajouté pour offrir un meilleur accès aux segments supérieurs du foie (segments IV postérieur, VII, VIII). En cas de résection simultanée de la tumeur colique gauche ou rectale et des métastases hépatiques synchrones, une laparotomie médiane sur laquelle est branchée une incision sous-costale droite peut être utilisée. L'exposition est assurée par un écarteur muni de quatre valves rétractant le rebord costal. Le lambeau aponévrotique inférieur est rétracté vers le bas par deux fils de Nylon.

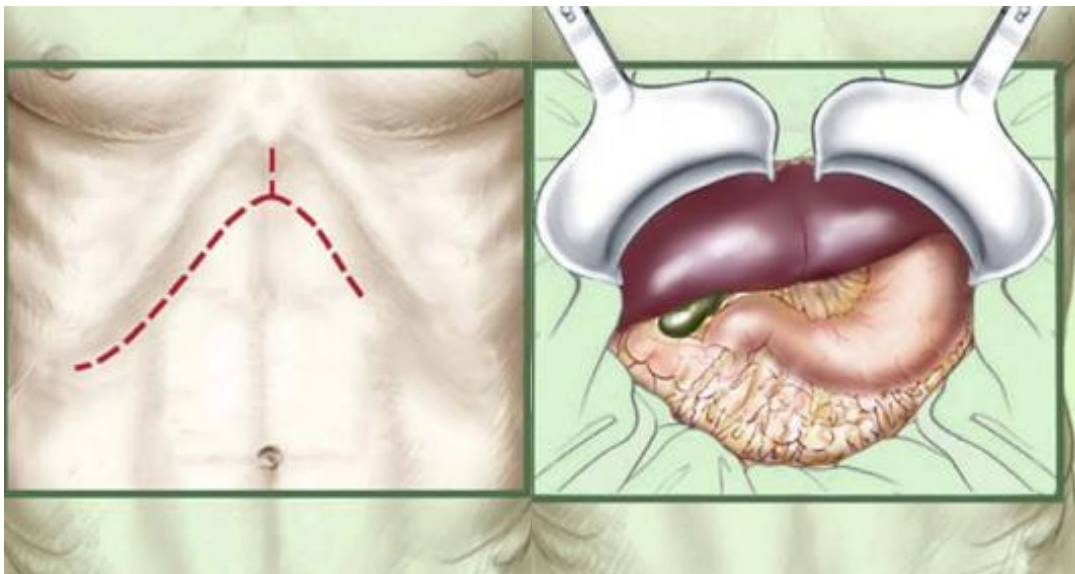


Figure 22: Incision bisous-costale et trait de refend médian [55].

- ✓ Incision médiane (Figure 23): Une incision médiane peut être utilisée pour réaliser une hépatectomie, même portant sur le foie droit. Cette incision a comme avantage d'être plus simple à réaliser et à fermer et est donc susceptible de diminuer la durée opératoire. Les incisions médianes sont

cependant réputées comme étant plus douloureuses, ayant un retentissement pulmonaire plus important.

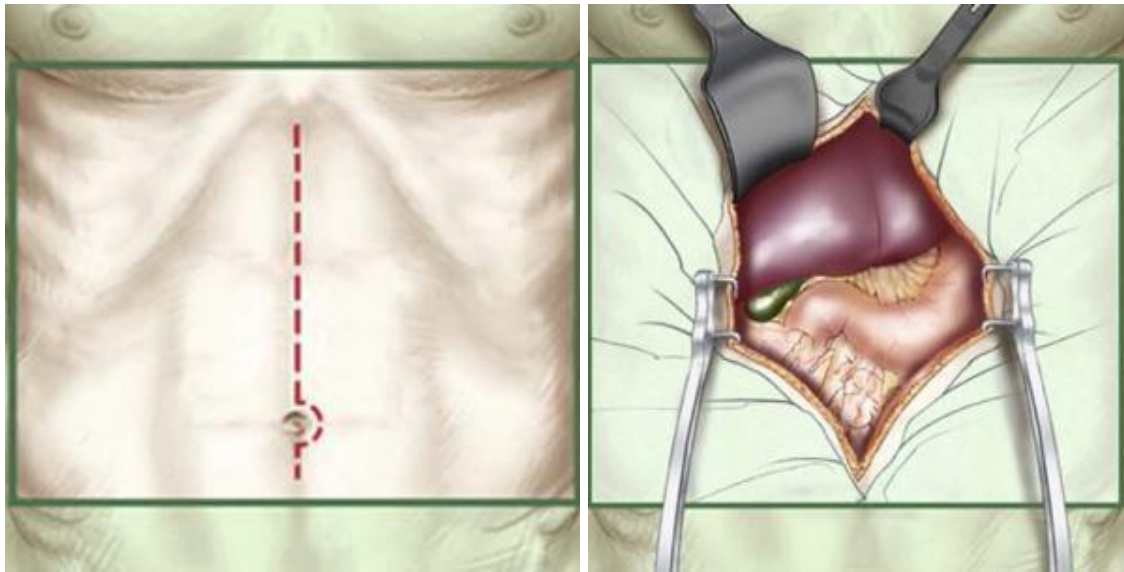


Figure 23 : incision médiane [55].

- ▼ L'incision de Makuuchi ou incision en J (Figure 24): est une incision médiane débutant sous la xiphoïde, s'étendant jusqu'à 5 cm au-dessus de l'ombilic, avant d'obliquer en « J » vers le neuvième espace intercostal, jusqu'à la ligne axillaire postérieure. L'exposition est ensuite obtenue en rabattant vers le haut le lambeau musculocutané, qui est maintenu par des valves attachées à chacun des piquets.

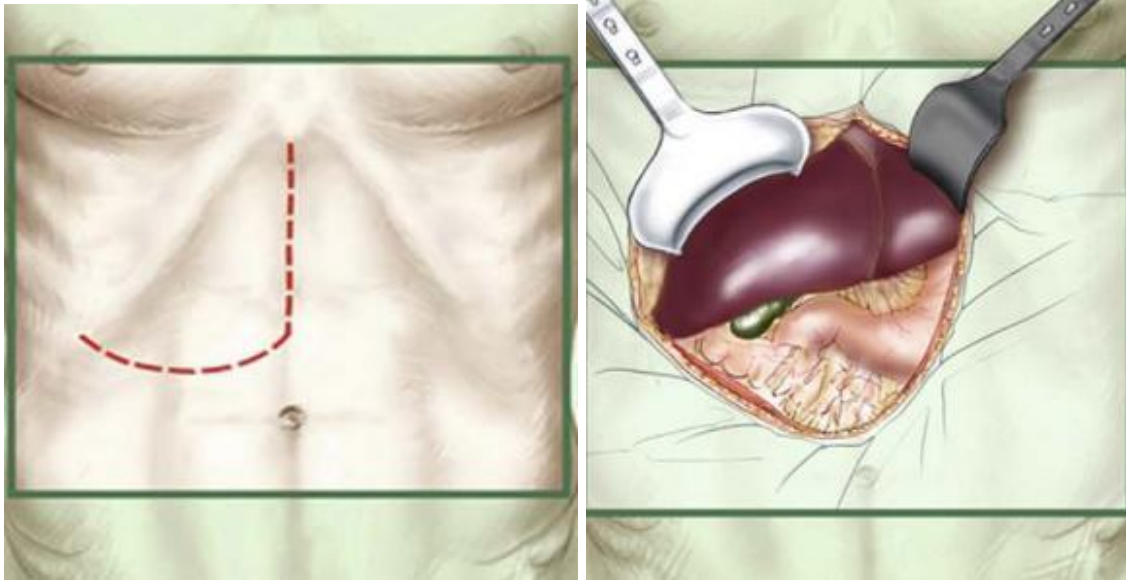


Figure 24 : incision de Makuuchi en J [55].

- ▼ Makuuchi modifié » en L (Figure 25) : Récemment, Vauthey a proposé une incision de type Makuuchi modifiée. L'incision médiane est poursuivie jusqu'à l'ombilic, puis oblique perpendiculairement dans le flanc droit, en « L ». Les avantages théoriques de cette incision seraient que la branche horizontale serait parallèle à la distribution métamérique des dermatomes, permettant ainsi de préserver la vascularisation et l'innervation de la paroi.

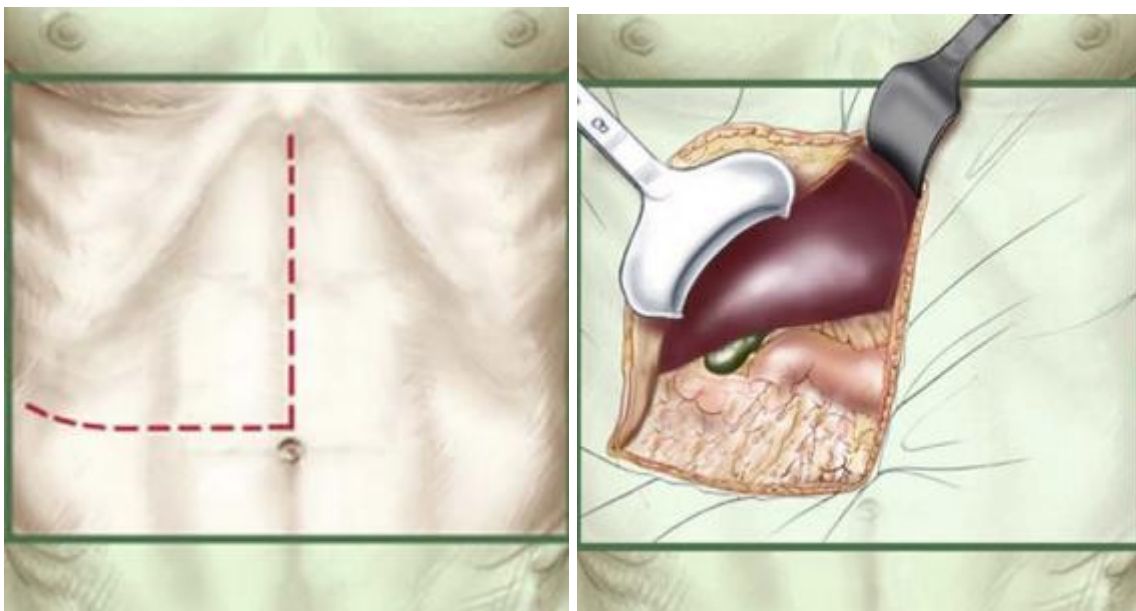


Figure 25 : incision de« Makuuchi modifié» en L [55].

▼ La cœlioscopie : le développement des résections hépatiques par voie cœlioscopique reste limité et seuls certains groupes ont fait le choix d'en évaluer les possibilités et les résultats. Si les expériences initiales ont surtout concerné des lésions bénignes, des résections pour tumeurs malignes (métastases hépatiques, carcinome hépatocellulaire) sont actuellement réalisées. Les premières expériences rapportées montrent la faisabilité et la sécurité des exérèses cœlioscopique réalisées chez des patients sélectionnés sur la taille et la topographie favorables de leurs lésions (segments antérieurs et latéraux, taille < 5cm, à distance du hile et de la veine cave). Il s'agit le plus souvent des résections limitées (<3 segments) mais des hépatectomies majeures sont également réalisables. La lobectomie gauche est plus reproductible des résections hépatiques cœlioscopiques. Les avantages sont ceux de toute intervention cœlioscopique (préservation pariétale et retour plus précoce aux activités antérieures) [56].

b. L'exploration per opératoire: [57, 59]

A l'étage sous-mésocolique, des adénopathies du pédicule hépatique, de la région duodéno pancréatique et du tronc cœliaque sont recherchées. Une manœuvre de Kocher est réalisée afin d'explorer correctement la région interaorticocave et le pédicule mésentérique supérieur. Les coupes diaphragmatiques sont explorées minutieusement. Au niveau du parenchyme hépatique, une première appréciation du nombre, de la situation et de la taille des métastases est effectuée par la palpation. Les lésions suspectes sont biopsiées pour examen anatomopathologique extemporané. Lorsque le parenchyme hépatique n'apparaît pas macroscopiquement sain ou lorsqu'une hépatectomie majeure est envisagée, une biopsie du foie non tumoral est réalisée pour examen extemporané afin d'apprécier la qualité du parenchyme hépatique (stéatose, fibrose, cirrhose).

c. Echographie peropératoire : [57, 59]

Elle est indispensable en chirurgie hépatique et représente le seul moyen d'optimiser l'examen du foie. Réalisée systématiquement, elle permet la découverte de lésions non palpables et de confirmer les lésions déjà palpées ou visualisées en précisant leur taille. Par ailleurs, cet examen précise les rapports des métastases avec les pédicules glissonniers et les veines sus-hépatiques permettant de déterminer les plans de section parenchymateuse qui sont marqués à la surface du foie.

d. La libération du foie [58] :

La libération du foie nécessite la connaissance et le respect des plans de dissection. Ce temps opératoire comporte plusieurs étapes :

Le ligament rond est sectionné en laissant, du côté du foie, un moignon suffisamment long pour aider à la présentation lors de l'exérèse. Le ligament falciforme est ensuite sectionné jusqu'à proximité de l'orifice diaphragmatique de la Veine cave inférieure (VCI), sans l'atteindre dans un premier temps. La section des deux feuillets divergents de la fin du ligament falciforme amène à débiter la section du feuillet supérieur des ligaments coronaires droit et gauche.

Le pédicule hépatique est immédiatement isolé s'il est libre par section de la pars flaccida du petit épiploon. En cas de chirurgie itérative, le hiatus de Winslow peut être effacé et doit être reconstitué avant tout autre geste. Ceci peut amener à libérer des adhérences qui se sont créées entre la face postérieure du pédicule hépatique, le segment 1 du foie et la face antérieure de la VCI. La pars flaccida et la pars condensata du petit épiploon sont alors sectionnées jusqu'à rejoindre le feuillet inférieur du ligament coronaire gauche.

Les ligaments coronaires et triangulaires gauches sont sectionnés (Figure 26). Il est parfois plus aisé de débiter cette section à la partie moyenne du feuillet

supérieur du ligament coronaire, surtout si le lobe gauche se prolonge loin (Figure 57). Un centimètre de ce feuillet supérieur est laissé du côté du foie permettant de le refixer en fin d'intervention au diaphragme. Le ligament coronaire est sectionné vers la ligne médiane jusqu'à proximité de la Veine hépatique gauche (VHG). À la fin de cette libération, il faut repérer la veine diaphragmatique inférieure gauche dont la terminaison est variable. Celle-ci se termine dans un tiers des cas dans la VHG et elle peut être traumatisée lors de la section de la fin du ligament triangulaire.

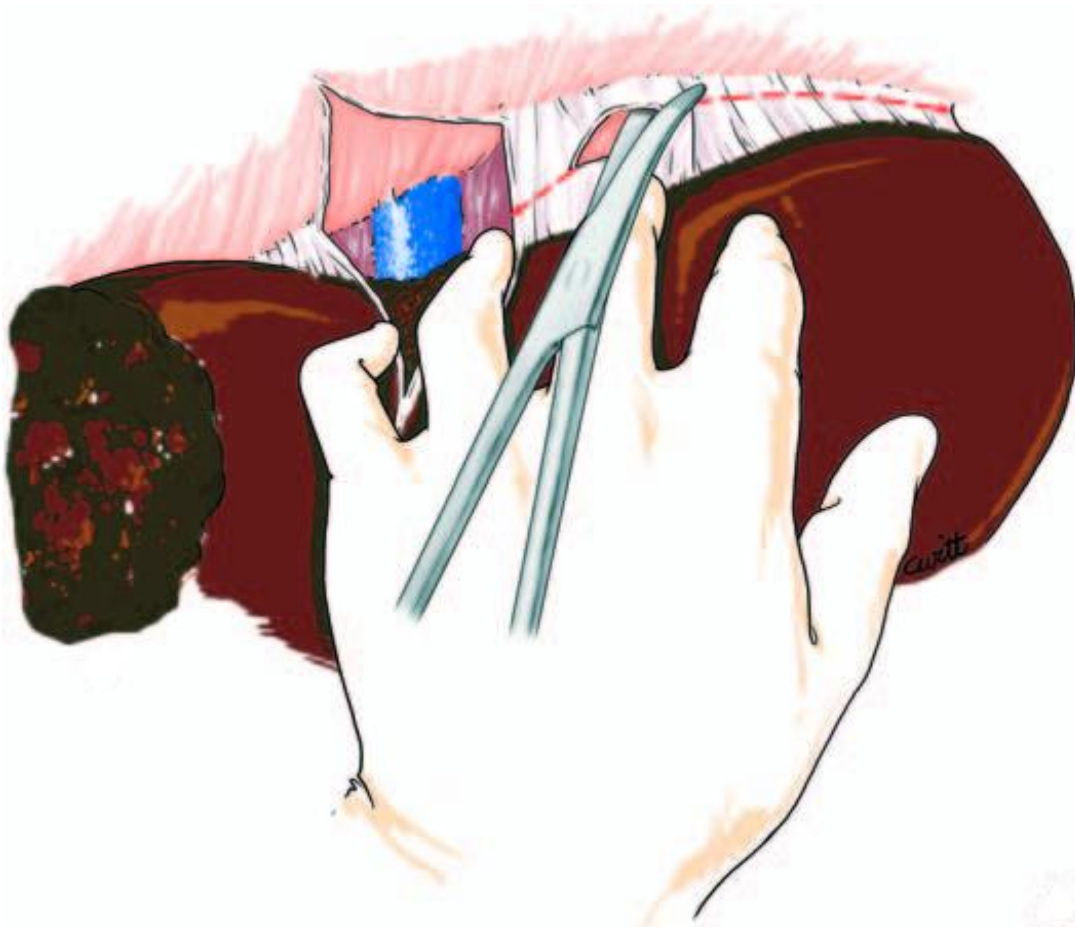


Figure 26: section des ligaments triangulaires et coronaires (feuillet supérieur) gauche [58].

Le lobe gauche ainsi libéré ne s'oppose plus à la luxation médiale du foie droit et se déplace ainsi vers l'hypocondre gauche, les ligaments triangulaire et coronaire droits sont ensuite sectionnés (Figure 27). Il faut éviter toute décapsulation qui

entraînerait une hémorragie au niveau du foie et surtout une impossibilité de découvrir dans de bonnes conditions le bord droit de la VCI masquée par la capsule de Glisson laissée en arrière. Il faut également éviter toute pénétration dans le diaphragme, source d'hémorragie. Cette libération, menée au ciseau ou au bistouri électrique, est facilitée par la rétraction hépatique réalisée par le premier aide. Le foie doit être rétracté soit vers la gauche en le faisant pénétrer dans l'hypocondre gauche sans extériorisation en dehors de la cavité abdominale, soit vers le haut pour sectionner le ligament, feuillet inférieur du ligament coronaire droit (Figure 28).

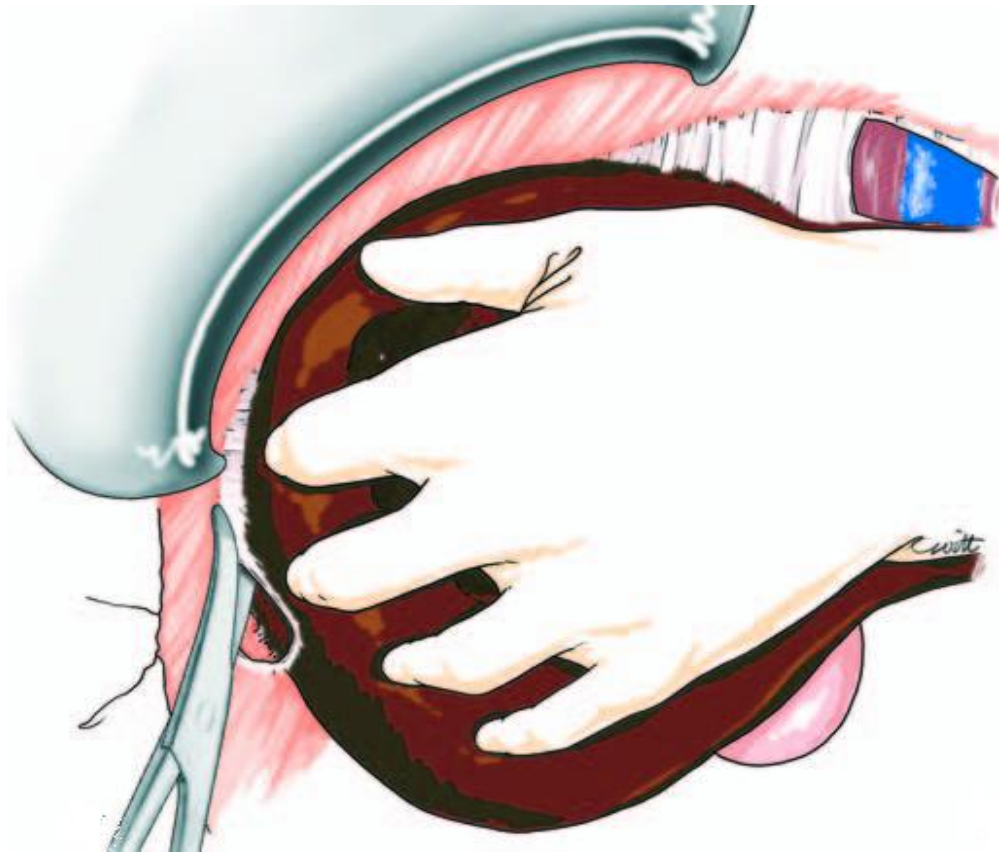


Figure 27: section des ligaments triangulaires et coronaires (feuillet supérieur) droit
[58].

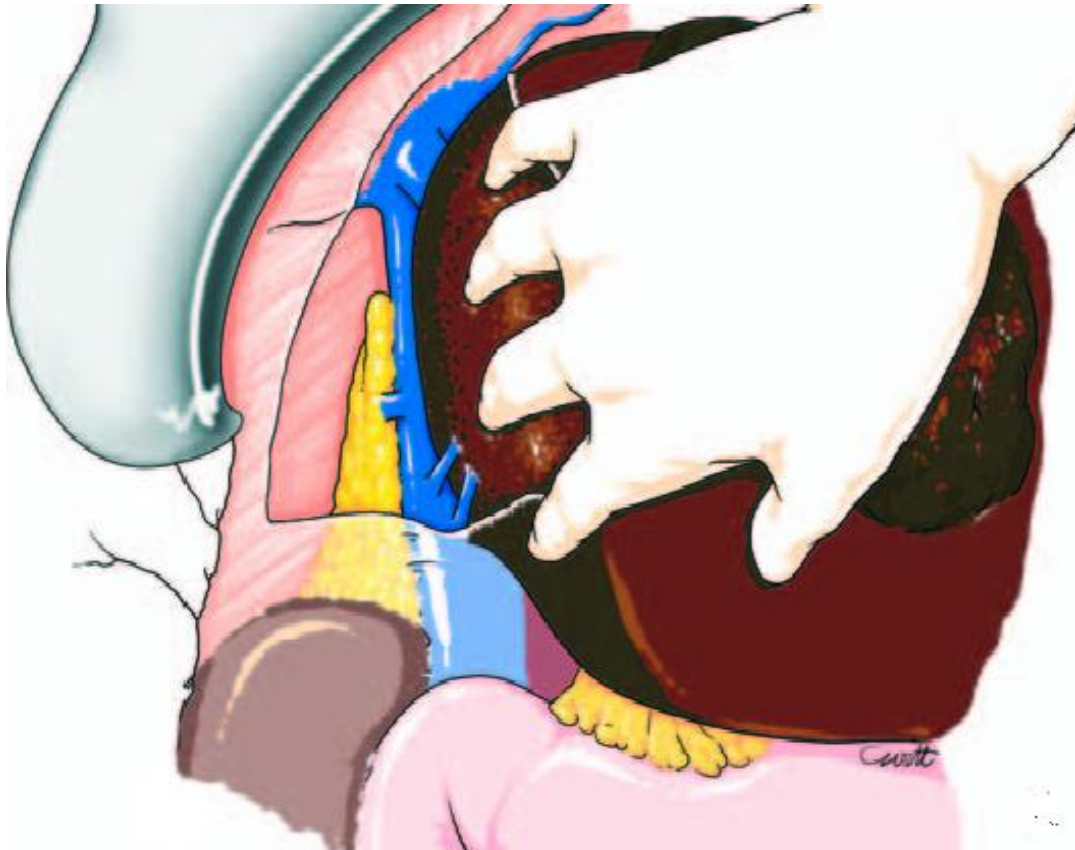


Figure 28: mise en évidence de la glande surrénale droite et au-dessus d'elle du bord droit la veine cave inférieure rétrohépatique après mobilisation du pole supérieur de la glande [58].

e. Le contrôle vasculaire [59] :

Au niveau du pédicule hépatique, une variation de la vascularisation artérielle du foie est recherchée par exploration du bord postéro-droit de la veine porte à la recherche d'une artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure et par ouverture du petit épiploon à la recherche d'une artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique gauche. En fonction de la résection envisagée, un contrôle électif artérioporte peut être préparé par mise sur lacs des branches de l'artère hépatique et de la veine porte.

La veine cave inférieure est contrôlée en sous-hépatique au-dessus des veines rénales ainsi qu'en sus-hépatique et mise sur lacs. Un contrôle électif des veines sus-hépatiques est de plus en plus souvent réalisé. En cas d'hémorragie veineuse sus-hépatique, il permet le clampage sélectif des veines sus-hépatiques, évitant

ainsi le recours à un clampage cave parfois mal toléré chez les patients âgés ou cardiaques.

f. Les types de clampage vasculaire [14] :

L'hémorragie peropératoire est un facteur pronostique essentiel de la morbidité et de la mortalité après la chirurgie hépatique. Le but de clampage est la réduction du saignement et la diminution du risque d'embolie gazeuse.

Quatre paramètres doivent être considérés d'emblée avant l'interruption de la vascularisation hépatique :

- Le caractère sélectif ou non du clampage
- La durée du clampage
- La qualité du parenchyme hépatique sur lequel va porter l'hépatectomie
- La qualité du foie laissé en place après l'hépatectomie

De façon schématique, les méthodes de contrôle vasculaires peuvent être divisées selon le lieu d'interruption de la vascularisation. On peut ainsi décrire, en traversant en quelque sorte le foie de bas en haut, les clampages pédiculaire, sélectif hilaire, sélectif supra hilaire, intra parenchymateux par ballonnet et, enfin, pédiculaire associé à un clampage cave de part et d'autre du foie au cours d'une exclusion vasculaire totale du foie (Figure 29).

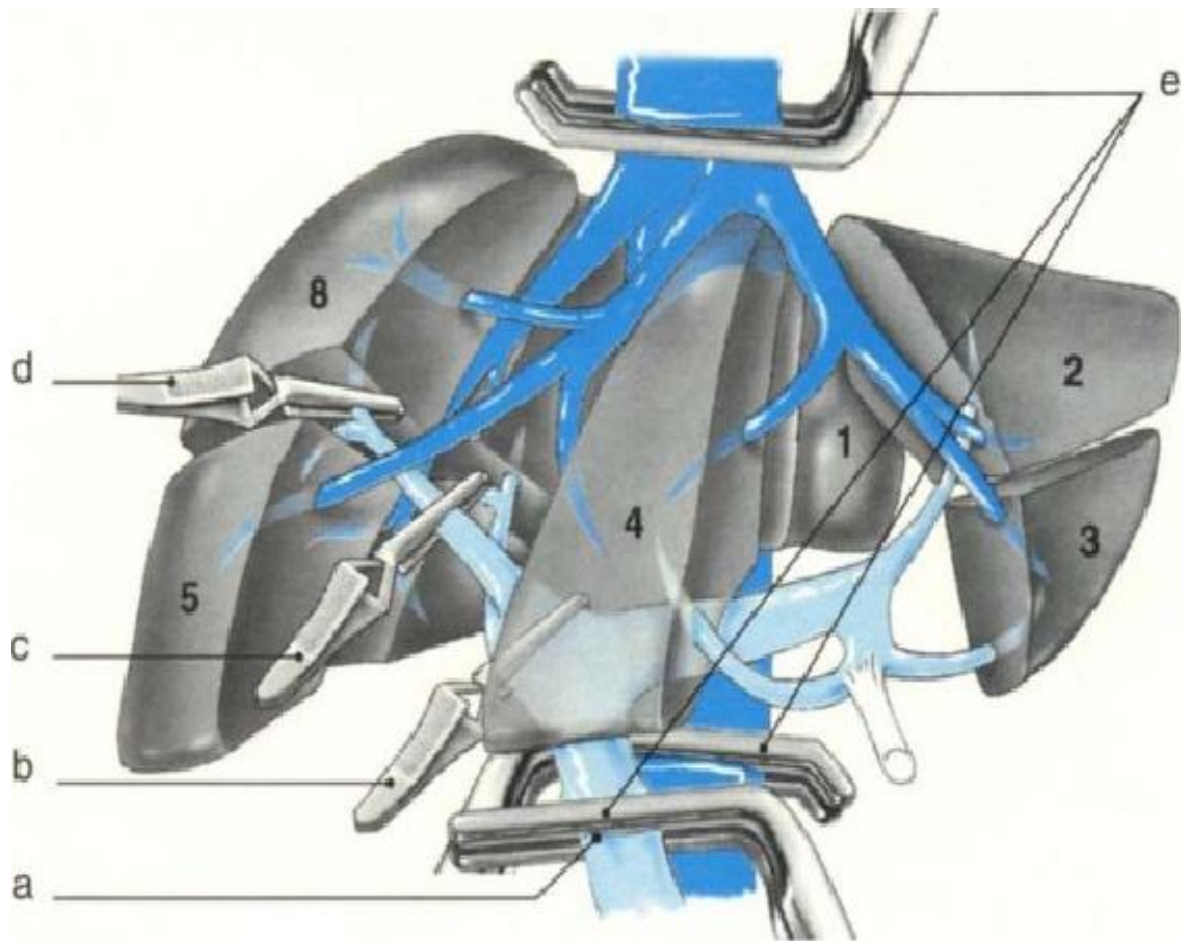


Figure 29: Différentes modalités de clampage de la circulation artérioportale et cave.
a : Clampage pédiculaire ou manœuvre de Pringle, b : clampage sélectif,
c : clampage suprahépatique, d : clampage intrahépatique, e : exclusion vasculaire
totale du foie (clampage pédiculaire cave sous-hépatique et cave sus-hépatique).

[14]

Ø Clampage « en masse » du pédicule hépatique [14]:

Il s'agit du classique manœuvre de Pringle. Beaucoup plus efficace, ce clampage dit « en masse » est réalisé par la prise en masse par un clamp aortique gainé de la totalité de la triade pédiculaire. Il nécessite l'ouverture du petit épiploon. L'absence de toute dissection à la partie basse du pédicule permet d'appliquer le clamp sur des tissus celluloadipeux qui protègent ainsi les parois vasculaires et biliaires des lésions traumatiques d'un clampage direct. Dans le même esprit, le clamp est, si possible, appliqué de gauche à droite plutôt que de droite à gauche de façon à ce que la pression maximale soit appliquée sur l'artère et non sur la voie biliaire

(figure 30). Il faut penser, lors de l'utilisation du clampage pédiculaire, à rechercher et à clamer une éventuelle artère hépatique gauche dans le petit épiploon parfois responsable d'une inefficacité apparente du clampage pédiculaire dans le contrôle de l'hémorragie. Ce type de clampage supprime tout saignement d'origine portale ou artérielle. Le risque hémorragique persiste néanmoins par les veines sus-hépatiques, en particulier au contact des troncs principaux. Le clampage hépatique est bien toléré hémodynamiquement et n'entraîne qu'une élévation des résistances vasculaires systémiques.

Le clampage du pédicule hépatique est donc très efficace pour diminuer le risque hémorragique. Toutefois, s'il est prolongé, il risque d'entraîner des lésions d'ischémie-reperfusion sévères au niveau du lobe restant.

Il semble actuellement que le clampage intermittent soit nécessaire dans les résections hépatiques, il est caractérisé par un déclampage de 5 minutes toutes les 15 à 20 minutes. Il est mieux toléré que le clampage continu. En effet, le clampage intermittent réduit les lésions d'ischémie-reperfusion du lobe restant, améliore la fonction hépatocellulaire et diminue le taux sérique postopératoire des transaminases. L'hémorragie peut être majorée au déclampage en raison de la survenue de phénomènes de coagulation intra vasculaire au niveau de la tranche d'hépatectomie.

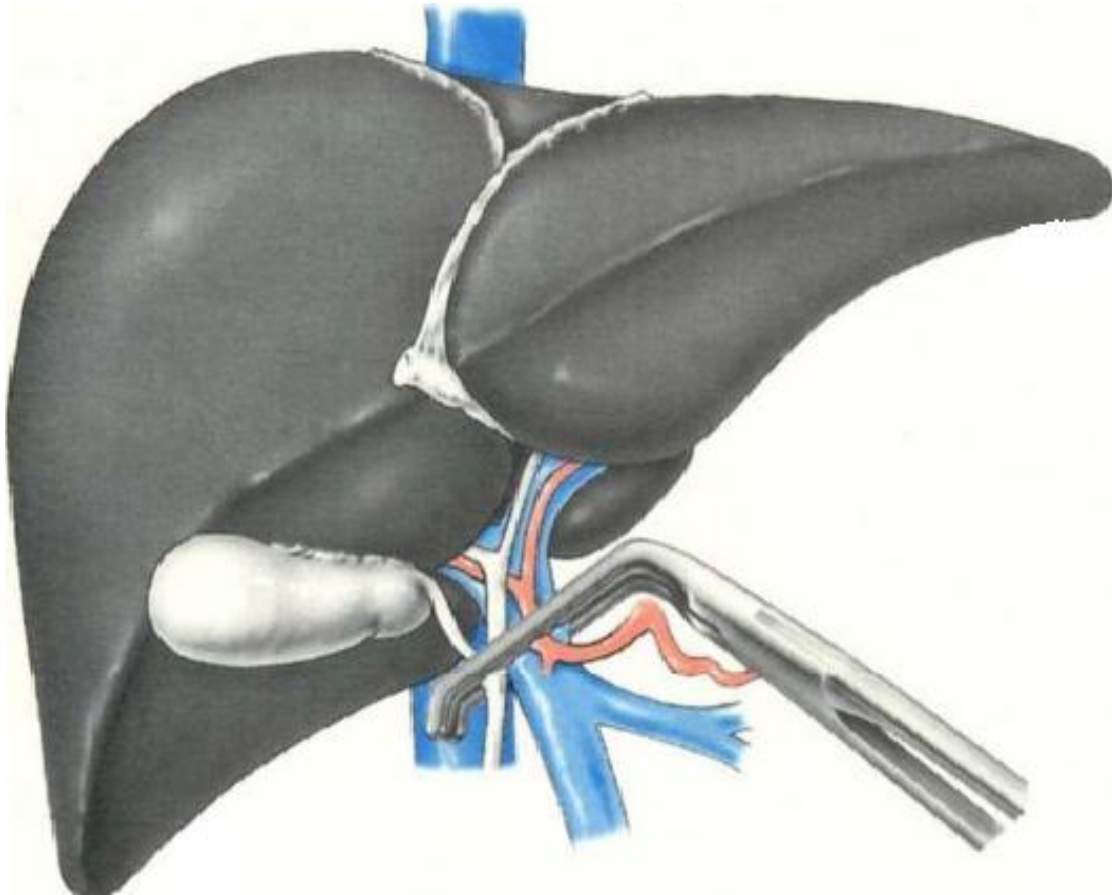


Figure 30: Clampage totale du pédicule hépatique ou manœuvre de Pringle [14].

Ø Clampage sélectif hilare et suprahilare [14]:

Il consiste à lier ou clamer les éléments vasculaires destinés à la partie du parenchyme hépatique qui doit être réséquée. Il peut intéresser l'hémifoie droit ou gauche (clampage du pédicule portal droit ou gauche) ou un des deux secteurs du foie droit (clampage des branches sectorielles).

Dans l'abord hilare, les branches porte et artérielle correspondantes sont disséquées dans le pédicule hépatique, au niveau du hile lors de leur bifurcation extra parenchymateuse (figure 31). La voie biliaire n'est pas disséquée.

Dans l'abord suprahilare, la plaque hilare est abaissée et l'on pénètre superficiellement dans le parenchyme hépatique, au-dessus et au-dessous de la branche porte en restant à son contact, afin de pouvoir faire le tour du pédicule droit ou à ces branches sectorielles en remontant un peu dans le parenchyme

hépatique. Cet abord peut se faire également par une approche postérieure. Le pédicule isolé est clampé en masse.

Le clampage entraîne une dévascularisation parenchymateuse dont les limites sont généralement bien marquées à la surface du foie. Il faut alors savoir très discrètement décaler la tranche de section en parenchyme dévascularisé.

Ce type de clampage a l'avantage de ne pas entraîner d'ischémie de la partie du foie destinée à rester car il reste vascularisé durant toute l'intervention. En revanche, il ne supprime pas le risque hémorragique même s'il le diminue.

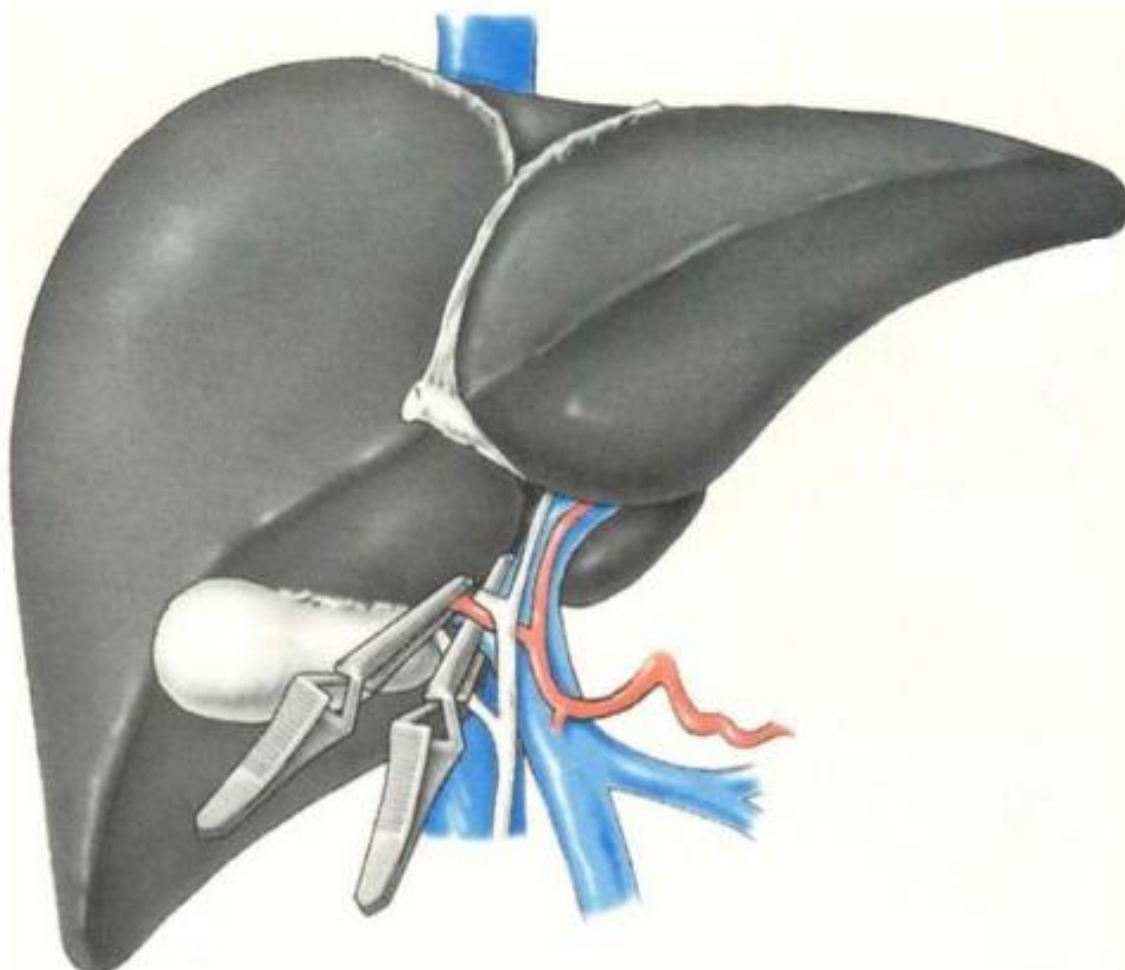


Figure 31: Clampage sélectif d'un hémifoie (ici à droite) [14].

Ø Clampage intra parenchymateux par ballonnet intraportal [14].

La branche porte correspondant au segment à réséquer est individualisée par échographie. Elle est ponctionnée à l'aide d'une aiguille fine de 22 Gauge sous contrôle échographique. L'aspiration directe de sang contrôle également la bonne position de l'aiguille. Un guide métallique souple est introduit par l'intermédiaire de l'aiguille dans la lumière vasculaire. Après retrait de l'aiguille, un dilateur et un introducteur à valve (pour éviter le reflux sanguin), sont placés dans la branche porte. Par cet introducteur, un ballonnet d'occlusion est positionné à l'extrémité de celui-ci. Le péritoine pédiculaire antérieur du pédicule hépatique est ouvert et la branche de division (extra parenchymateuse) de l'artère hépatique destinée à la portion de foie où se trouve la lésion est mise sur lacs et clampée. La branche porte est occluse par gonflage du ballonnet avec 1ml de sérum physiologique et positionné précisément (figure 32, 33). Le ballonnet est facilement repérable sous échographie car le sérum contient des microbulles d'air hyperéchogènes. Du bleu de méthylène est injecté dans le territoire à réséquer par un orifice du cathéter disposé en aval du ballonnet, dans le territoire exclu. Les limites du territoire apparaissent bien à la surface du foie et sont marquées au bistouri électrique sur la capsule de Glisson. La section est faite à la limite « du bleu et du rouge ». C'est-à-dire en zone de dévascularisation.

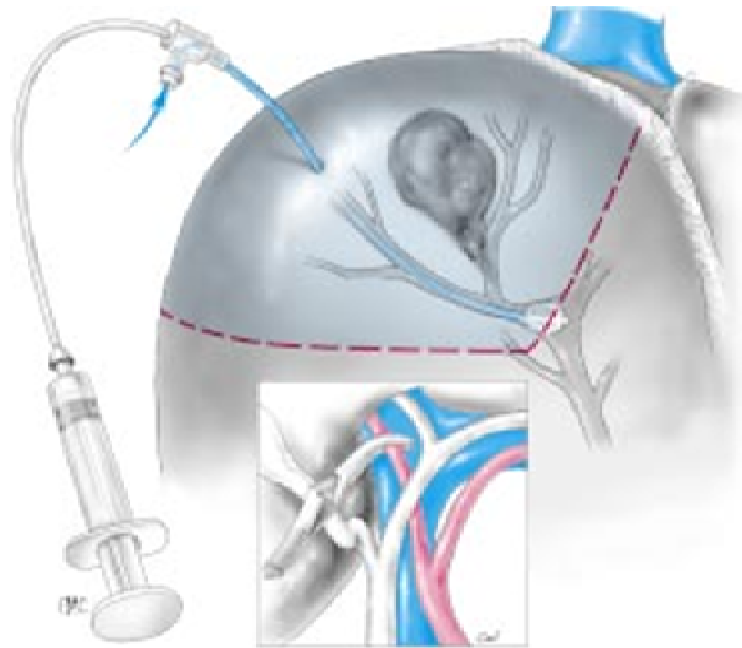


Figure 32: Contrôle vasculaire par ballon intraportal au cours d'une segmentectomie 8. Le ballon est introduit par un introducteur à valve, positionné dans la branche porte sous contrôle échographique. La branche droite de l'artère hépatique moyenne est clampée à l'aide d'un Bull-dog (médaillon). Par l'orifice latéral de l'introducteur, du bleu de méthylène est injecté et colore le territoire anatomique à réséquer [54].

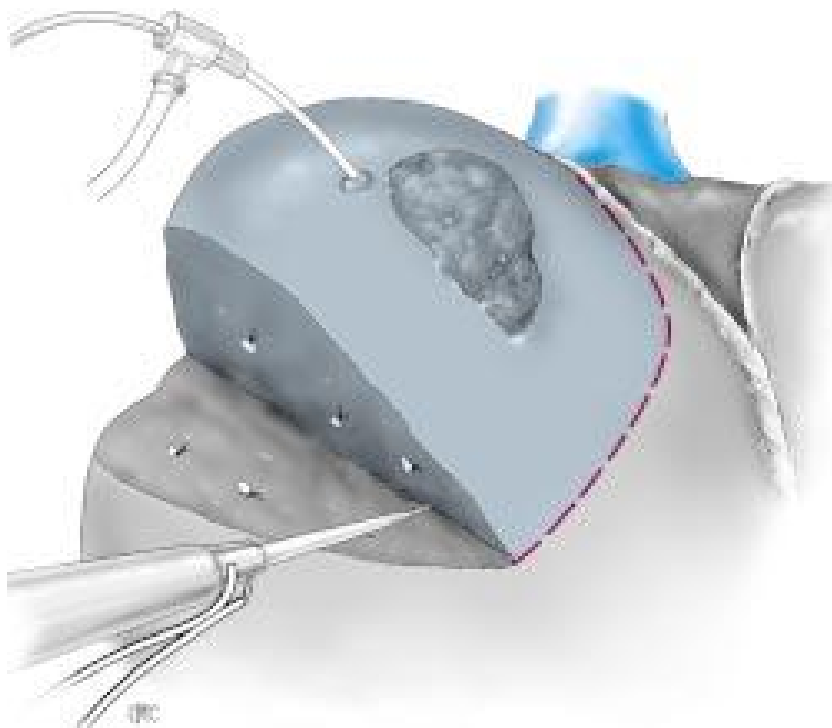


Figure 33: Résection du segment VIII [54].

Ø Exclusion vasculaire du foie (EVF) [58]:

L'EVF a été initialement décrite par Heaney en 1966 et a été popularisée par les travaux de Huguet et al à partir de 1975. Elle associe le clampage pédiculaire et le clampage de la veine cave inférieure de part et d'autre du foie (Figure 34).

Son efficacité est absolue et supprime tout le risque d'hémorragie et d'embolie gazeuse au cours de la transsection. Cette technique a suscité un tel enthousiasme que certains ont proposé de l'utilisation systématiquement pour toutes les hépatectomies majeures.

L'EVF doit être réservée à des indications sélectives, essentiellement représentées par les lésions volumineuses et/ou qui ont une relation étroite avec la veine cave ou la terminaison des veines sus-hépatiques dans la veine cave ou le pédicule hépatique.

Avant de réaliser l'EVF, il faut prendre en considération ces trois points :

- L'exclusion doit être complète pour être efficace.
- La diminution du retour veineux cave peut être mal tolérée au point de vue cardiaque chez un patient hypovolémique.
- Si le foie normal peut tolérer une ischémie de 45 à 60 minutes, il est difficile d'apprécier la durée que peut tolérer sans dommages irréversibles, un foie malade.

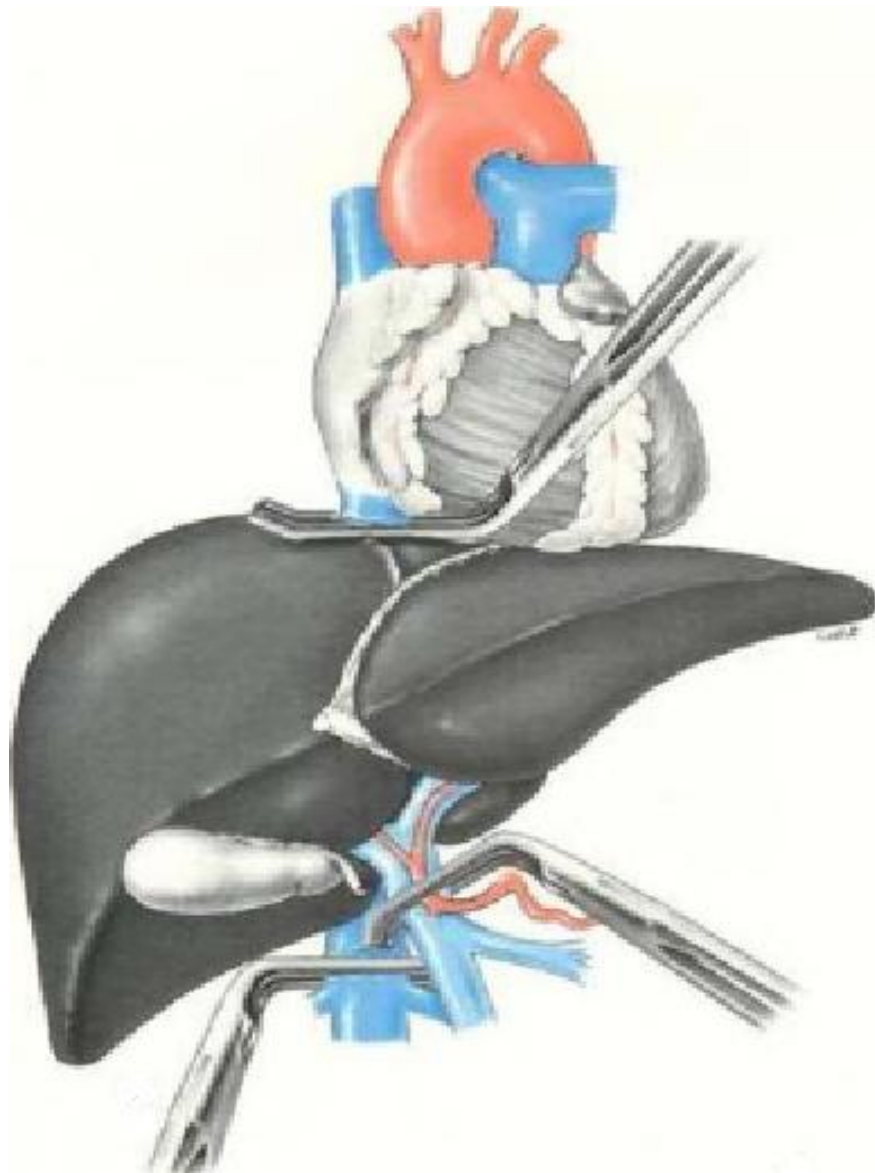


Figure 34: Clampage du tronc porte ainsi que la veine cave inférieure supra-hépatique et infra-hépatique au cours d'une exclusion vasculaire totale du foie [14].

g. Section parenchymateuse et hémostase [60, 61]:

Pendant plusieurs années, la transection du parenchyme a été faite de façon rudimentaire, par fracture du parenchyme au doigt ou à l'aide d'une pince. De nouveaux outils de transection ont été décrits depuis une dizaine d'années.

Le principe commun des différents procédés d'exérèse hépatique est la dissection minutieuse des structures vasculaires et biliaires et leur section.

Ø Moyens classiques de section parenchymateuse du foie:

- Digitaloclasie ou « finger fracture » : Il s'agit du procédé le plus ancien. Bien que permettant l'isolement des petits pédicules vasculaires intra-hépatiques prêt à être liés, cette technique semble trop grossière et peu utilisée actuellement.
- Kellyclasie (Figure 35) : Cette technique présente comme avantage son faible cout et elle permet une individualisation satisfaisante des petits pédicules intra-hépatiques. Le parenchyme hépatique est écrasé centimètre par centimètre par des pinces de Kelly.

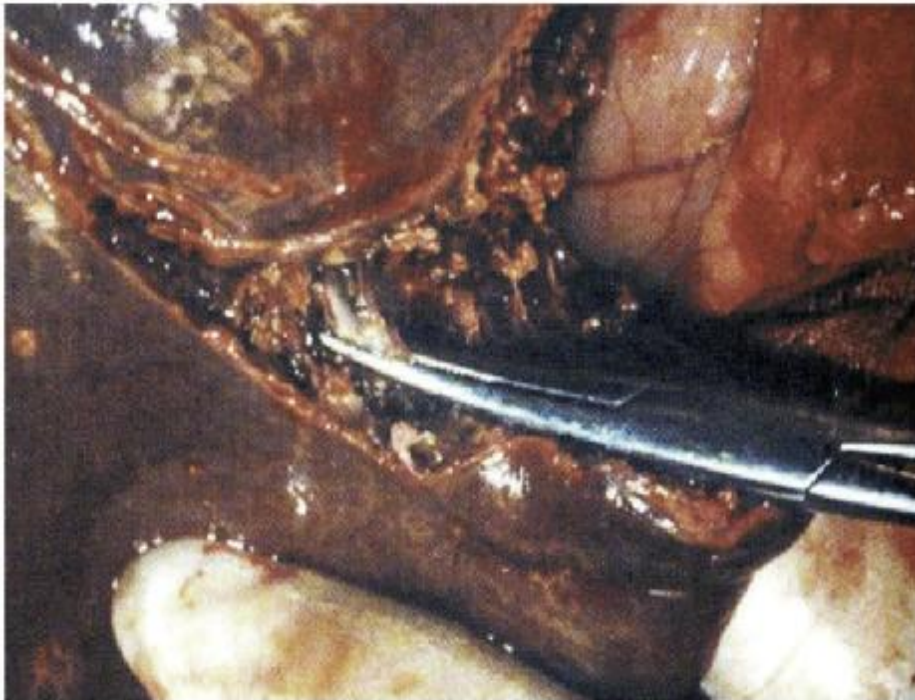


Figure 35: dissection du parenchyme hépatique par pince de Kelly (Kellyclasi)

[60].

Ø Dissection à ultrasons (Figure 36) :

Le bistouri à ultrasons est le plus important outil de transection, la source à ultrasons est couplée à un irrigateur et à un aspirateur. Ceci a pour avantage de permettre une visualisation parfaite des structures disséquées, les ultrasons

permettent la fragmentation du parenchyme hépatique en dissociant les cellules hépatiques, tout en respectant les structures fibreuses et en faisant apparaître les vaisseaux. Ainsi, les vaisseaux sont théoriquement respectés et peuvent être secondairement liés de manière élective.

Le principal avantage de cet appareil est de mettre une dissection intra-parenchymateuse très fine, notamment en cas de tumeur située au contact des pédicules vasculaires et des veines sus-hépatiques.

Il présente comme inconvénient un cout très élevé et il prolonge sensiblement la durée de la section parenchymateuse par rapport à la Kellyclisie.

Un autre procédé, en cours d'évaluation, utilise des ultrasons à très haute fréquence (Ultacision*) et il permet à la fois la coagulation des protéines et la section des vaisseaux. Conçu initialement pour la dissection coelioscopique, ce procédé est également utilisé en chirurgie à ciel ouvert.



Figure 36: Résection du parenchyme hépatique utilisant le dissecteur à ultrasons.

[61].

Ø Autre procédés :

- Dissecteur à jet d'eau (Handy-jet®) : il utilise l'action mécanique d'un jet d'eau projeté sous forte pression, permettant la fragmentation du parenchyme hépatique sans section des vaisseaux (Figure 37).

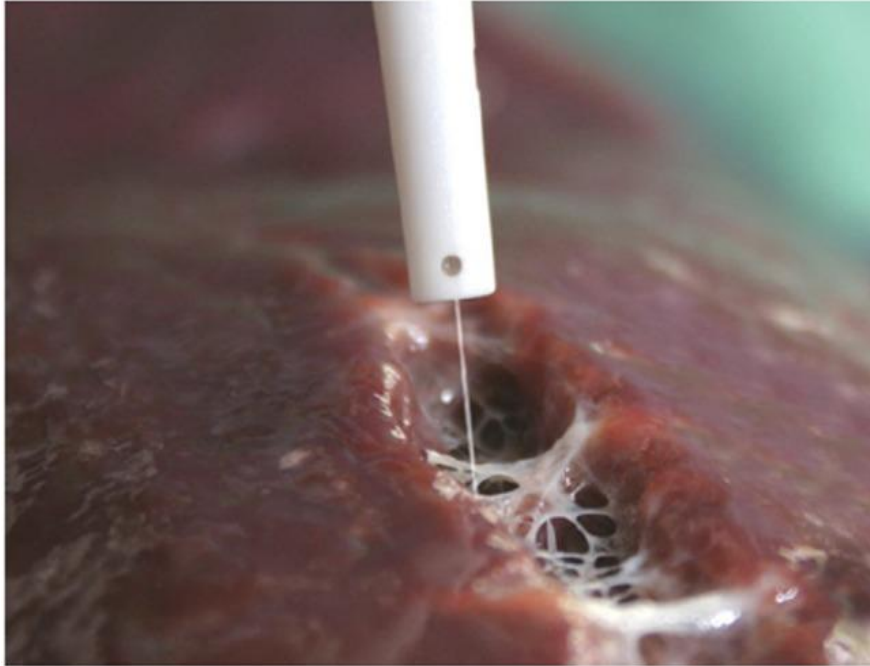


Figure 37: Dissection du parenchyme hépatique par un dissecteur à jet d'eau [60].

- Thermofusion (Ligasure®) : ce procédé correspond à la combinaison de compression et d'énergie de radiofréquence, il calcule et délivre l'énergie nécessaire à la fusion du tissu pris dans la pince (fusion des fibres de collagène et d'élastine) ; il est utilisé, selon les pinces, pour dissection seule ou associée à la section dans le même geste (vaisseaux jusqu'à 7 mm de diamètre) (Figure 38).

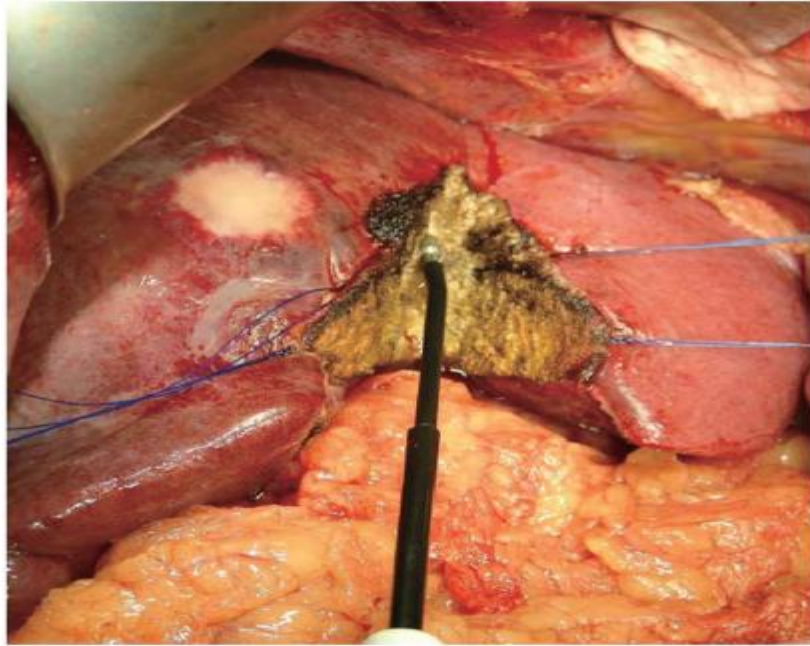


Figure 38: Dissection du parenchyme hépatique par thermofusion.[60].

- Pince automatique : Elle permet de sectionner en un seul temps la tranche hépatique peu épaisse par agrafage « type RL 60 ou TA 90 ». Cette manœuvre doit être faite après ouverture de la capsule Glisson au bistouri électrique, après ligature élective des pédicules et après ligature extra-parenchymateuse de la veine sus-hépatique (Figure 39).



Figure 39: Section et coagulation du parenchyme hépatique par "Pince automatique".[60].

- Bistouri à micro-onde (ARGON Bip) : c'est une véritable cuisson du parenchyme hépatique par micro-ondes sans carbonisation. Il est possible de coaguler tous les vaisseaux qui ont un diamètre inférieur à 3 à 4mm, cette méthode est longue, elle est indiquée surtout en tumorectomie.

Parallèlement à ces instruments qui assurent la section et parfois la coagulation, on utilise d'autres procédés d'hémostase :

Ø Sutures : Après section parenchymateuse, la réalisation des ligatures assure une meilleure hémostase et biliostase.

- La suture du pédicule porte :

- La branche porte est suturée par un surjet, aller-retour, du fil vasculaire 5/0 (type Prolène®).
- La branche artérielle est liée au fil non résorbable 2/0 (type Lin-Soie).
- Le canal biliaire est lié au « Vicryl® ».

- La veine sus-hépatique : est suturée habituellement par un surjet, aller-retour, du fil vasculaire 5/0 (type Prolène®).

Ø Clips : Leur utilisation est un gain de temps significatif par rapport à la mise en place de fil. Ces clips peuvent être résorbables (Absolok®) ou non (Ligaclip®, Ethion®, Poly surgiclip®).

Ø Epiploplastie : Une partie du grand épiploon peut être placée sur la tranche d'hépatectomie, réalisant ainsi un « drainage interne ». Ce procédé est réservé aux malades chez qui l'éventualité d'une nouvelle résection hépatique est peu probable.

Ø Colle biologique : elle provient d'un mélange associant le fibrinogène, la thrombine et le facteur XIII (Tissucol®, Biolcol®). Cette dernière doit être appliquée sur une tranche hépatique parfaitement sèche.

h. Traitement de la tranche d'hépatectomie [62] :

Après clampage, une compression douce de la tranche d'hépatectomie est réalisée par l'intermédiaire de champs abdominaux pendant quelques minutes. L'hémostase est complétée à l'aide de ligatures serties fines de monofil non résorbable 5/0. Le coagulateur à argon est également utilisé avec prudence à proximité des veines sus-hépatiques afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse.

La biliostase est vérifiée par l'injection de sérum coloré au bleu de méthylène par l'intermédiaire du drain transcystique. Les fuites biliaires éventuelles sont aveuillées par une suture fine de monofil résorbable 5/0.

L'application de colle biologique sur la ou les tranches d'hépatectomies termine ce temps opératoire.

Autres procédés de traitements de la tranche peuvent être pratiqués :

- L'hémostase thermique locale :

Elle utilise des instruments de type coagulation mono ou bipolaire, la projection d'argon ou la coagulation de surface associant radiofréquence et irrigation d'eau. Si ces techniques se révèlent en pratique efficaces, leur efficacité n'a pas été clairement démontrée par des études randomisées.

- Les agents hémostatiques locaux :

Ils concernent les gazes hémostatiques résorbables à base de cellulose (de type Surgicel ou Surgicel fibrillaire) ou des éponges de collagène imbibées de thrombine et fibrinogène (Tachosyl®). Ces produits sont surtout utiles en cas de saignement en nappe et leur application avec un certain degré de compression peut permettre l'obtention d'hémostases difficiles de la tranche hépatique.

i. Curage ganglionnaire du pédicule hépatique :

Certains auteurs réalisent de manière quasi systématique un curage ganglionnaire pédiculaire hépatique, rétroduodéno pancréatique et cœliaque. Ce

curage est réalisé après le geste d'hépatectomie afin de préserver les éléments vasculaires au moment du clampage pédiculaire [59].

j. Drainage [14] :

Le drainage est assuré par des drains siliconés n°30 multiperforés non aspiratifs reliés à des poches déclives. Un ou deux drains sont extériorisés par des contre-incisions déclives situées, soit dans le prolongement du tracé de l'incision sous-costale droite, soit sur la berge inférieure de l'incision. La région sus-hépatique est drainée par un drain disposé en interhépatodiaphragmatique. La région sous-hépatique est drainée par un drain dont l'extrémité se situe dans le hiatus de Winslow. Parfois, seul le drain sous-hépatique est utilisé en cas de résection d'un segment antérieur ou de lobectomie gauche. La possibilité de drainer une éventuelle minime fuite biliaire, ou d'évacuer les sérosités évitant ainsi leur collection dans la loge d'hépatectomie, paraissent deux arguments justifiant l'importance du drainage considéré par la plus part des auteurs un temps systématique.

PATIENTS ET METHODE

I. Type et période d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive portant sur les patients qui ont présenté des métastases hépatiques secondaires à un cancer colique et/ou rectal aux services de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de quatre ans, s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2012.

II. Collecte des cas :

Pour la réalisation de ce travail nous avons eu recours :

- Aux registres d'hospitalisation des services de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès.
- Aux dossiers médicaux.
- Aux comptes rendus opératoires.
- Aux comptes rendus anatomopathologiques.
- Aux comptes rendus des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP).
- Aux registres de l'étude COLOREC-FES.

Le diagnostic de MHCCR a été retenu sur des arguments cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques ou sur les constatations per opératoires.

La décision de la résecabilité de MHCCR était toujours établie après une discussion pluridisciplinaire au sein d'une unité de concertation multidisciplinaire (RCP) dont le rapport était notre référence dans la répartition des patients de notre série en matière de résecabilité.

III. Profil de l'étude :

Durant notre période d'étude de quatre ans, 327 patients porteurs d'une tumeur colorectale ont été admis aux services de chirurgie viscérale aux CHU Hassan II de Fès. 97 patients présentant une ou des métastases hépatiques ont été retenus.

Tous les patients (n= 97) présentant des métastases hépatiques au moment du diagnostic de de la tumeur primitive ou à distance après traitement, ont été inclus.

IV. Saisie des données :

Nous avons constitué pour chaque patient inclus dans l'étude, à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexe), une base de données incluant l'état clinique, les bilans biologiques, les comptes rendus radiologiques, anatomopathologiques, les moyens thérapeutiques, leurs résultats immédiats et évolutifs.

Afin de compléter les données concernant l'évolution des malades et la survie globale, nous avons consulté les registres de la consultation post opératoire, ainsi nous avons contacté par téléphone certains malades ou leurs familles quand ces derniers étaient joignables.

Les patients injoignables, qui n'ont pas été suivis après résection hépatique ainsi que ceux qui ne se sont plus présentés à leur rendez-vous de consultation ont été considérés comme « perdus de vue ».

V. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur Excel. Après validation, l'analyse statistique a été faite en utilisant le logiciel d'analyse statistique SPSS 2.0.

Nous avons réalisé une analyse descriptive des données recueillies. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm Ecart type. Ainsi différentes corrélations ont été réalisées entre les variables étudiées.

FICHE EXPLOITATION DES METASTASES HEPATIQUES

DES CANCERS COLORECTAUX

IDENTITE :

Nom:

Ip: N°E:

Age: Sexe : H : 1/ F : 2/ Origine : U : 1/R : 2/

ATCD : absent : 0/ diabète : 1/HTA : 2/cardiaque : 3/ hépatique : 4/ anémie : 5/ familiaux de cancer colorectal : 6/ autres :

TUMEUR PRIMITIVE COLORECTALE :

Signes cliniques : anémie : 1/HDB : 2/occlusion : 3/AEG : 4/ Trouble de transit : 5/DI abdominale : 6/masse abdominale : 7 / Sd rectal: 8/

Siège de la tumeur primitive : coecum : 1/colon ascendant : 2/ Angle colique droit : 3/Colon transverse : 4/angle colique gauche : 5 /colon descendant : 6/colon sigmoïde : 7/Charnière recto sigmoïdienne : 8/rectum haut : 9/rectum moyen : 10 /rectum bas : 11

Chirurgie : Programmée : 0/En urgence : Occlusion : 1/ Perforation : 2/ Hémorragie : 3/ Infection : 4/

Type de résection chirurgicale :

Type histologique : adénocarcinome: 1/adénocarcinome mucineux:2 carcinome à cellules indépendantes : 3/carcinome adénoquameux : 4/carcinome médullaire : 5/carcinome indifférencié : 6.

METASTASES HEPATIQUES :

Délai d'apparition :

Synchrone : 1 / Métachrone : 2 (avec nombre de mois) Circonstances de découverte si métastases Métachrone : suivi : 1/ signes clinique : 2

Signes cliniques: absent : 1/douleur de l'hypochondre droit: 2 / ictère cutanéomuqueux : 3

Examen physique : normal : 1/sensibilité de l'hypochondre droit : 2/ hépatomégalie : 3/ Ascite : 4/ ictère : 5

Bilan hépatique au moment du diagnostic des MHCCR : ASAT : N-E / ALAT: N-E / BIL D : N-E
/BIL T : N-E/ GGT : N-E / PAL : N-E/Albumine : N-E

Marqueurs tumoraux au

moment du diagnostic des MHCCR : ACE :..... / CA 19_9 :.....

Imagerie au moment de diagnostic des MHCCR :

Echographie abdominale : Non faite : 0/Faite et normale : 1 /anormale (métastases) : 2

N (nombre) :1nodule : 1/ 2nodules : 2/ 3nodules : 3/plus de 3 nodules : 4

T (taille) :<2cm : 1/2cm<T<5cm : 2/ T>5cm : 3

S (siège) :segment1 : 1/sgmt2 : 2/sgmt3 : 3/sgmt4 : 4/ sgmt5 :5 /sgmt6 : 6/sgmt7 : 7/sgmt8 : 8/

Tomodensitométrie : Non faite : 0/Faite et normale : 1 /anormale (métastases) : 2

N (nombre) :1lésion : 1/ 2lésion : 2/ 3lésion : 3/plus de 3lésion : 4

T (taille) :<2cm : 1/2cm<T<5cm : 2/ T>5cm : 3

S (siège) :segment1 : 1/sgmt2 : 2/sgmt3 : 3/sgmt4 : 4/ sgmt5 :5 /sgmt6 : 6/sgmt7 : 7/sgmt8 : 8

IRM hépatique : Non faite : 0/Faite et normale : 1 /anormale (métastases) : 2

N (nombre) :1lésion : 1/ 2lésion : 2/ 3lésion : 3/plus de 3lésion : 4

T (taille) :<2cm : 1/2cm<T<5cm : 2/ T>5cm : 3

S (siège) :segment1 : 1/sgmt2 :

2/sgmt3 : 3/sgmt4 : 4/ sgmt5 :5 /sgmt6 : 6/sgmt7 : 7/sgmt8 : 8/

Envahissement des ganglions pédiculaires : Non : 0 / Oui : 1 Envahissement vasculaire ; ou
biliaire : Non : 0 / Oui : 1

Autre site métastatique : absent : 0/poumon : 1/péritoine : 2 /os : 3/Autre :

Résécabilité initiale des MHCCR: initialement résécables : 1 /potentiellement résécables :
2/Définitivement non résécables : 3/

Raisons de non résécabilité : multiplicité des lésions : 1/ métastases extra hépatiques non
résécables : 2/anesthésie impossible : 3/ rapports vasculaires : 4/ atteinte ganglionnaire
pédiculaire ou coeliaque : 5/

Chimiothérapie néo adjuvante : faite : 1/ non faite : 2

Evolution biologique : Marqueurs tumoraux : ACE : diminution : 1/stabilisation : 2

/augmentation : 3/ CA 19_9 : diminution : 1/stable : 2 /augmentation : 3

Evolution radiologique :

Diminution de la taille des lésions: 1/ Augmentation de la taille des lésions: 2/Apparition d'autres lésion métastatiques: 3

Résécabilité secondaire : résécables : 1 /Non résécables : 2/

Traitement chirurgical :

Chirurgicale combinée : 1/Résection différée : 2/

Type de résection chirurgicale:

Mortalité

post opératoire : oui : 1/non : 2

Morbidité post opératoire :

complication majeure : hémorragique : 1/ infectieuse : 2/ biliaire: 3/insuffisance hépato cellulaire : 4/ autre :..... Complication mineure : infection de la paroi : 5/ autre :.....

Résultat

anatomopathologique : Marge de résection : Positive : 1 / Négative : 2

métastase : 1/ pas de métastase : 2/

Chimiothérapie adjuvant : faite : 1 / non faite : 2/

Récidive : absence : 0/ hépatique : 1/extra hépatique : 2/ Intervalle libre :

Marqueurs tumoraux :

ACE : stable: 1/élévation : 2/ CA19_9 : stable : 1/élévation : 2/

Attitude thérapeutique : chirurgie avec chimiothérapie : 1/ chirurgie sans chimiothérapie : 2/

chimiothérapie palliative: 3/

Survie :

Survie globale :

Survie sans récidive :

RESULTAT

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

I. FEQUENCE :

Entre Janvier 2009 et Décembre 2012, 327 patients porteurs d'une tumeur colique et/ou rectale ont été colligé aux services de chirurgie viscéral A et B au CHU Hassan II de Fès.

Le diagnostic de métastase hépatique a été porté chez 97 patients lors de la prise en charge initiale de la tumeur primitive (métastase synchrone) ou lors du suivi (métastase métachrone). La fréquence des métastases hépatiques des cancers colorectaux dans notre série est de 29,66%. (Figure 40).



Figure 40: La fréquence des métastases hépatiques dans notre série.

1. Répartition des métastases hépatiques selon le délai d'apparition :

Dans notre série, 60,82% des métastases hépatiques étaient synchrones (n=59) et 39,18% étaient métachrones (n= 38) avec un délai moyen de découverte de 10,25 mois (extrême : 3-24 mois). (Figure 41).



Figure 41: Répartition des métastases hépatiques des cancers colorectaux.

2. Répartition des patients selon les années :

Entre 2009 et 2012, la fréquence des cancers colorectaux colligés au sein du CHU Hassan II de Fès a nettement augmenté. Au fil de ces dernières années, la fréquence des MH est proportionnelle à celle des cancers colorectaux. (Figures 42, 43).

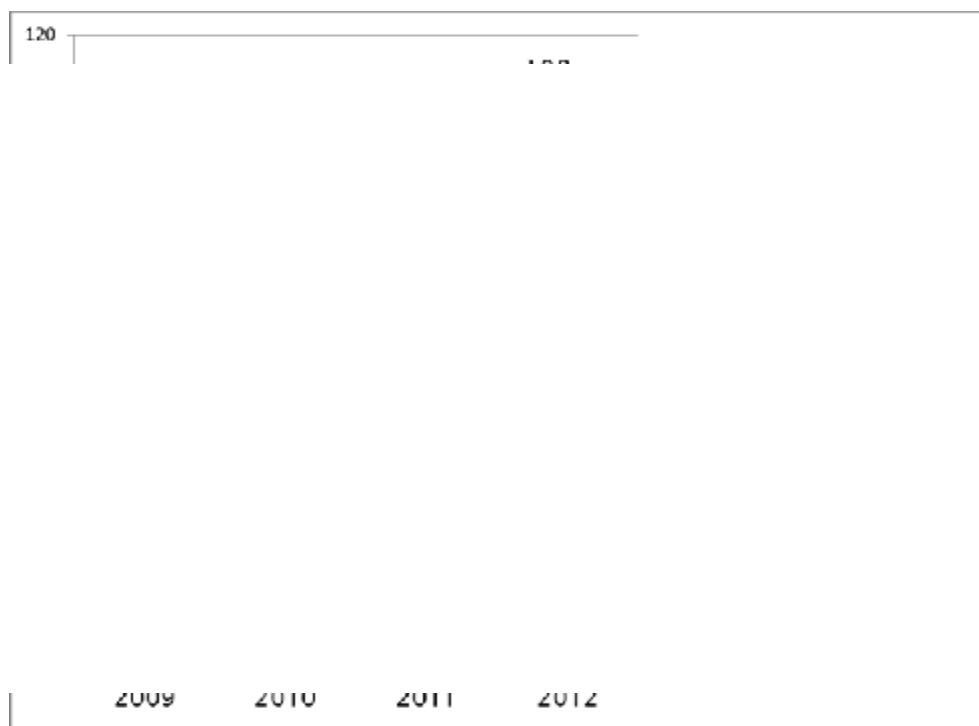


Figure 42 : Fréquence des cancers colorectaux et de leurs MH selon les années.

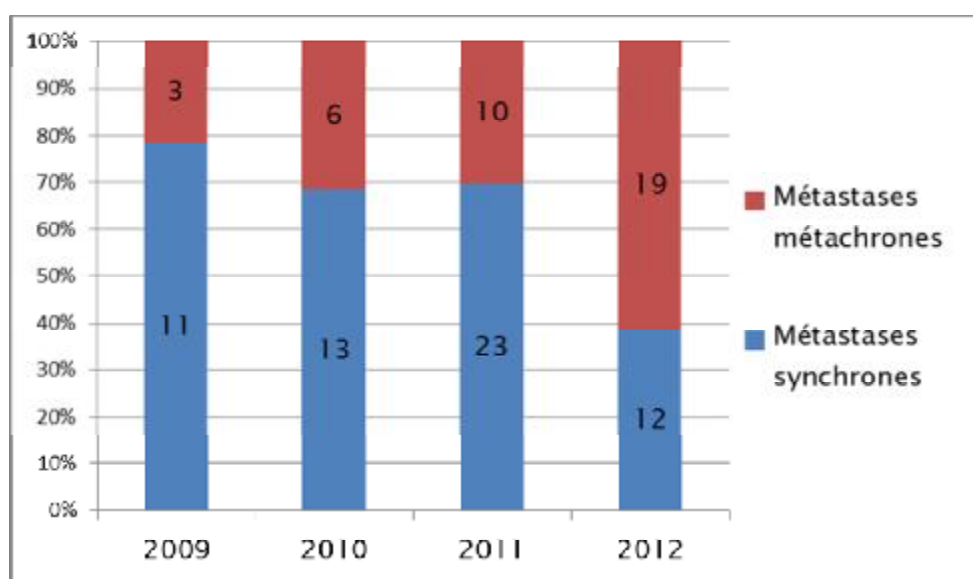


Figure 43 : Répartition des MH synchrones et métachrones selon les années.

3. Répartition selon l'âge et le sexe :

Dans notre étude, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic des MH était de 60,78 ans avec des âges extrêmes allant de 16 à 80 ans. (Figure 44).

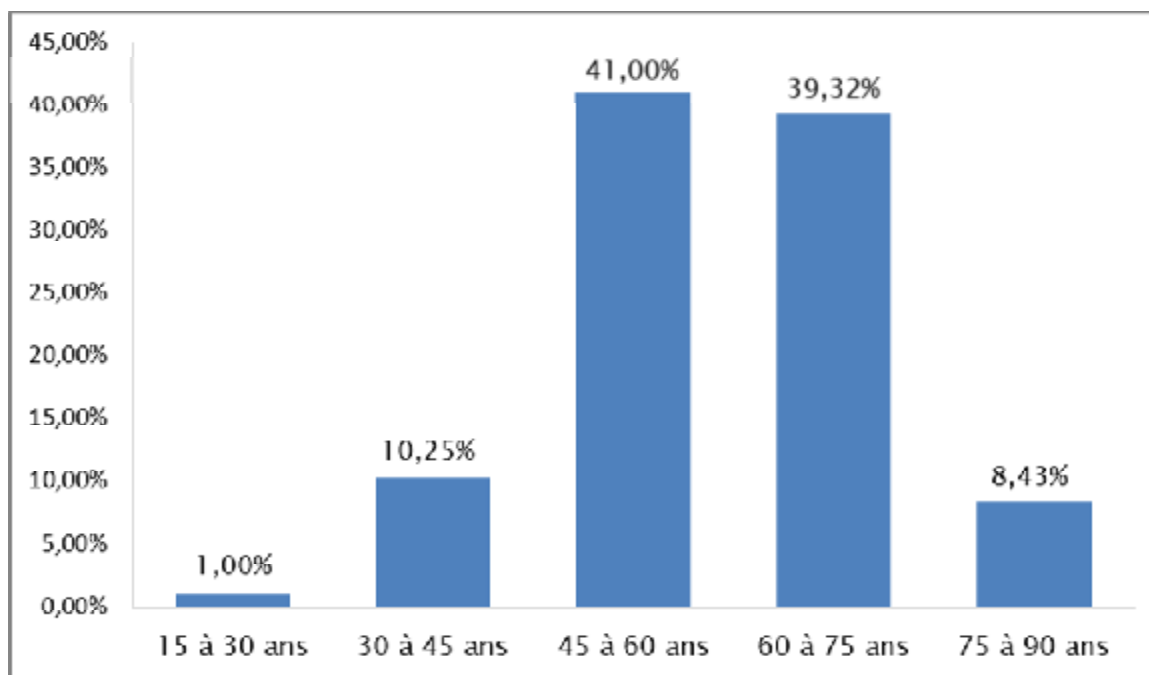


Figure 44: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Nos patients se sont répartis en 54 hommes (55,67%) et 43 femmes (44,33%) soit un sexe ratio de 1,25. (Figure 45).

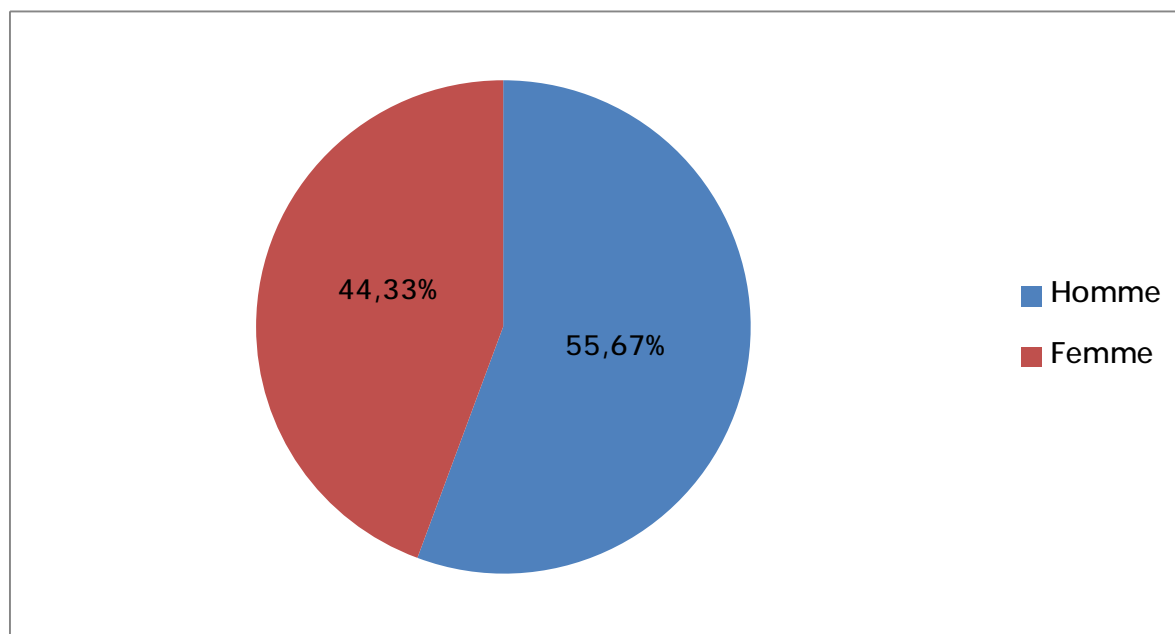


Figure 45: Répartition des patients selon le sexe.

4. Répartition en fonction du siège de la tumeur primitive :

Parmi les 327 cas de CCR colligés aux services de chirurgie viscérale « A » et « B » du CHU HASSAN II de FES, le siège de la tumeur primitive était colique dans 184 cas et rectal dans 143 cas (Figure 46).

Chez les 97 patients ayant une localisation secondaire, le siège de la tumeur primitive était comme suit :

- Rectale chez 41 patients (42,27%).
- Colon sigmoïde chez 27 patients (27,83%).
- Charnière recto sigmoïdienne chez 9 patients (9,28%).
- Colon descendant chez 10 patients (10,30%).
- Colon ascendant 7 patients (7,21).
- Cœcal chez 3 patients (3,11%).

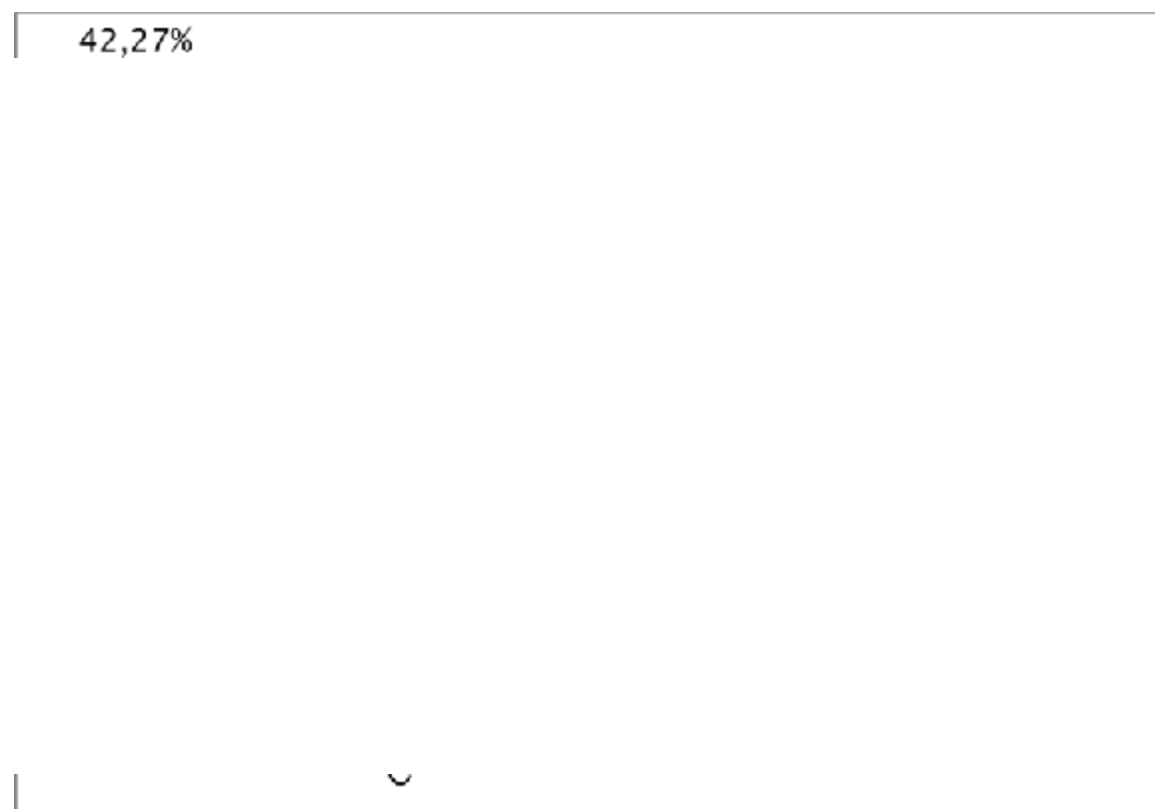


Figure 46: Répartition des MH selon le siège de la tumeur primitive.

En prenant en considération, que la dissémination des cellules tumorales du vers le foie, se fait par voie hématogène, on a réparti le siège de la tumeur primitive en deux groupe selon le territoire de vascularisation et de drainage veineux.

- Groupe I : Artère/ veine mésentérique inférieure : incluant le rectum, la charnière rectosigmoïdienne, le sigmoïde et le colon descendant.
- Groupe II : Artère/ veine mésentérique supérieure : incluant le cœcum et le colon ascendant.

89,70% des patients appartiennent au groupe I, tandis que, seulement 10,30% appartiennent au groupe II (Figure 47).

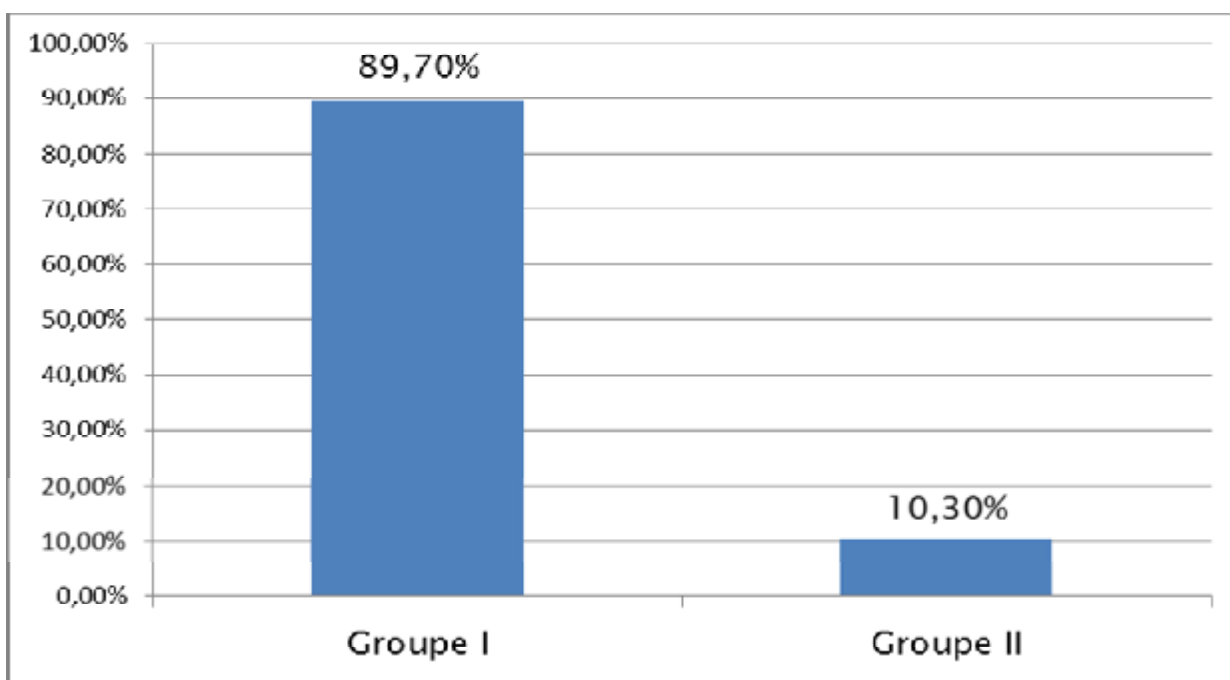


Figure 47 : Répartition des patients selon les deux groupes I et II.

II. ANTECEDENTS :

Les antécédents de nos patients se répartissaient comme suit :

- Antécédents médicaux : Un diabète chez 20 cas, une hypertension artérielle chez 16 cas, une cardiopathie chez un cas, une tuberculose pulmonaire chez un cas et une colite inflammatoire chez un cas.
- Antécédents chirurgicaux : Une cholécystectomie chez 5 patients, une chirurgie de la hernie inguinale chez 2 patients et une chirurgie d'une fracture de hanche chez un patient.
- Antécédents familiaux : Un cancer rectal dans la famille chez 2 patients.
- Antécédents toxiques : Tabagisme chez 5 patients.

B. DIAGNOSTIQUE POSITIF DES MHCCR :

Le diagnostic de MH était porté soit au cours du bilan d'extension pré-thérapeutique soit au cours du suivi post thérapeutique du cancer primitif colorectal.

I. CLINIQUE :

1. Manifestations cliniques :

Tous les patients ayant eu des MH synchrones (60,82%) ne présentaient aucune manifestation clinique en dehors de celles en rapport avec la tumeur primitive. (Tableau 1).

Tableau 1: Les symptômes présentés au moment du diagnostic des métastases hépatiques synchrones.

Signes cliniques	Effectif (n=59)	Pourcentage
Hémorragie digestive basse	24	40,67%
Syndrome rectal	21	35,59%
Altération de l'état général	25	42,37%
Arrêt de matières et des gaz	24	40,67%
Trouble de transit	4	6,78%
Douleur abdominale	2	3,39%
Masse abdominale	2	3,39%
Syndrome anémique	1	1,69%

Cependant, le diagnostic des MH métachrones était établi lors du suivi post thérapeutique de la tumeur primitive, orienté par l'apparition de signes cliniques dans seulement 10,52% (n=4) des cas (Tableau 2). L'élévation des marqueurs tumoraux et/ou l'apparition d'anomalies radiologiques étaient les éléments d'orientation chez la majorité des patients (89,48%) (n=34).

Tableau 2: Circonstances de découverte des MH métachrones.

	Effectif (n=38)	Pourcentage
Suivi post thérapeutique	34	89,48%
Douleur de l'hypochondre droit	1	2,62%
Ictère cutanéomuqueux	3	7,90%

2. Signes physiques :

L'examen clinique des patients avait mis en évidence une hépatomégalie dans 5 cas (5,15%) et un ictère cutanéomuqueux dans 3 cas (3,09%). Par ailleurs, les autres anomalies n'étaient pas spécifiques de l'atteinte hépatique, rejoignant ainsi celles de la tumeur primitive.

II. BIOLOGIE :

1. Bilan hépatique :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan biologique comportant un hémogramme avec taux d'hémoglobine, hématocrite, leucocytes et de plaquettes, un bilan de crase (TP, TCA), un ionogramme (urée, créatininémie, glycémie, natrémie, calcémie et kaliémie) ainsi qu'un bilan hépatique contenant le taux des transaminases (ASAT, ALAT), phosphatase alcaline, gamma glutamine transférase et le taux d'albumine. Le bilan biologique comportait aussi la réalisation d'un dosage sérique des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9.

Les perturbations observées du bilan biologique sont :

- Une anémie chez 13 patients, soit 13,40% de la population étudiée, dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 10g/dl.
 - Une hyperleucocytose chez 9 patients soit 9,27%.
 - Une augmentation du taux des phosphatases alcalines, de GGT et une hypertransaminasémie sont les perturbations les plus observées du bilan hépatique, l'albuminémie était diminuée chez 7 patients (7,21%).
- (Tableau 3, Figure 48).

Tableau 3 : Les perturbations du bilan hépatique.

	ASAT élevée	ALAT élevée	PAL élevée	GGT élevée	BIL D élevée	BIL T élevée	ALBUMINE basse
Effectif (n=38)	26	27	38	33	5	6	7
Pourcentage	26,80%	27,83%	39,17%	34,02%	5,15%	6,18%	7,21%

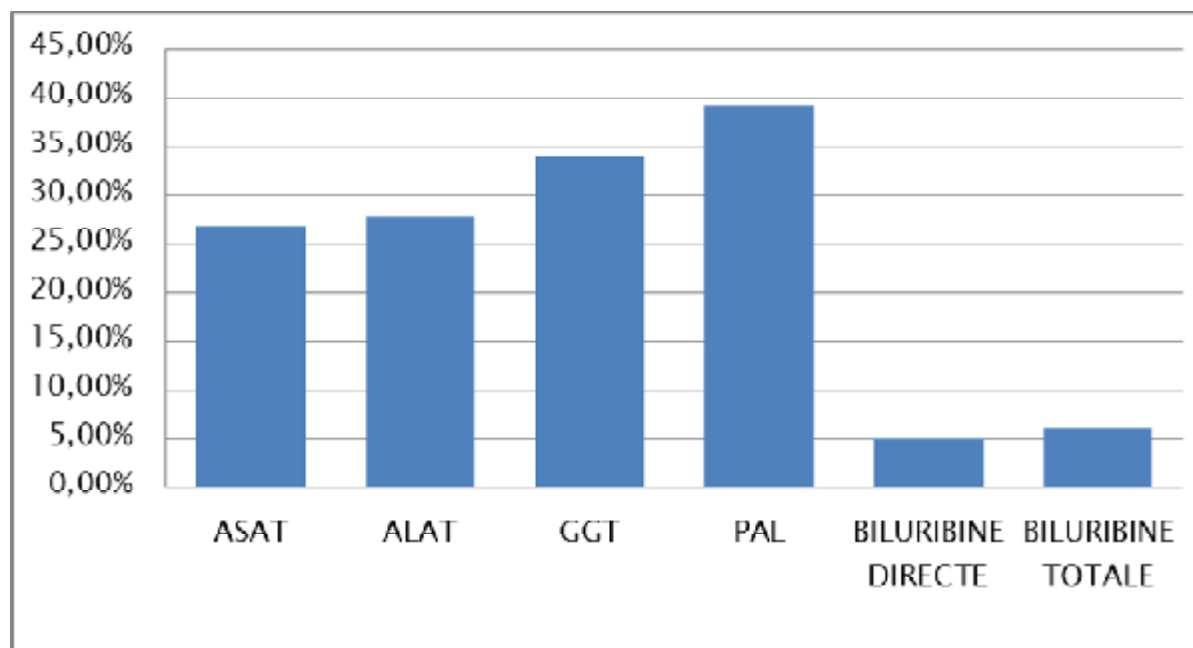


Figure 48: Répartition des patients selon les anomalies du bilan hépatique.

2. Marqueurs tumoraux :

- Le taux d'ACE au moment du diagnostic des MH était élevé chez 81 patients soit 83,50% dont 52,57% étaient synchrones (n= 51) et 30,93% métachrones (n= 30), alors qu'il était normal chez 16 patients soit 16,50% des patients. (Figures 49).
- Le taux de CA19_9 au moment du diagnostic des MH était élevé chez 41 patients soit 42,26% dont 33,00% (n= 32) étaient synchrones et 9,27% (n=9) métachrones, alors il était normal chez 56 patients soit 57,73% des patients. (Figures 49).

90.00%

Figure 49: Répartition des patients selon le taux d'ACE et CA19 9.

III. IMAGERIE :

L'imagerie était réalisée systématiquement chez tous les patients ayant un cancer colorectal, soit dans le cadre du bilan d'extension locorégionale et à distance, soit dans le cadre du suivi évolutif au cours d'un traitement pré ou post thérapeutique.

Les examens radiologiques réalisés étaient comme suit : (Figure 50)

- Une échographie abdominale chez 31 patients soit 31,95%.
- Une TDM thoraco abdominopelvienne (TAP) systématiquement indiquée chez tous nos patients, soit 100% de la population étudiée.
- L'IRM hépatique chez 20 patients soit 20,61% des cas.

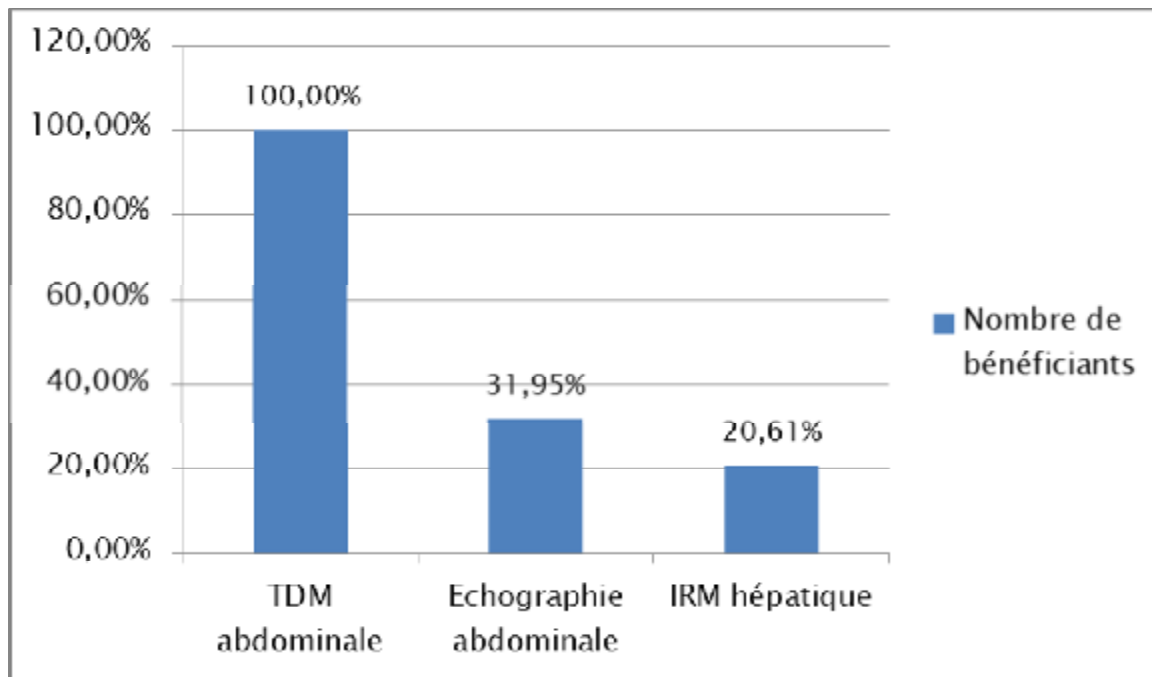


Figure 50: Différentes investigations réalisées.

1. Echographie abdominale :

Elle n'a pas été réalisée systématiquement chez tous nos patients, cependant elle a permis de poser le diagnostic dans 28,86% des cas (n= 28) en mettant en évidence une ou des lésions hypoéchogènes (10,30%), hyperéchogènes (7,21%) et hétérogènes (8,25%). La taille des lésions était inférieure à 2cm dans 7,21% des cas, entre 2 et 5cm dans 18,55% des cas et supérieure à 5cm dans 3,09% des cas. Le nombre variait entre lésion unique dans 8,25% des cas, 2 lésions dans 5,15% des cas, 3 lésions dans 6,18% des cas et au-delà de 3 lésions dans 9,28% des cas (Tableaux 4, 5, 6). Par ailleurs, cet examen était sans particularités dans 3,09% des cas (n= 3) où les lésions étaient uniques avec une taille inférieure à 2cm ayant été objectivées par la TDM.

Tableau 4 : Nombre des nodules hépatiques à l'échographie.

	Effectif (n=28)	Pourcentage
Nodule unique	8	8,25%
2 nodules	5	5,15%
3 nodules	6	6,18%
>3 nodules	9	9,28%

Tableau 5 : Taille des nodules hépatiques à l'échographie.

	Effectif (n=28)	Pourcentage
Taille<2cm	7	7,21%
2cm<Taille<5cm	18	18,55%
Taille>5cm	3	3,09%

Tableau 6 : Aspect échographique des MH.

	Effectif (n=28)	Pourcentage
Lésion hypoéchogène	10	10,30%%
Lésion hyperéchogène	7	7,21%
Lésion hétérogène	8	8,25%
Lésion hyperéchogène avec halo hypoéchogène	3	3,09%

2. La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :

Pratiquée systématiquement chez tous les patients de notre étude. Cet examen a permis de poser le diagnostic des métastases hépatiques dans 100% des cas en montrant des lésions de densité tissulaire souvent mal limitées ou de forme arrondie ou ovalaire avec rehaussement le plus souvent hétérogène après injection intraveineuse de produit de contraste iodé. La taille des lésions était inférieure à 2cm dans 33% des cas, entre 2 et 5cm dans 47,42% des cas et supérieure à 5cm dans 19,58% des cas. Dans 18,55% des cas les lésions étaient uniques, doubles dans 21,65% des cas, triples dans 28,87% des cas et au-delà de 3 dans 30,93% des cas. (Tableau 7, 8). Les localisations les plus fréquentes de MH étaient respectivement les segments VII, VIII, II, VI, IV, V, III et I. (Figures 51)

Tableau 7 : Nombre des lésions à la TDM.

	Effectifs (n=97)	Pourcentage
Lésion unique	18	18,55%
Deux lésions	21	21,65%
Trois lésions	28	28,87%
Plus de trois lésions	30	30,93%

Tableau 8 : Taille des lésions à la TDM.

	Effectifs (n=97)	Pourcentage
inférieur à 2cm	32	33,00%
entre 2cm et 5cm	46	47,42%
supérieur à 5cm	19	19,58%



Figure 51: Répartition des MH en fonction du lobe hépatique atteint.

L'envahissement des veines sus hépatiques a été observé chez 7 patients (7,21%) alors que l'envahissement des voies biliaires extrahépatiques a été noté chez 8 patients (8,24%) dont 3 présentaient un ictère cutanéomuqueux au moment du diagnostic des MH.

Dans 80,41% des cas (n=78), les métastases hépatiques étaient isolées sans autres localisations extrahépatiques, alors que dans 19,59% des cas (n=19), le bilan radiologique a permis de détecter d'autres sites métastatiques extrahépatiques intra abdominaux (envahissement ganglionnaire pédiculaire hépatique et/ou cœliaque 4,12%, carcinose péritonéale 8,67% et splénique dans 1,03% des cas) et extra abdominaux (pulmonaires dans 16,49% des cas et osseuse dans 1,03% des cas) (Figure 52).

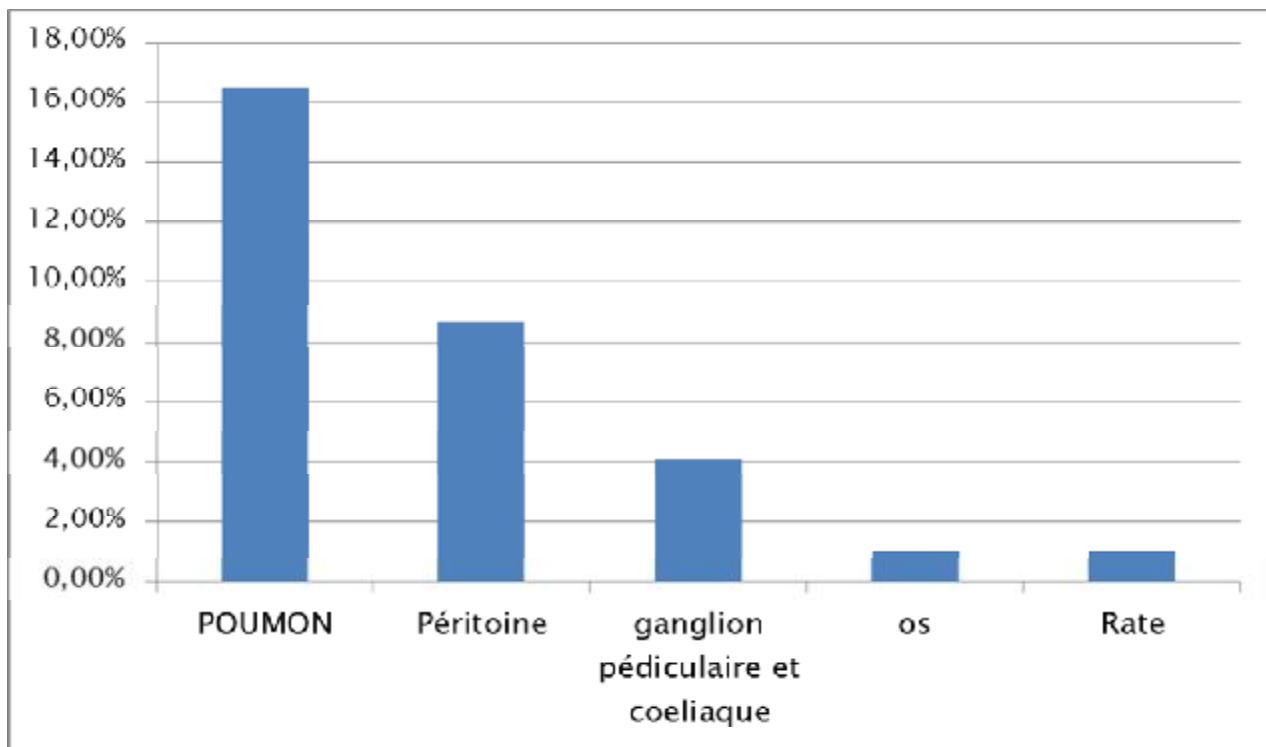


Figure 52: Localisations secondaire extra hépatiques.

3. IRM hépatique :

Dans notre série, 20 patients (20,61%) ont bénéficié d'une IRM hépatiques pour avoir une meilleure caractérisation des MH.

L'IRM a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas en visualisant des lésions tissulaires souvent mal limitées, hypo signal en T1, hyper signal en T2 prenant le contraste de façon hétérogène plus souvent accentuée en périphérie.

4. Diagnostic différentiel :

Parmi les 327 ayant eu un cancer colorectal, 63 ont présenté des lésions à la TDM prêtant à confusion avec des lésions secondaires constituant ainsi le diagnostic différentiel des métastases hépatiques dans notre série. (Tableau 9).

Tableau 9: Diagnostic différentiel des métastases hépatiques.

Diagnostic différentiel	Effectif (n=63)	Pourcentage par rapport à 327patients
Kyste biliaire	27	8,25%
Foyer de stéatose hépatique	7	2,14
Angiome hépatique	11	3,36%
Kyste hydatique	45	13,76%

C. RESECABILITE :

La décision de la résecabilité de MHCCR était toujours établie après une discussion pluridisciplinaire au sein d'une unité de concertation multidisciplinaire (RCP) dont le rapport était notre référence dans la répartition des patients de notre série en matière de résecabilité.

I. RESCABILITE INITIALE :

Selon les possibilités de résection hépatique on a défini 3 groupes: [63].

(Figure 53)

- Groupe I : MH résécables d'emblée, MH de classe « I » dont la résection était évidente au moment du diagnostic.
- Groupe II : MH potentiellement résécables, MH de classe « II » dont la résection était refusée dans un premier temps et rediscutée ultérieurement après chimiothérapie d'induction.
- Groupe III : MH non résécables, MH de classe « III » dont la résection était refusée définitivement.

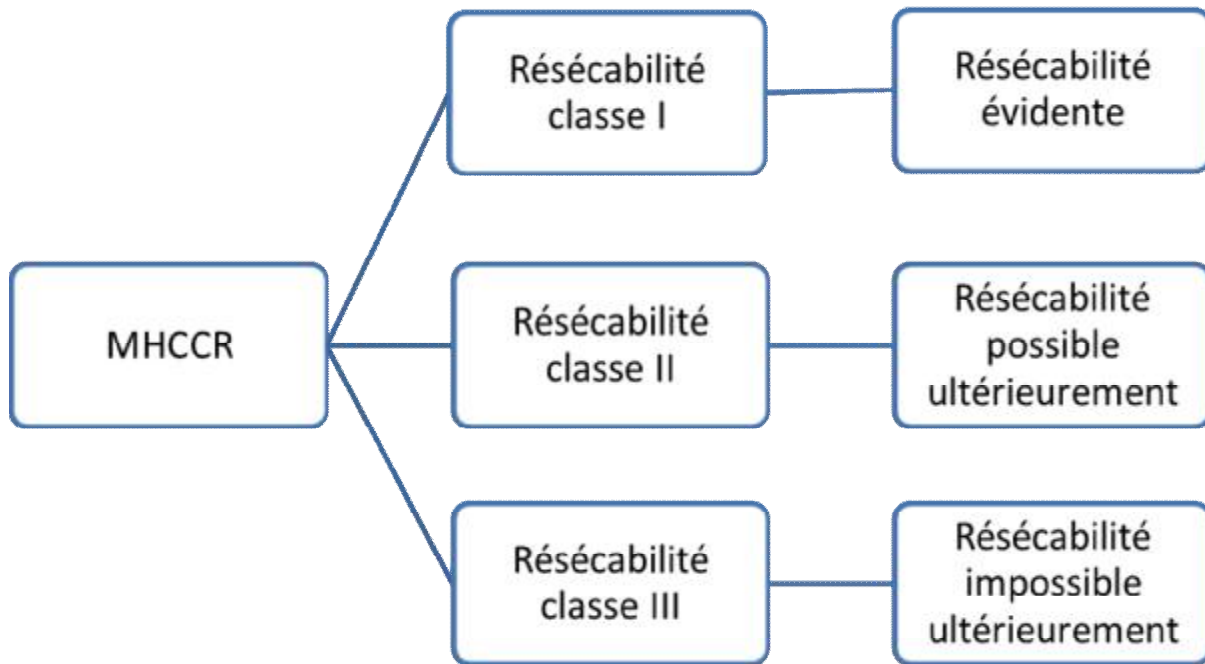


Figure 53: Les différentes classes de résecabilité.

1. Métastases hépatiques d'emblée résecables (classe I) :

Au moment du diagnostic des MHCCR, 16,50% (n=16) des cas étaient jugés d'emblée résecables, dont 6,18% (n=6) étaient synchrones et 10,32% (n=10) métachrones.

Dans notre série, les MH de classe « I » étaient (Figure 54, 55) (Tableau 10):

- Unilobaires touchant un seul segment dans 11 cas et deux segments dans 2 cas.
- Bilobaires touchant un segment dans chaque lobe dans 3 cas.

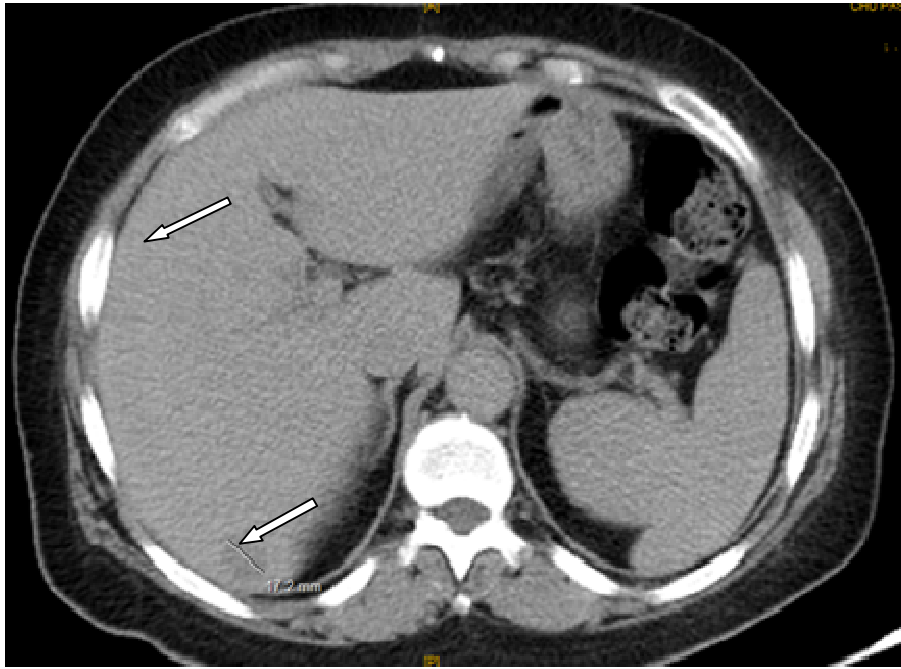


Figure 54: Coupe scannographique axiale montrant deux MH (Flèche) du segment VII et VIII d'emblée résecable. [Service de radiologie du CHU Hassan II de Fès]

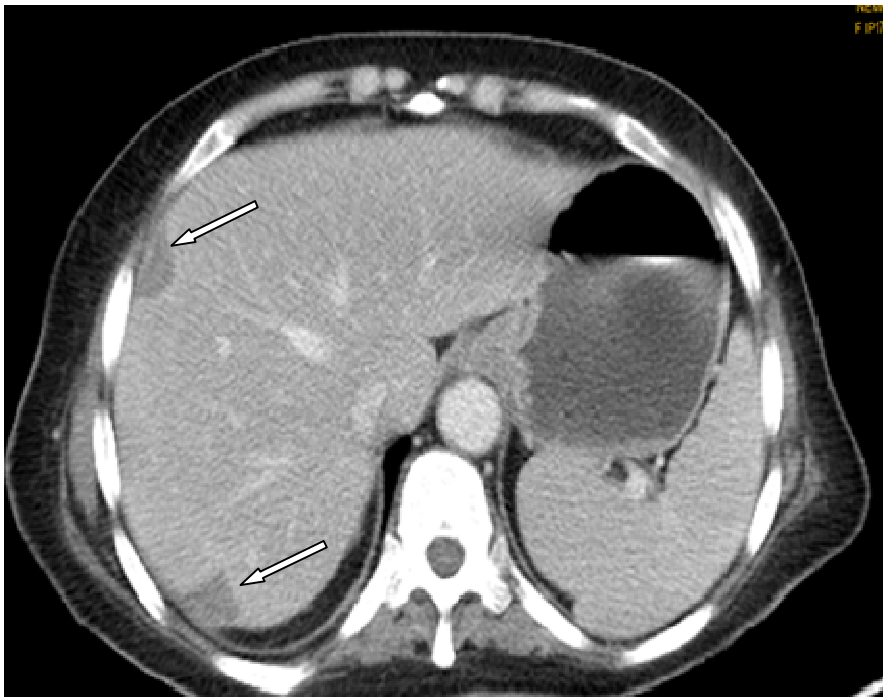


Figure 55 : coupe scannographique axiale montrant le foyer de métastaséctomie pour les deux MH. [Service de radiologie du CHU Hassan II de Fès].

Tableau 10 : Caractères des MH d'emblée résécables dans notre série.

		Effectif (n=16)	Pourcentage
Nombre des Lésions	Lésion unique	11	11,34%
	Deux lésions	5	5,15%
Taille des Lésions	Inférieur à 2 cm	10	10,30%
	Entre 2 et 5 cm	6	6,18%

2. Métastases hépatiques potentiellement résécables (classe II) :

62,89% (n=61) des MH étaient jugées potentiellement résécables, dont 39,17% (n=38) étaient synchrones et 23,71% (n=23) métachrones.

Dans notre série, les MH potentiellement résécables étaient (Tableau 11):

- Unilobaires unisegmentaires dans 8 cas et unilobaires bisegmentaires dans 6 cas.
- Unilobaires multiples touchant 3 segments ou plus dans 29 cas.
- Bilobaires multiples dans 18 cas.

Tableau n° 11 : Caractéristiques des MH potentiellement résécables.

		Effectif	Pourcentage
Nombre des lésions	Lésion unique	8	8,24%
	Deux lésions	6	6,18%
	Trois lésions	23	23,71%
	Plus de trois lésions	24	24,74%
Taille des lésions	Inférieur à 2 cm	23	23,71%
	Entre 2 et 5 cm	22	22,68%
	Supérieure à 5 cm	16	16,49%

3. Métastases non résécables (classe III):

20,61% des MH (n=20) ont été jugées définitivement non résécables dont 15,46% (n=15) étaient synchrones et 5,15% (n=5) métachrones.

Le diagnostic pré ou per opératoire d'une localisation métastatique extra hépatique jugée non résécable ou d'un foie truffé de métastases (Figure 56) étaient les principales causes de non résécabilité définitive des métastases hépatiques.

Dans notre série, les principales localisations extrahépatiques contre indiquant définitivement la résection hépatique étaient le poumon, le péritoine et l'atteinte des ganglions du hile hépatique et/ou cœliaques avec l'association plus ou moins à d'autres localisations sus décrites dans le bilan radiologique d'extension.

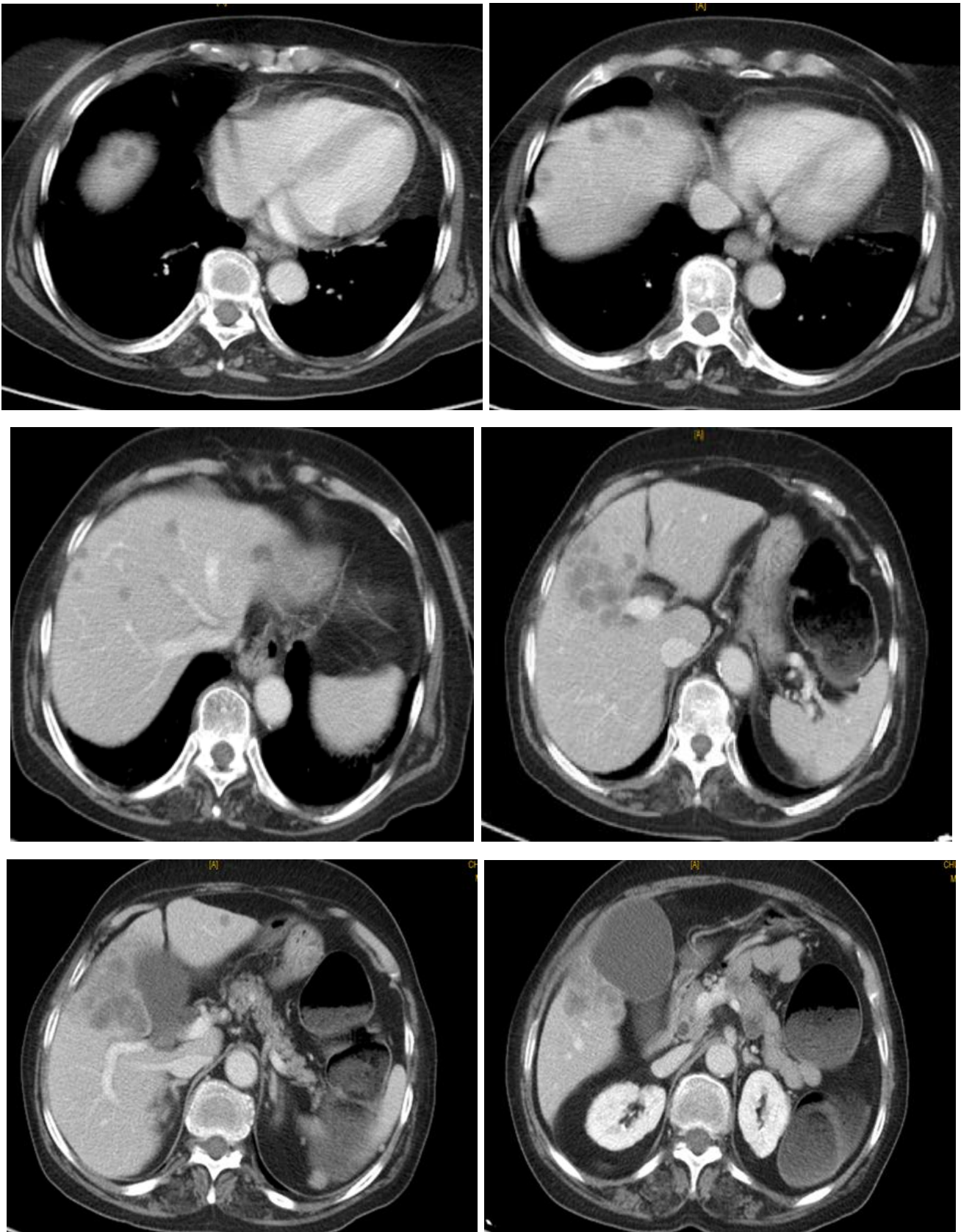


Figure 56: Coupes scannographiques axiales et successives de haut en bas montrant un foie truffé de MH. [Service de radiologie du CHU Hassan II de Fès].

La figure ci-dessous, présente la répartition des différentes classes de résecabilité selon le délai d'apparition des MH.



Figure 57 : Répartition des différentes classes de résecabilité selon le délai d'apparition des MH.

II. RESECABILITE SECONDAIRE :

Dans notre série, 62,89% des MH (n= 61) étaient jugées initialement potentiellement résecables. Tous ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction permettant à 29,90% (n= 29) de devenir résecables, alors que 13,40% (n= 13) sont devenues définitivement non résecables et 19,58% (n= 19) sont en cours de prise en charge. (Figure 58).

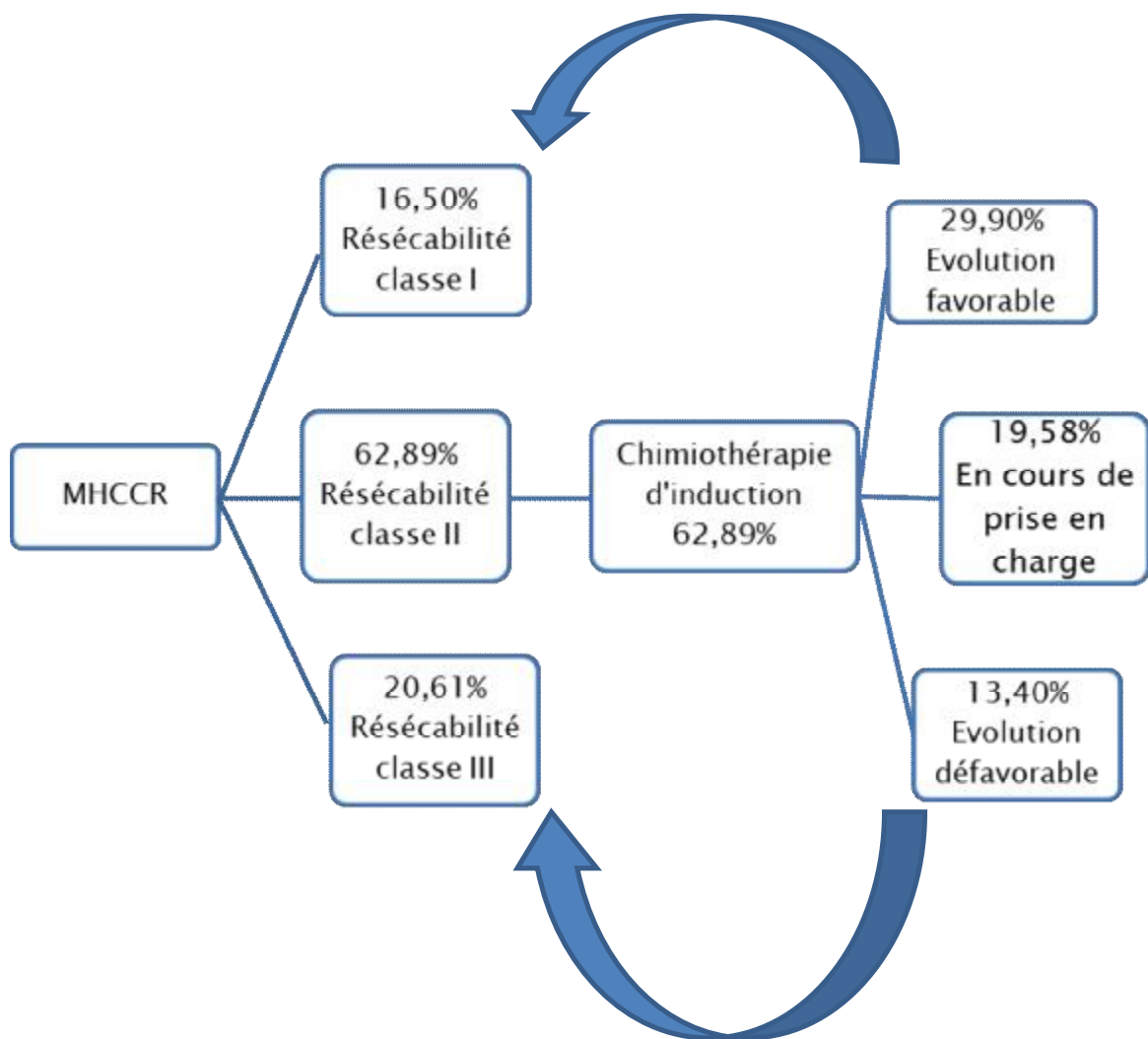


Figure 58: Evolution des MH classe II sous chimiothérapie d'induction.

Ainsi, la chimiothérapie d'induction a permis une augmentation du taux de résécabilité de 29,90%. (Figure 59).



Figure 59: La résécabilité avant et après chimiothérapie d'induction.

Dans notre série, les facteurs de non réponse à la chimiothérapie d'induction, étaient l'augmentation de la taille, du nombre ou l'apparition d'autres métastases non résécables.

1. Evolution biologique :

Les MH dont la résécabilité était jugée initialement de classe « II » avaient un taux sérique initial d'ACE et de CA19-9 respectivement élevé dans 80,00% et 62,00% des cas (Figure 60).

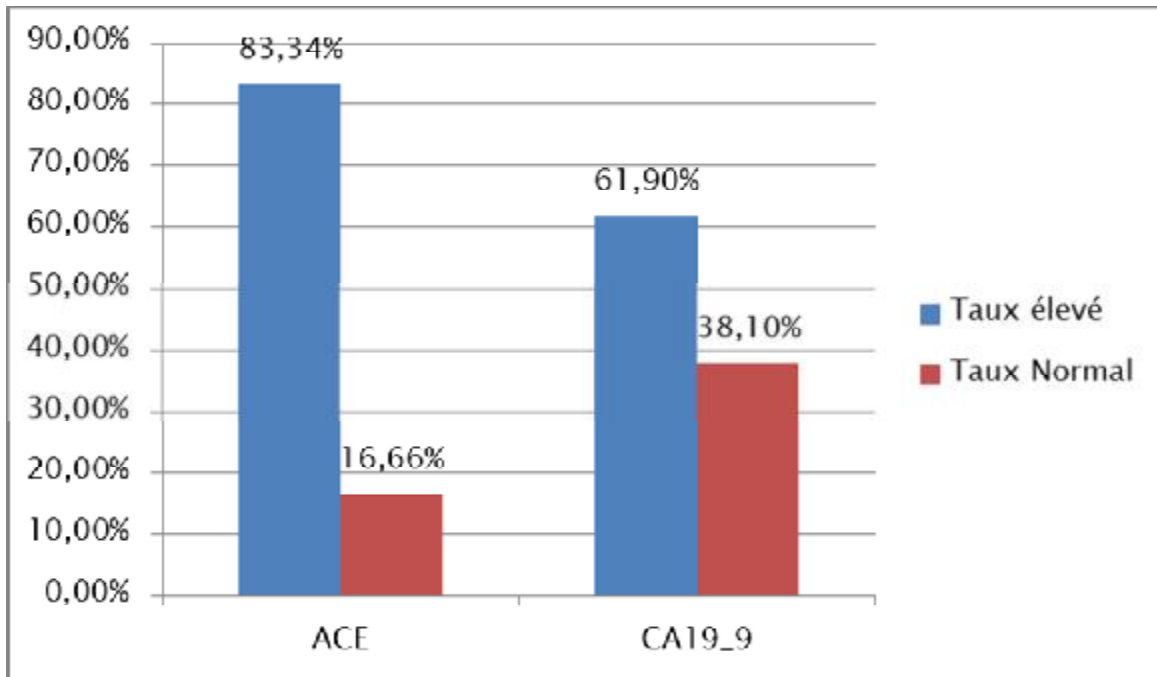


Figure 60: Les marqueurs tumoraux avant la chimiothérapie d'induction.

Après une chimiothérapie d'induction, dans 69,00% des cas l'évolution biologique était favorable marquée par une diminution du taux sérique d'ACE dans 90,00% des cas et sa stabilisation dans 10,00% et par une diminution du taux sérique du CA19_9 dans 80,00% et sa stabilisation dans 20,00%.

Lorsque l'évolution était défavorable, le taux sérique d'ACE augmenta dans tous les cas (100,00%) ce qui n'est observé que chez 85,00% des cas pour le taux du CA19_9 qui resta stable dans 15,00%. (Figure 61)

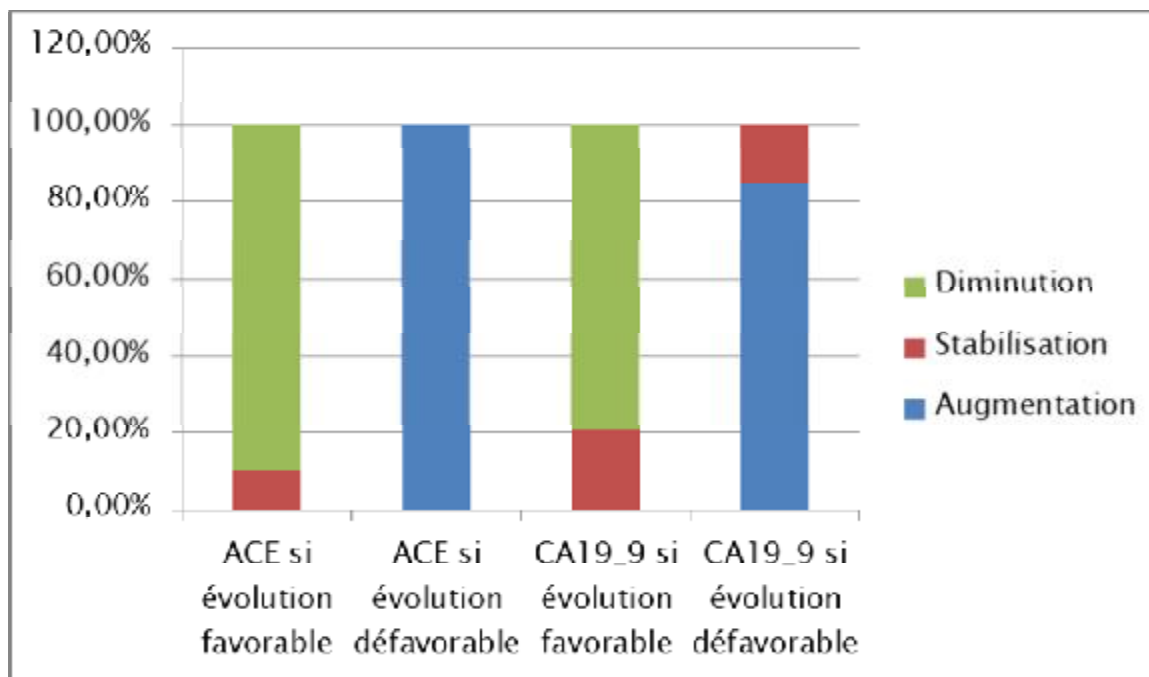


Figure 61: Evolution des marqueurs tumoraux en fonction de l'évolution de la résecabilité après chimiothérapie d'induction.

2. Evolution radiologique :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan radiologique de contrôle durant la prise en charge de leurs MH. Ce bilan a été réalisé dans les situations suivantes :

- Apparition ou exagération des signes cliniques.
- Augmentation des taux des marqueurs tumoraux.
- Surveillance radiologiques des lésions hépatiques au cours du traitement néo adjuvant selon les délais protocolaires.
- Après résection des métastases hépatiques selon les délais protocolaires.

La TDM thoraco abdomino pelvienne était l'examen de référence pratiquée chez tous les patients.

Pour les patients bénéficiant d'une chimiothérapie d'induction, l'évolution radiologique était favorable chez 41 malades (42,26%) et défavorable chez 20 patients (20,61%).

D. TRAITEMENT DES MHCCR :

I. Traitement chirurgical :

1. Voie d'abord :

La voie d'abord utilisée pour la résection hépatique était une laparotomie médiane dans 85,36% des cas (n=35) et une sous-costale dans 14,64% des cas (n=6). L'abord coelioscopique n'a pas été pratiqué dans la résection des MH dans notre série. (Figure 62).

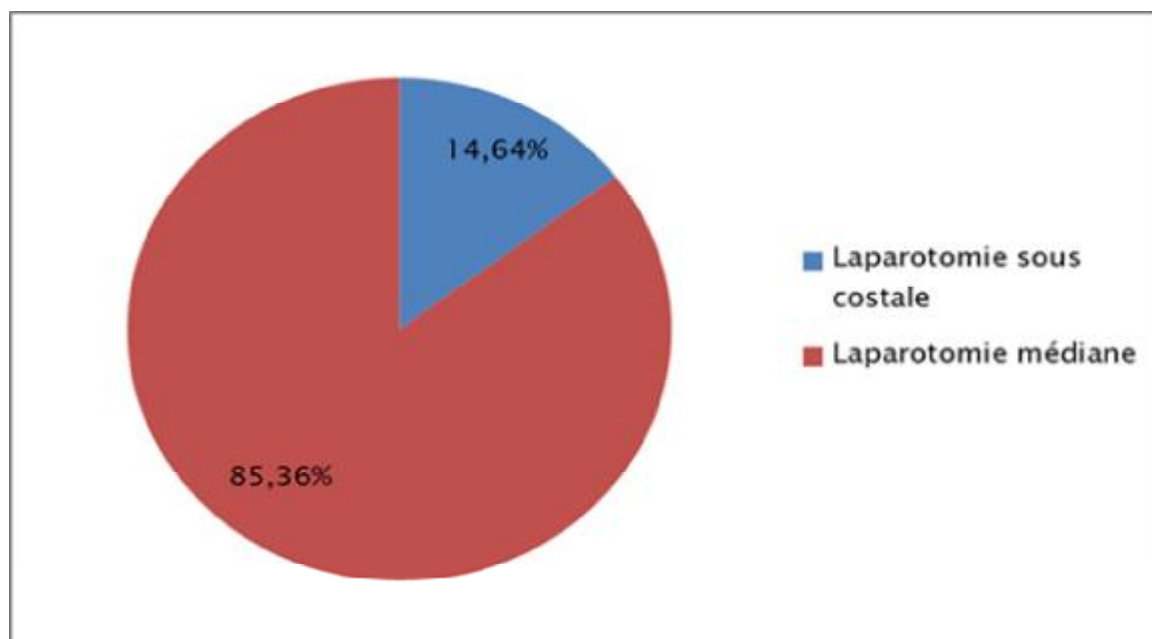


Figure 62: Voie d'abord chirurgicale dans notre série.

2. L'exploration per opératoire :

L'exploration per opératoire a permis de confirmer le diagnostic de MH dans tous les cas soit 100,00%.

Chez 4 patients, dont les MH étaient jugées résécables en préopératoire, l'exploration per opératoire, suite à la découverte de carcinose péritonéale dans 3 cas et d'envahissement ganglionnaire pédiculaires et cœliaque dans un cas, a transformé le statut de ces MH.

3. L'échographie per opératoire :

Dans notre série, la réalisation d'une échographie per opératoire n'était pas systématique. Cet examen était pratiqué chez seulement 13 patients (31,70%) parmi les 41 opérés pour MH.

Dans un seul cas, l'échographie per opératoire a permis de changer la conduite à tenir chirurgicale en mettant en évidence des rapports vasculaires étroits avec la MH.

4. Résection hépatique :

Dans notre série, 41 patients soit (42,26%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale des MH dont 56,00% (n= 23) étaient synchrones et 44,00% (n=18) métachrones. (Figures 63).

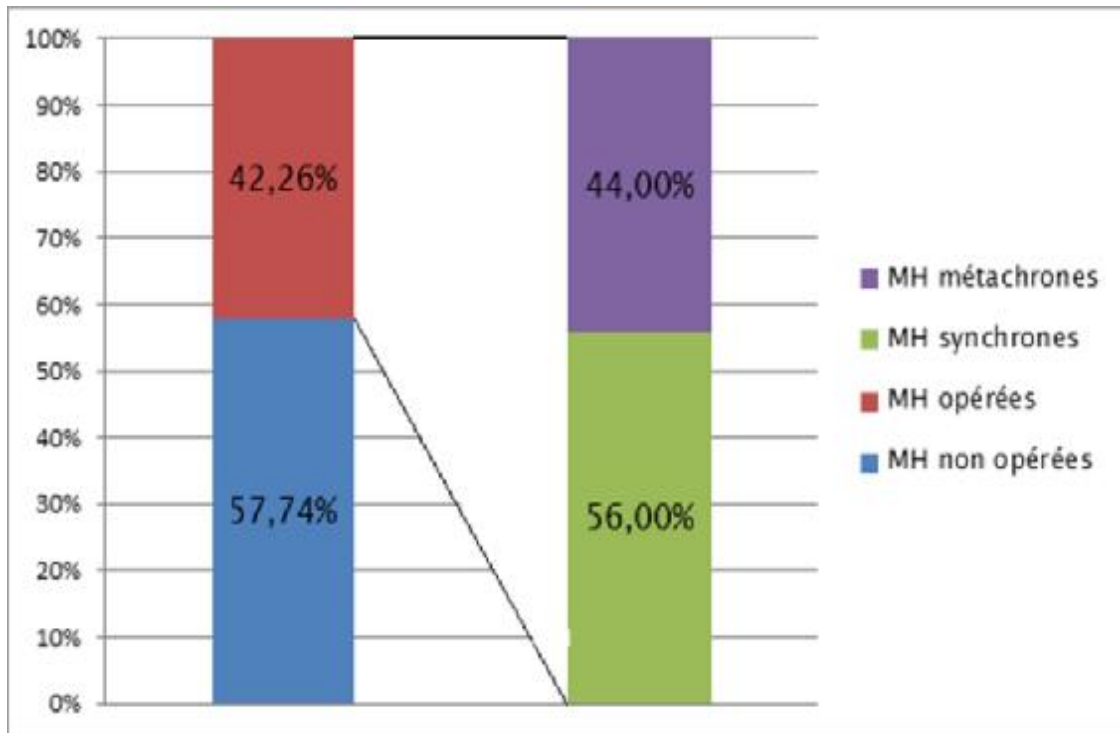


Figure 63: Opérabilité et délai d'apparition.

La résection chirurgicale des MH synchrones était combinée à celle de la tumeur primitive dans 73,90% (n= 17), et différée dans 26,10% (n= 6) (Figure 64).

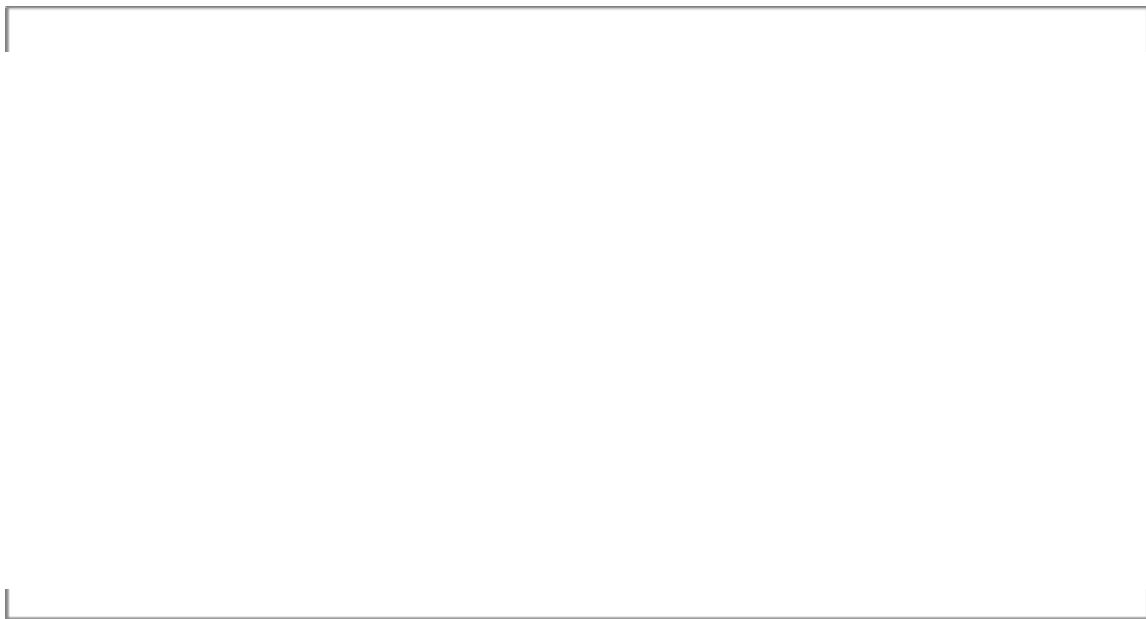


Figure 64: Répartition de chirurgie des MH synchrones en fonction de l'association à la résection du primitif.

La résection hépatique a consisté en 30 métastaséctomies, 8 segmentectomies, 3 bisegmentectomies. A noter qu'une résection hépatique peut associer deux gestes voire plus, comme c'était le cas pour 3 patients (segmentectomie + métastaséctomie) et 2 patients (bisegmentectomie + métastaséctomie).

5. Mortalité et morbidité post opératoire :

La mortalité post opératoire dans notre série était nulle.

L'infection de la paroi était la principale complication retrouvée dans notre série, elle concernait 3 patients. Les autres complications retrouvées étaient propres à la résection de la tumeur primitive en cas de résection combinée (fistule recto vaginale, péritonite post opératoire...).

II. Traitement non chirurgical :

1. Chimiothérapie :

Ø Chimiothérapie d'induction :

Tous les patients ayant des MH potentiellement résécables (n= 61) avaient bénéficié d'une chimiothérapie d'induction dont les protocoles utilisés sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 12).

Tableau 12 : Protocoles de chimiothérapie néo adjuvante ligne métastatique.

Protocole de chimiothérapie	Effectif (n=61)	Pourcentage
LV5FU2	6	9,83%
XELOX	21	34,42%
FOLFOX4	11	18,00%
XELIRI	14	22,95%
FOLFIRI	9	14,80%

13 patients ont pu bénéficier, d'un traitement antiangiogénique (dans notre série, le bevacizumab « AVASTIN® »).

Le nombre moyen de cures était de 7,32 cures (extrêmes allant de 3 à 12 cures). Une deuxième ligne métastatique a été pratiquée chez 34 cas.

Ø Chimiothérapie adjuvante :

Après la résection des MH, tous les patients (n= 41) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Ø Chimiothérapie palliative :

38,14% (n= 37) des patients ayant des MHCCR ont été jugé jamais résécables, initialement ou après chimiothérapie d'induction, sur les données du bilan radiologique ou après exploration per opératoire. Tous ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

2. Autres :

Dans notre série aucune embolisation portale ou méthode de destruction locale (Radiofréquence ou cryothérapie) n'a été pratiquée.

E. ANAPATHOLOGIE :

Dans notre série, la marge de résection hépatique établie par l'opérateur était toujours supérieure à 10 mm.

Toutes les métastases hépatiques réséquées ont été analysées histologiquement, 92,68% (n= 38) des lésions réséquées correspondaient au type histologique de la tumeur primitive alors que 7,31% (n= 3) des lésions étaient dépourvues de cellules tumorales, ce dernier cas correspond à des métastases survenant chez des patients ayant eu tous une chimiothérapie d'induction.

97,36% des MH étaient secondaires à un adénocarcinome lieberkühnien, alors que 2,64% l'était à un adénocarcinome colloïde muqueux.

F. EVOLUTION :

I. Récidive :

Dans notre série, on a noté 8 cas de récurrence après traitement chirurgical des MH, soit 19,51%. Avec un délai moyen d'apparition de 9,25 mois (extrêmes allant de 2mois à 15mois).

Dans 5 cas (62,50%) les récurrences étaient hépatiques isolées, dans 2 cas (25,00%) hépatiques et pulmonaires et dans 1 cas (12,50%) hépatique, pulmonaire et péritonéale.

L'augmentation de l'ACE était prédictive de récurrence dans 7 cas (87,50%), alors un cas de récurrence (12,50%) gardait un taux d'ACE normal. Par contre, le CA19_9 n'était augmenté que chez 3 patients (37,50%) ayant présenté des récurrences (Figure 65).

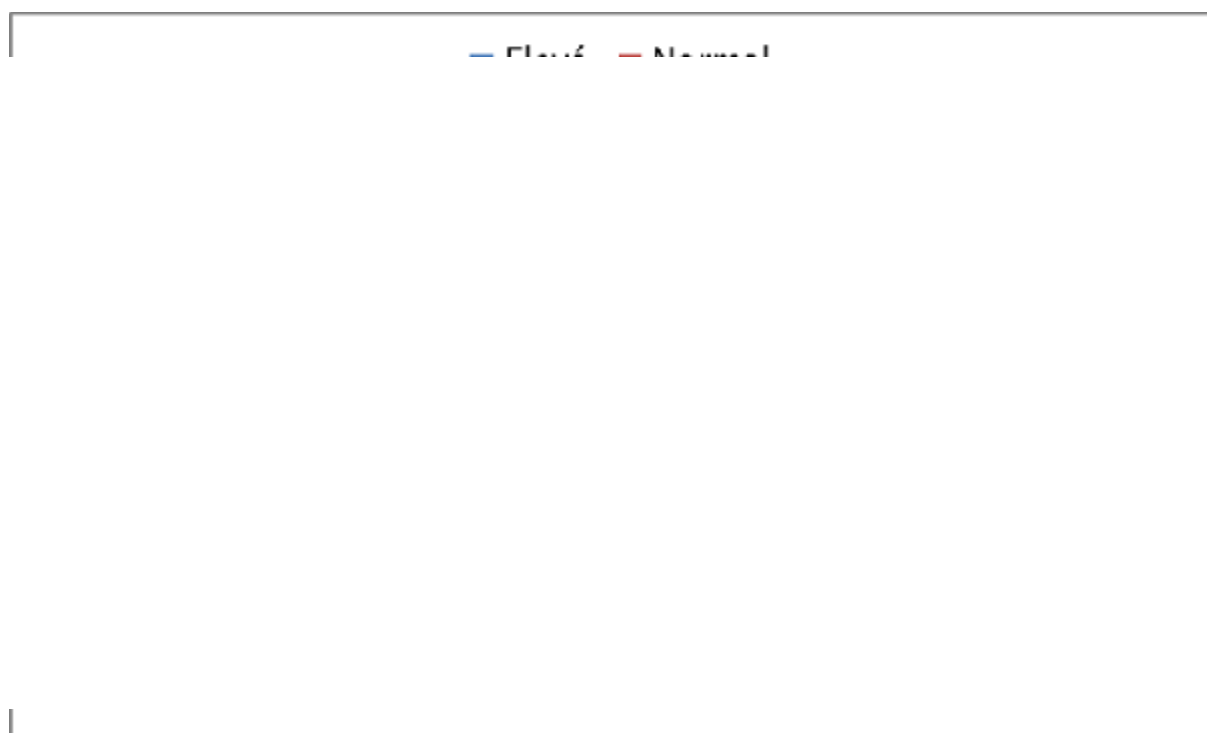


Figure 65: Répartition des marqueurs tumoraux chez les patients présentant des récurrences des MHCCR.

II. Survie :

Jusqu'à la fin de notre période d'étude, 11 patients sont décédés, 46 patients ont survécu, 40 patients ont été perdu de vue.

L'évaluation de ce paramètre n'a pu être effectuée que chez les patients qu'on a pu surveiller jusqu'à leur dernier rendez-vous de consultation ou jusqu'à leur décès confirmé par leurs proches lorsque ces derniers ont été joignables.

La survie globale des patients de notre étude était de 13,16 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 2 à 25 mois.

Ainsi, on a évalué la survie globale des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale et ceux traités exclusivement par chimiothérapie.

Ainsi les résultats relevés étaient :

La survie globale des patients ayant eu une résection chirurgicale de leurs MH était de 17,67 mois. Alors que la survie globale des patients traités exclusivement par chimiothérapie était de 6,71 mois.

DISCUSSION

A. EPIDEMIOLOGIE :

I. Fréquence :

On estime que la moitié de patients atteints de CCR développent des MH au cours de leur maladie. Elles sont synchrones dans 15 à 25% des cas et métachrones dans 25 à 40% des cas [63].

Dans notre série, la fréquence des MH chez les patients atteints de CCR était de 29,66%, ce qui reste inférieure à la plupart des séries rapportée dans la littérature.

La répartition des patients en fonction de la chronologie d'apparition des MH a objectivé une prédominance des MH synchrones 60,82% (n=59) par rapport aux MH métachrones 39,18% (n=38), contrairement aux données de la littérature où on retrouve que la fréquence de survenue de MH métachrones est supérieure à celle des MH synchrones (Tableau 13). Ceci peut être expliqué par le diagnostic des CCR à un stade avancé (métastatique) chez un grand nombre de patients. De même, la majorité des patients opérés pour un CCR métastatique sont perdus de vue après quelques mois de suivi post opératoire.

Tableau 13 : Tableau comparatif de la fréquence de survenue des MH entre les différentes séries.

Série	MH synchrones (%)	MH métachrones (%)	Nombre de patients
Wong et al [67]	49,40	50,60	170
Fong et al [68]	28,67	71,33	1001
Shaheen et al [66]	33,40	66,60	662
Ueno et al [65]	30,58	69,42	85
Notre série	60,82	39,18	97

II. Sexe :

Dans notre série, 55,67% des patients étaient des hommes contre 44,33% de femmes avec un sexe ratio de 1,25. Ce qui rejoint les données de la littérature. (Tableau 14).

Tableau 14: tableau comparatif de la prédominance du sexe entre les études.

Série	Femme (%)	Homme (%)	Nombre de patients
Wong et al [67]	38,00	62,00	170
Fong et al [68]	42,00	58,00	1001
Shaheen et al [66]	39,00	61,00	662
Ueno et al [65]	31,77	68,23	85
Notre série	44,33	55,67	97

Cette prédominance peut être justifiée par la fréquence plus élevée du cancer colorectal chez les hommes [64].

III. Age :

L'âge de survenu de MH dans notre série était de 60,78 ans avec des âges extrêmes allant de 16 ans à 80 ans. Ces résultats concordent parfaitement avec ceux rapportés dans la littérature comme illustre le tableau ci-dessous.

TABLEAU 15 : Tableau comparatif de moyenne d'âge de survenue des MHCCR entre les différentes séries.

Série	Age moyen	Nombre de patients
Wong et al [67]	64	170
Fong et al [68]	61	1001
Shaheen et al [66]	60	662
Ueno et al [65]	60,2	85
Bramhall et al [69]	62	212
Notre série	60,78	97

Même si l'âge des patients est considéré comme un facteur pronostic pour certains auteurs, aucune relation n'a été relevée entre la survenue de MH et l'âge des patients dans la littérature [64].

IV. Siège de la tumeur primitive :

Dans notre série, les MH étaient secondaires à un cancer colique dans 57,73% et à un cancer rectal dans 42,27% des cas. Même si, nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par Ueno et al [65], il existe cependant, une grande différence avec les résultats des grandes séries rapportées dans la littérature (Tableau 16), puisque les MH secondaires à un cancer rectal ne représentent, dans ces séries, que le ¼ de l'ensemble des MHCCR.

Tableau 16 : Répartition des MH en fonction du siège de la tumeur primitive.

Série	Siège colique (%)	Siège rectal (%)	Nombre de patients
Fong et al [68]	74,00	26,00	1001
Shaheen et al [66]	75,00	25,00	662
Ueno et al [65]	53,00	47,00	85
Notre série	57,73	42,27	97

B. Diagnostic des MHCCR :

I. clinique :

Les manifestations cliniques des MH sont rarement révélatrices, elles s'observent surtout dans les formes avancées [21].

Parmi les 97 patients de notre série, seulement quatre patients (4,12%) ont présenté des manifestations cliniques en rapport avec les MH, une douleur de l'hypochondre droit chez un patient et un ictère cutanéomuqueux chez trois patients.

L'examen clinique était anormal chez 8 patients mettant en évidence une hépatomégalie dans 5 cas et un ictère cutanéomuqueux dans 3 cas.

II. Biologie :

1. Bilan hépatique :

Les anomalies biologiques sont peu spécifiques et peu sensibles. Elles traduisent une cytolyse et/ou une cholestase sans aucune corrélation avec le volume ou le nombre de métastases hépatiques [21]. Bruno et al, ont rapporté, à partir d'une méta-analyse incluant 644 publications, qu'aucune variable biologique, en

dehors des marqueurs tumoraux, ne présente une valeur pronostic vis-à-vis les MHCCR [70].

2. Marqueurs tumoraux :

Pour la plus part des auteurs, c'est le paramètre biologique le plus sensible pour la prédiction de MH tout en sachant qu'il est moins sensible pour les métastases ganglionnaires et pulmonaires [72].

Deux études prospectives portant sur 71 et 305 patients ont retrouvé une sensibilité proche de 100% dans la confirmation du diagnostic de MH si le dosage de l'ACE était associé à une image échographique d'une lésion au niveau du foie et un taux élevé de gamma glutamyl-transférase (GGT) [73, 74].

Dans notre série, au moment du diagnostic des MH, 83,50% des patients avaient un taux sérique élevé de l'ACE alors que 16,50% avaient un taux normal. Ce qui rejoint les données de la littérature (Tableau 17).

Tableau 17 : Tableau comparatif du taux de l'ACE entre les séries.

Série	Taux d'ACE normal (%)	Taux d'ACE élevé (%)
Wong et al [67]	38,30	61,70
Shaheen et al [66]	42,00	58,00
Ueno et al [65]	25,88	74,12
Notre série	16,50	83,50

EN contrepartie, le taux de CA19-9 n'a été élevé que chez 42,26% des cas contre 57,73% où le taux était normal.

Wong et al [67], ainsi que Shaheen et al [66], ont rapporté une augmentation du CA19-9 respectivement dans 59,29% et 58% des cas au moment du diagnostic des MHCCR.

Une étude menée par Frenette et al [75], visant à comparer les performances des deux principaux marqueurs tumoraux des CCR sur une même population montre que l'ACE a une sensibilité supérieure à celle du CA19-9 pour le diagnostic du cancer colorectal et la détection des MH qui en découlent et pour un seuil de spécificité identique, les valeurs prédictives positives, les valeurs prédictives négatives et l'efficacité diagnostique de l'ACE sont meilleures. Or, la combinaison des deux marqueurs n'augmente pas leur sensibilité.

Les mêmes constatations ont été retrouvées dans notre série, où la sensibilité de l'ACE était supérieure à celle du CA19-9 dans la détection des MHCCR. En effet, au moment du diagnostic des MH, l'ACE était élevé dans 83,50% des cas contre 42,26% pour le CA19-9.

III. IMAGERIE :

1. Echographie abdominale :

Dans notre étude, la réalisation d'une échographie abdominale n'était pas systématique, elle était réalisée dans le cadre du suivi post thérapeutique des patients opérés pour cancer colorectal et/ou dans le cadre du diagnostic différentiel avec une lésion suspecte à la TDM.

31 patients ont pu bénéficier d'une échographie hépatique, permettant de poser le diagnostic de MH chez 28 patients dont 7 avaient des lésions inférieures à 2cm. Par contre, dans 3 cas, l'échographie n'a pas pu révéler de lésions métastatiques mises en évidence par la TDM. Ces lésions étaient uniques et mesurant moins de 2 cm.

2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM TAP hélicoïdale multibarette constitue l'examen de référence pour le bilan des MHCCR. Elle permet d'évaluer l'extension intrahépatique de la maladie avec une sensibilité et une spécificité diagnostic de 80 à 90% [17], et l'extension extrahépatique en particulier pulmonaire. Elle doit définir le nombre de métastases hépatiques, leur distribution dans le parenchyme et leur rapport avec les éléments vasculaires et biliaires.

Dans notre étude, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne a permis :

- De poser le diagnostic des MH dans tous les cas, en précisant le nombre, la taille, la densité et le siège des lésions. Cependant, la TDM était insuffisante pour la caractérisation de certaines lésions lorsque celles-ci étaient de taille millimétrique (8 cas). La surveillance de ces lésions sous chimiothérapie ainsi la réalisation d'une échographie ciblée a permis d'écartier la possibilité d'une origine métastatique.
- De préciser les rapports des MH avec les structures biliaires et vasculaires qui constituent un élément essentiel dans la décision de la résecabilité. un envahissement des veines sus hépatiques était mis en évidence chez 7 patients et un envahissement des voies biliaires intra hépatique dans 8 cas.
- De faire le bilan d'extension de la maladie métastatique extra hépatique.

Au terme de cet examen, nous avons réalisé une comparaison entre les caractéristiques des lésions métastatiques de notre série avec celles rapportées dans la littérature (Tableau 18).

Tableau 18: Caractéristiques des MH de notre série et celles des autres études.

Séries		Fong et al n=1001	Shaheen et al n=662	Ueno et al n=85	Notre série n=97
Nombre de MH	Inférieure à 3cm (%)	84,61	89,72	81,17	69,07
	Supérieure à 3cm (%)	15,39	10,28	18,83	30,93
Distribution des MH	Unilobaire (%)	60,24	75,80	80,00	53,60
	Bilobaire (%)	39,76	24,20	20,00	46,40
Localisation des métastases	Limitée au foie (%)	91,20	84,89	94,11	80,41
	Intra et extra hépatique (%)	8,80	15,11	5,89	19,59
Taille moyenne des MH (cm)		4,2	4,5	3,9	2,8

Les caractéristiques des MH dans notre série se distinguent par rapport à la littérature par une augmentation de la fréquence des :

- MH ayant une taille supérieure à 3 cm.
- Localisations bilobaires des MH.
- Localisations extra et intra hépatiques associées.

3. IRM hépatique :

L'IRM permet une meilleure caractérisation de la nature des lésions observées mais sa résolution spatiale reste inférieure à la TDM dans l'évaluation des rapports avec les structures vasculaires et biliaires [18, 19].

Dans notre étude, l'IRM a été réalisée chez 20 patients (20,61%) pour avoir une meilleure caractérisation des lésions hépatiques. Cet examen a confirmé les données rapportées par la TDM.

4. TEP-scann :

Le TEP-scann peut lever un doute sur une lésion supra-centimétrique vue à la TDM en évaluant son caractère hypermétabolique, mais permet surtout d'éliminer des localisations métastatiques extrahépatiques passées inaperçues en imagerie conventionnelle.

Aucun TEP-scann n'a été pratiquée chez nos patients dans notre étude, vue la non disponibilité et le cout élevé de cet examen.

C. BILAN DE RESECABILITE :

I. La maladie initiale :

1. Approche classique :

En cas de métastases hépatiques synchrones d'emblée résecables, la résection de la tumeur colorectale avec les métastases est justifiée car c'est le seul traitement qui permet la guérison avec 25 à 38% de survie à 5 ans [77, 78]. La résection chirurgicale peut être réalisée dans le même temps opératoire que la tumeur primitive ou à distance. Elias et coll [79], ont montré, sur une série de 53 exérèses combinées, que le risque digestif et hépatique n'était pas majoré. Jenkins et coll [80], trouve lors d'une étude comparative entre exérèse séquentielle (n=24) et combinée (n=22), une meilleur survie à 5ans dans les exérèses séquentielles que dans les combinées (35% vs 13%).

Dans notre série, nous avons réalisé une résection combinée chez 17 patients contre une résection séquentielle chez 6.

2. Nouvelle approche « le foie d'abord » pour le traitement des MH synchrones : [81]

L'approche classique pour les patients atteints de MH synchrones englobe la résection de la tumeur primitive, suivie d'une chimiothérapie adjuvante optionnel et finalement par la chirurgie du foie. Les avantages potentiels de cette approche sont, la prévention de la croissance de la tumeur primitive, l'occlusion intestinale ou le saignement du cancer colorectal. Toutefois, les principaux inconvénients sont la progression de la maladie métastatique hépatique au-delà de la résecabilité, surtout après un retard dans le paradigme de traitement en raison de la morbidité associée à la chirurgie colorectale, et l'apparition d'une hépatotoxicité grave et/ou la disparition des MH sous chimiothérapie.

Alors que certains auteurs ont donc soutenu une résection simultanée de la tumeur primaire et les MH synchrones, d'autres, ont préconisé une approche progressive dans laquelle le foie est opéré avant la tumeur primaire « Liver-first ».

Dans ce but, Mechteld et al, ont planifié cette stratégie pour 22 patients dans une évaluation prospective durant 5ans (2005-2010). L'approche a été réussie pour 18 patients, alors qu'elle avait échoué et déviée pour 4 à cause de la progression de la maladie initiale. La mortalité et la morbidité étaient similaires à l'approche classique. Les patients traités avec cette nouvelle stratégie ont tiré un avantage de survie globale considérable, bien que le taux de récurrence de la maladie reste relativement élevé, ce qui nécessite une approche multidisciplinaire [81].

II. La maladie hépatique :

1. Le nombre de MH :

Il est incontestable que le nombre de MH est très souvent retrouvé comme facteur indépendant de mauvais pronostic. Néanmoins, il n'existe pas de preuve définitive que le nombre de métastases doit constituer en soi une contre-indication à la résection, même s'il est clair que la multiplicité diminue la résécabilité technique [85].

Dans l'étude de Fong et al [68], la multiplicité des lésions métastatiques n'était pas un facteur délimitant la résécabilité avec une survie de 24% à 5ans. Minagawa et al [82] apportent un taux de résécabilité de 22,55% pour les patients ayant plus de 3 MH avec une survie à 3, 5 et 10ans de 46, 32 et 29% respectivement. Cependant, la résécabilité dans cette série augmente avec la diminution du nombre de MH.

Dans notre étude, le nombre de MH était un facteur influçant la résécabilité des MHCCR mais ne la contre-indiquant pas. En fait, le taux de résécabilité était de

68,29% pour les patients ayant moins de 2 MH contre un taux de 12,19% en cas de MH supérieures à 3 (Tableau 19).

Tableau 19: Implication du nombre de MH dans la résécabilité.

Série	Nombre de MH		
	Inférieure à 2 (%)	Entre 2 et 3 (%)	Supérieure à 3 (%)
Minagawa et al [82]	46,80	30,65	22,55
Iwatsuki et al [84]	69,50	-	30,50
Gayowski et al [83]	44,60	35,78	19,60
Notre série	68,29	19,52	12,19

2. La taille des MH :

Considérée isolément, la taille des MH, quelle qu'elle soit, ne doit pas constituer une contre-indication à la résection hépatique à condition que celle-ci soit techniquement possible.

Plusieurs études considèrent ce critère comme un facteur de mauvais pronostic, car l'envahissement extra-tumoral est corrélé à la taille. Dans la série de Fong et al [68], le taux de survie à 5 ans pour les MH dont la taille est supérieure à 10 cm est seulement de 14%. Bramhal et al [69], ont montré dans une étude incluant 212 patients, que la taille des MH est un facteur pronostic affectant la survie : 67% de survie à 3 ans dans le groupe « MH inférieure à 5cm » contre 44% dans le groupe « MH supérieur à 5cm ».

Dans notre série, le taux de résécabilité était influencé par la taille des MH, avec un taux maximal pour une taille entre de 2 et 5 cm, ce qui concorde avec les autres séries de la littérature (Tableau 20).

Tableau 20: Implication de la taille dans la résécabilité.

Série	Taille de MH		
	Inférieure à 2cm (%)	Entre 2 et 5cm (%)	Supérieure à 5cm (%)
Minagawa et al [82]	23,00	48,00	29,00
Iwatsuki et al [84]	5,00	50,66	44,34
Notre série	41,47	48,78	9,75

3. La localisation des MH :

L'équipe de Bolton et al [86], a rapporté une survie de 36% à 5ans après la résection des MH multiples et bilobaires. En fait le pourcentage du foie atteint est un critère déterminant pour la résécabilité des MH.

Minagawa et al [82], ainsi que Iwatsuki et al [84], ont rapporté respectivement un taux de résécabilité de 32% et 34,43% lorsque les MH étaient bilobaires.

Les résultats de notre étude concordent avec ceux des autres séries (Tableau 21), du fait que la localisation bilobaire n'était pas une contre-indication à la résécabilité dans 29,26%. Néanmoins, c'est un facteur qui la délimite (70,74% de résécabilité pour des MH unilobaires vs 29,26% pour des MH bilobaires).

Tableau 21 : Implication de la localisation des MH dans la résecabilité.

Série	Localisation des MH	
	Unilobaire (%)	Bilobaire (%)
Minagawa et al [82]	68,00	32,00
Iwatsuki et al [84]	65,57	34,43
Gayowski et al [83]	60,78	39,22
Notre série	70,74	29,26

4. L'envahissement vasculaire et biliaire :

L'envahissement vasculaire pose un problème de résecabilité technique selon le ou les vaisseaux concernés, afin de laisser en place un parenchyme normalement vascularisé et drainé. De ce fait, l'obtention d'une marge de résection est un défi parfois impossible à conquérir [87]. Les procédés de reconstruction vasculaire peuvent néanmoins permettre d'obtenir cette clairance [88].

Minagawa et al [82] et Yasui et al [89], ne considèrent pas ce critère comme facteur pronostic. Par contre, Gayowski et al [83], l'intègrent dans leur score.

La fréquence de l'envahissement vasculaire dans notre série était de 7,21% contre-indiquant la résecabilité chez ces patients.

L'envahissement biliaire est une éventualité rare (Tableau 22), 7,66% dans la série de Minagawa et al [82]. Dans notre série, 8,24% des patients avaient un envahissement biliaire intrahépatique associés à des localisations multiples et bilobaires.

Tableau 22 : La fréquence de l’envahissement vasculaire et biliaire dans notre série rapporté à la littérature.

Série	Envahissement vasculaire (%)	Envahissement biliaire (%)
Minagawa et al [82]	10,21	7,66
Iwatsuki et al [84]	1,96	1,31
Fong et al [68]	1,00	0,2%
Notre série	7,21	8,24

III. La maladie extrahépatique :

1. Atteinte ganglionnaire pédiculaire hépatique ou cœliaque :

La fréquence de l’envahissement ganglionnaire macroscopique semble rare selon la littérature: (1% à 12,5%), mais celle de l’envahissement microscopique est plus fréquente : 11 à 19% [90, 91, 92].

L’envahissement ganglionnaire pédiculaire et à fortiori cœliaque, longtemps considéré comme une maladie extrahépatique, représentait pour beaucoup une contre-indication à l’exérèse hépatique, car elles étaient considérées comme des métastases de la métastase ou une lésion extrahépatique. Cette position reposait sur les résultats de la série d’Ekberg [91] et celle du registre américain (un seul survivant N+ à 5ans, donc égal à l’absence de résection).

Une revue systématique de la littérature de Rodgers et Coll, [93] a montré que l’envahissement ganglionnaire (N+) était un facteur pronostic majeur, aussi important que la marge de résection et que la présence de lésions extra hépatiques. Ainsi, Nordlinger et al [94], rapportaient une survie de 12% à 5ans chez les patients N+. Dans le même but, Nakamura et al [95], ont trouvé, au cours d’une étude rétrospective sur 13 ans incluant 22 patients dont 6 avaient un envahissement

ganglionnaire pédiculaire, que la lymphadénectomie augmentait la survie (survie à 3 ans dans le groupe N+ 40%).

La série prospective de Jaeck et al [96], a rapporté en détail l'influence du caractère N+ (en distinguant deux groupes ganglionnaires) sur la survie à long terme chez 17 des 160 (10,6%) patients N+ (G1 = adénopathie du pédicule hépatique et rétro pancréatique, G2 = artère hépatique commune et tronc coélique). La survie était significativement plus basse dans le groupe N+ (survie à 3 ans 19% vs 62%). L'envahissement ganglionnaire était le facteur pronostic le plus important après analyse multivariée (autres facteurs: présence d'un nodule de carcinose péritonéale, nombre de lésions supérieur ou égal à 4, lésion synchrone, lésions bilobaires), dans cette série, des facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire ont été trouvés : plus de 3 lésions, lésion des segments IV et/ou V, existence d'un nodule de carcinose péritonéale, métastase hépatique peu différenciée.

Dans notre série, 5,15% des patients (n=5) avaient un envahissement ganglionnaire pédiculaire et coélique. Le tableau ci-dessous rapporte la fréquence d'adénopathies envahies ainsi que la survie à 5ans.

Tableau 23 : Envahissement ganglionnaire pédiculaire et survie.

Série	Nombre de patient	Nombre N+	Nombre de survivants à 3ans	Nombre de survivants à 5ans
Minagawa et al [82]	168	8	-	1 patient N+
Gayowski et al [83]	64	8	-	0
Iwatsuki et al [84]	305	9	1	0
Fong et al [68]	104	7	-	0
Notre série	97	5	-	-

2. La carcinose péritonéale :

La carcinose péritonéale est le plus souvent découverte en peropératoire. Cette découverte est une éventualité assez rare. Dans la série de Jarnagin et coll [97], la fréquence de la carcinose péritonéale associée à des MHCCR était de 3,3% (Tableau 24).

Nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux de la littérature, avec une fréquence de 11,34%.

L'existence de carcinose péritonéale est reconnue de façon consensuelle comme une contre-indication à la résection hépatique. Cette règle justifie une laparoscopie pour une exploration complète de la cavité abdominale. [92, 98]

Tableau 24 : tableau comparatif de la fréquence de la carcinose péritonéale entre les différentes séries.

Série	Nombre de patients	Pourcentage de carcinose péritonéale (%)
Minagawa et al [82]	235	2,6
Iwatsuki et al [84]	305	1,6
Ueno et al [65]	85	2,35
Fong et al [68]	1001	0,7
Notre série	97	11,34

Dans notre série, la résécabilité était rejetée dans tous les cas de carcinose péritonéale.

IV. La maladie extrahépatique extra-abdominale :

Plusieurs auteurs ont étudié spécifiquement le résultat du traitement chirurgical de métastases pulmonaires et hépatiques. Fong et al [68], ont trouvé une fréquence de métastases pulmonaires de 2% en association aux MH, la survie à 5ans après résection curative dans les deux sites métastatiques ne dépassait pas les 18%.

Dans notre série, 16,49% des localisations extrahépatiques étaient pulmonaires, ce qui a contre-indiqué la résection hépatique.

En résumé :

- La résécabilité dans notre série était influencée par le nombre, la taille et la distribution des MHCCR.
- L'existence d'un envahissement vasculaire ou biliaire était toujours associé à une maladie métastatique évoluée, d'où la non résécabilité.
- L'envahissement ganglionnaire pédiculaire hépatique et/ou coélique était toujours associé à un taux de résection nul.
- La présence d'une localisation secondaire péritonéale ou pulmonaire était toujours associée à un taux de résécabilité nul.

D. Traitement chirurgical des MHCCR :

I. L'exploration peropératoire :

L'exploration visuelle et palpatoire minutieuse de la cavité abdominale reste indispensables pour détecter une localisation extrahépatique intraabdominale pouvant échapper à l'imagerie préopératoire [99].

Dans notre série, l'exploration peropératoire a permis de changer le statut de résecabilité chez 4 patients après la découverte d'une carcinose péritonéale chez 3 patients et un envahissement ganglionnaire pédiculaire hépatique et coéliqua chez un autre. Ce qui prouve l'importance de ce temps dans la décision de la résecabilité finale.

Les mêmes conclusions étaient rapportées par d'autres études résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 25 : Evolution de la résecabilité des MH après exploration peropératoire.

Série	Nombre de patients	Résection effective (%)
Gibbs et al [92]	159	61
Jarnagin et al [97]	534	78
Figueras et al [100]	259	91
Notre série	45	91

Résection effective (RE) : rapport patients réséqués/patients estimés résecables sur les données du bilan préopératoire.

II. L'échographie peropératoire (EPO):

Depuis les années 80, l'EPO est reconnue comme l'outil de référence pour l'exploration opératoire d'une masse hépatique [102]. Bloed et al [101], ont estimé sa sensibilité entre 79% et 100%.

Dans l'étude de Zacherl et al [103], l'échographie peropératoire a permis de changer l'attitude thérapeutique dans 22,8% des cas. De même, Bismuth et al [104], ont montré que l'EPO a apporté des données supplémentaires dans 35% des cas par rapport aux explorations préopératoire (TDM, échographie transpariétale) et modifier la prise en charge thérapeutique dans 15% des cas.

De ce fait, l'échographie peropératoire est indispensable pour l'évaluation finale de la résecabilité des MH.

Dans notre série, la réalisation d'une échographie per opératoire n'était pas systématique. Cet examen était pratiqué chez seulement 13 patients (31,70%) parmi les 41 ayant été opérés pour des MH. Dans un seul cas, l'échographie per opératoire a permis de changer la conduite à tenir chirurgicale.

III. La résection chirurgicale :

1. Type de résection chirurgicale :

Dans notre série, la totalité des résections chirurgicales réalisées, étaient des hépatectomies mineures qui consistaient en 30 métastasectomies, 5 segmentectomies, 3 segmentectomies+métastasectomie, une bisegmentectomie et 2 bisegmentectomie+métastasectomie. Nous avons élaboré une comparaison entre notre conduite chirurgicale avec celle des autres séries (Tableau 26).

Tableau 26: Tableau comparative entre les techniques chirurgicales :

Séries	M	S	BS	TS	HD	HG	HDE	HGE
Minagawa et al [82] (n=235)	137	6	42	2	18	16	10	4
Shaheen et al [66] (n=662)	243	41	72	58	108	31	101	8
Fong et al [68] (n=1001)	132	111	186	335	188	49	-	-
Notre série (n=41)	30	8	3	-	-	-	-	-

M: métastaséctomie ; S: segmentectomie ; BS: bisegmentectomie
 TS: trisegmentectomie ; HD: hépatectomie droite ; HG: hépatectomie gauche ; HDE:
 hépatectomie droite élargie ; HGE: hépatectomie gauche élargie.

Nous constatant à travers cette comparaison, que nos attitudes sont plus conservatrices que les autres séries.

2. Marge De Résection :

L'existence d'une marge envahie est reconnue comme un équivalent d'intervention palliative. La nécessité d'une intervention R0 est donc reconnue et consensuelle. Concernant l'épaisseur requise de cette marge de sécurité, déterminer une valeur précise « obligatoire » est difficile, et illusoire.

Des études ont suggéré que la marge de résection doit être au moins 1 cm pour assurer un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 45% [105, 106].

Kokudo et al [107], ont montré que 80% des récurrences locales se développent dans une marge de 2mm par rapport à la métastase.

A la lumière de ces résultats, il est recommandé d'avoir une marge prévisionnelle d'au moins de 5mm.

Dans notre étude, une marge de résection supérieure à 10 mm a été toujours établie, ainsi l'analyse histologique des pièces opératoires avait objectivé une marge de résection saine dans tous les cas.

3. Hépatectomie « en deux temps » :

Cette stratégie décrite par Adam et al, consiste à réséquer le plus grand nombre possible de métastases dans un premier temps, puis à réséquer les métastases restantes dans un deuxième temps après obtention d'une régénération hépatique. Les patients entre les deux temps opératoires reçoivent une chimiothérapie. La survie observée pour les 13 patients opérés dans cette série a été de 35% à 3 ans [118].

Cette stratégie peut inclure une embolisation portale du foie tumoral restant après la première résection et enfin réaliser une résection R0 après obtention d'une hypertrophie suffisante [119].

4. MORTALITE ET MORBIDITE POSTOPERATOIRE:

Dans notre série, aucune mortalité post opératoire n'a été notée, ce qui diffère de ce qui est rapporté dans les autres séries (Tableau 27). Ce qui peut être expliqué par les hépatectomies mineures réalisées chez la plus part de nos patients contrairement aux résultats des autres séries (hépatectomie majeures) qui rapportent une mortalité postopératoire pouvant aller jusqu'à 5%. Les mêmes constatations peuvent être faites concernant la morbidité qui n'a pas dépassé les 7,31% dans notre série.

Tableau 27 : Tableau comparatif entre le taux de mortalité et morbidité postopératoire et le type de résection chirurgicale.

Série	Hépatectomie mineure (%)	Hépatectomie majeure (%)	Complications Postopératoires (%)	Mortalité postopératoire (%)
Wong et al [67]	43,00	57,00	17,00	3,00
Fong et al [68]	42,85	57,15	3,30	2,80
Sheehan et al [66]	54,00	46,00	2,26	5,00
Ueno et al [65]	52,94	47,06	9,41	3,52
Notre série	100	0	7,31	0

E. TRAITEMENT NON CHIRURGICAL :

I. L'embolisation portale :

L'embolisation portale est une technique qui consiste à induire une atrophie préalable des segments que l'on souhaite réséquer. Cette atrophie s'accompagne d'une hypertrophie compensatrice des segments qui n'ont pas été embolisés et donc d'une augmentation du volume résiduel au décours de l'hépatectomie. Cette atrophie est provoquée par une interruption de la vascularisation portale [108]. Le rationnel de l'embolisation portale (EP) pour réduire le risque de ces hépatectomies est triples : premièrement, la chirurgie des MHCCR est de plus en plus extensive et l'insuffisance hépatocellulaire représente la première cause de mortalité après hépatectomie majeure pour MH, deuxièmement, l'existence d'une hépatopathie sous-jacente, plus fréquente chez les patients du fait des chimiothérapies néoadjuvantes et du terrain, pourrait altérer la fonction hépatique ou les capacités de régénération postopératoires et, troisièmement, le risque opératoire pourrait être majoré si une hépatectomie majeure est associée à un geste d'exérèse de la tumeur primitive [109].

L'obstruction portale peut être provoquée par une embolisation endoluminale à l'aide de colles biologiques, de colles acryliques ou d'alcool ou par une ligature [110].

L'embolisation peut se faire par un cathétérisme d'une veine iléocolique, ce qui nécessite un abord chirurgical de la dernière anse. Elle peut également se faire, et c'est aujourd'hui la technique la plus répandue, par voie transcutanée transhépatique en ponctionnant sous contrôle échographique une branche portale. La ponction peut se faire par une anesthésie locale ou sédation et la procédure dure entre 45 et 90 minutes. L'abord peut être :

-homolatéral au territoire embolisé, l'injection se faisant à contre-courant après avoir obstrué transitoirement l'origine de la branche par un ballonnet.

-ou controlatéral, l'injection se faisant en flux libre. Cette manœuvre peut être délicate lorsque la circulation portale est ralentie ou risque d'embolisation par reflux des territoires que l'on souhaite préserver.

La ligature chirurgicale porte habituellement sur la branche droite de la veine porte qui est abordée en disséquant le bord postérieur droit du pédicule hépatique et en abaissant la face antérieure du tronc de la veine porte. La ligature est faite avec un fil non résorbable, ce qui facilite l'identification des éléments pédiculaires lors de la réintervention [111].

Un scanner volumétrique (Figure 66) est réalisé avant l'embolisation portale et juste avant la chirurgie afin de vérifier la bonne hypertrophie du foie. Les méthodes chirurgicales peuvent être utilisées dans le temps de la chirurgie colique pour préparer la future hépatectomie ou lorsque une chirurgie hépatique en deux temps s'avère nécessaire pour pouvoir traiter des métastases bilatérales non résécables en un seul temps opératoire.

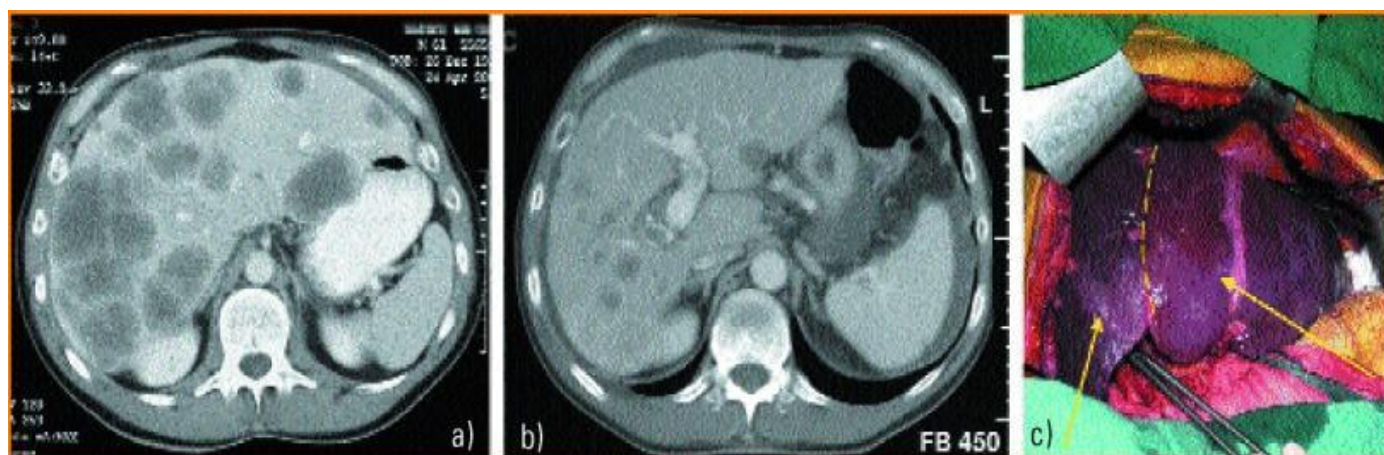


Figure 66: Le scanner (a) montre plusieurs lésions localisées dans les deux lobes du foie. Ce patient a subi une ligature portale droite et a reçu une chimiothérapie sélective intra-hépatique. Dans la figure (b) le nombre et la taille des lésions ont diminué de façon spectaculaire après 3 mois de chimiothérapie intraartérielle (3 cycles). En peropératoire (c) nous pouvons observer l'hypotrophie du lobe droit (petite flèche) et l'hypertrophie compensatrice du lobe gauche (grande flèche). Ce patient a bénéficié d'une résection chirurgicale (hépatectomie droite élargie au segment IV) associée à une radiofréquence de petites lésions (<0,5cm) du lobe gauche passées inaperçues lors du PET-scan [112].

La faisabilité de la technique est proche de 100% selon les équipes spécialisées, et sa morbidité est minime. Dans des séries récentes, 27 à 63% des hépatectomies majeures ont été rendues possible grâce à L'EP. Cette variabilité de ce pourcentage souligne l'absence de standardisation de son indication. Par ailleurs, l'efficacité de l'EP est comparable à celle de la ligature chirurgicale dans la plupart des études [109].

Dans notre série, aucune embolisation portale pour MHCCR n'a été effectuée.

II. Chimiothérapie :

La chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques a subi de profonds remaniements ces dernières années. Il y'a moins d'une quinzaine d'années, les chimiothérapies les plus actives dans cette maladie de type 5-fluoro-uracile (5FU) – acide folinique ou 5FU–méthotrexate donnaient dans de grandes méta-analyses des médianes de survie de l'ordre de 11mois [113, 114]. Quelques années plus tard, il a été démontré que l'utilisation séquentielle de chimiothérapies combinées 5FU-acide folinique–oxaliplatine (FOLFOX) suivi de 5FU–acide folinique–Irinotécan (FOLFIRI) ou du FOLFIRI suivi du FOLFOX pouvait permettre d'obtenir environ 21mois de médiane de survie [115]. Ces deux stratégies se sont donc imposées progressivement.

Par ailleurs, le développement des thérapies ciblées offre de nouvelles possibilités de traitement général afin d'augmenter le taux de résecabilité de MH des CCR. Trois molécules en particulier ont démontré leur efficacité en termes de réponse tumorale :

- Le bevacizumab: anticorps monoclonal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor).
- Le cétuximab: anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur à l'EGF (epithelial growth factor) qui ne peut être prescrit qu'après vérification de l'absence de mutation KRAS.
- Le panitumumab: anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur à l'EGF qui ne peut être prescrit qu'après vérification de l'absence de mutation KRAS.

L'efficacité de la chimiothérapie a été améliorée aussi par l'apparition de nouveaux modes d'administration. Elle peut être administrée par voie systémique, intra-artérielle, intra-porale ou encore par voie intra-péritonéale, et elle est soit préopératoire, postopératoire ou palliative.

1. La chimiothérapie préopératoire :

Elle est qualifiée de « néoadjuvante » lorsqu'elle s'adresse à des patients d'emblée considérés comme résécables. C'est une chimiothérapie «d'induction» quand elle est administrée de nécessité devant des métastases non résécables dans l'espoir de devenir résécables ultérieurement [116].

a. Chimiothérapie d'induction :

Schématiquement, trois grands objectifs peuvent être assignés à la chimiothérapie d'induction dans les MHCCR : [117]

- Ø l'augmentation de la résécabilité des patients.
- Ø la sélection des patients susceptibles de bénéficier réellement de la chirurgie et le choix du « bon moment » pour réaliser le traitement chirurgical.
- Ø la prévention de la récurrence et l'amélioration de la survie après hépatectomie.

La seule contre-indication formelle de la résécabilité est l'impossibilité de réaliser une hépatectomie emportant la totalité des métastases en laissant un parenchyme restant viable et de volume au moins égal à 30% du foie total [118]. Dans ce cadre, le but de la chimiothérapie d'induction est de diminuer le volume tumoral pour rendre ces malades résécables.

Dans l'étude de l'hôpital Paul Brousse [119], parmi 1439 patients avec MHCCR, 335 (23%) étaient d'emblée résécables et 1104 (77%) non résécables. Grâce à la chimiothérapie, 138 patients parmi les 1104 (12,5%) ont pu être opérés. C'est une réponse à une chimiothérapie de première ligne dans 77% des cas, de deuxième ligne dans 12% des cas et de troisième ligne dans 9% des cas qui a permis d'atteindre cette résécabilité secondaire. Dans le même but, plusieurs études ont été effectuées et qui sont résumées dans le tableau ci-dessus.

Les résultats de notre série étaient plus ou moins concordants avec ceux des autres études avec un taux de résecabilité initiale de 16,50% (n=16), grâce à la chimiothérapie d'induction, le taux de résecabilité a augmenté de 29,90% avec un taux de résecabilité secondaire de 46,40%, c'était une réponse à une chimiothérapie de première ligne dans 44,26% (n=27), de deuxième ligne dans 55,74% (n=34).

Tableau 28: Taux de résection des MH initialement non résecables après l'administration de la chimiothérapie préopératoire.

Série	Année	Nombre de patients	Chimiothérapie	Taux de réponse (%)	Taux de résection (%)	Survie à 5ans (%)
Bismuth [124]	1996	53	FOLFOX	16	-	40
Adam [119]	2004	1104	FOLFOX	12,5	-	39
Pozzo [120]	2004	40	FOLFIRI	32,5	47,5	-
Alberts [123]	2005	42	FOLFOX	33,3	59,5	-
Ho [121]	2005	40	FOLFIRI	10	55	-
Masi [122]	2006	74	FOLFIRIFOX	25,7	71,6	36,8
Notre série	2012	61	Xélox/FOLFOX4/ FOLFIRI/LV5FU2/ XELIRI	29,90	46,40	-

b. Chimiothérapie néoadjuvante :

En cas de MH d'emblée résecables, la chirurgie doit être envisagée d'emblée, car c'est le seul traitement à visée curative. Néanmoins, la prise en compte des facteurs pronostiques négatifs chez un malade donné, l'efficacité plus grande de la

chimiothérapie a fait émerger des nuances dans la prise en charge des malades d'emblée résécables.

En fait, même si les MH sont d'emblée résécables, la chimiothérapie périopératoire peut apporter deux bénéfices majeurs : [125].

Ø Elle permet l'éradication des cellules tumorales dormantes dans le foie et d'éliminer ainsi la maladie micro-métastatique, ce qui retentit positivement sur la survie sans récurrence et la survie globale. L'étude de Nordlinger et al [132], a comparé la chirurgie seule à une chimiothérapie néoadjuvante de type FOLFOX4 chez des patients résécables d'emblée. A 12 mois, la survie sans progression, chez les patients opérés, était de 55,6% dans le groupe chirurgie seule vs 78,1% dans le groupe chirurgie et chimiothérapie périopératoire. Ils retrouvaient une amélioration de la survie sans progression à 3 ans de 28,1% à 35,4%. La morbi-mortalité postopératoire n'était pas différente entre les 2 groupes. Dans le même but, une étude rétrospective, menée en collaboration avec le groupe de Yokohama (Japon) sur une population sélectionnée de patients réséqués d'au moins 5 MHCCR bilobaires, apporte un début de réponse à la question de l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante pour des MHCCR résécables [126]. Une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX ou par FOLFIRI a été réalisée chez 48 patients. Cette stratégie a été comparée à un groupe de 23 patients opérés dans la même situation mais n'ayant pas reçu de chimiothérapie avant hépatectomie. Dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie, le suivi moyen était de 30 mois et de 23 mois dans le groupe n'ayant pas reçu de traitement préalable. La survie globale et sans récurrence, après hépatectomie n'était pas significativement différente. En revanche, la survie globale après

le diagnostic des métastases était significativement meilleure dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie.

Ø La chimiothérapie permet de tester la chimiosensibilité des MH [1127] afin de guider le choix de la chimiothérapie la plus adaptée à administrer en postopératoire et de mieux sélectionner les malades pouvant bénéficier de la chirurgie d'exérèse. Allen et al, ont comparé les résultats oncologiques de malades opérés de MH synchrones ayant reçu ou non de chimiothérapie préopératoire [128]. Les malades des groupes étaient comparables en ce qui concerne l'extension de la maladie métastatique. La survie à 5ans des malades ayant reçu une chimiothérapie préopératoire n'était pas différente de celle n'ayant pas reçu de chimiothérapie. En revanche, le sous-groupe de malade ayant une maladie stable ou ayant répondu à la chimiothérapie préopératoire avait un taux de survie à 5ans significativement plus élevé que les malades n'ayant pas reçu de chimiothérapie préopératoire (85% vs 35% respectivement). Dans une deuxième étude n'incluant que des malades ayant eu une chirurgie à visée curative de leurs métastases hépatiques après une chimiothérapie préopératoire, Adam et al, ont montré que le taux de survie des malades ayant progressé sous chimiothérapie n'était que de 8% à 5ans, ce qui était significativement inférieur à celui observé chez les malades ayant répondu ou ayant une maladie stable sous chimiothérapie [129]. Dans cette étude, la progression tumorale au cours chimiothérapie préopératoire était un facteur indépendant de mauvais pronostic et les auteurs concluaient qu'une progression sous chimiothérapie était une contre-indication à la chirurgie d'exérèse.

Malgré les bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante, cette dernière peut avoir un certain nombre d'effets délétères pouvant compliquer la stratégie

thérapeutique chez ces malades. En effet, plusieurs études ont montré que la chimiothérapie administrée pour les MH d'origine colorectale, en particulier basée sur les nouvelles drogues cytotoxiques (Oxaliplatine, Irinotécan), pouvait induire des lésions du parenchyme hépatique non tumoral et majorer la morbidité opératoire de la chirurgie d'exérèse [130, 131]. Karoui et al, ont comparé 45 patients ayant reçu une chimiothérapie systémique moins de deux mois avant la résection avec 22 patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie au cours des 6 mois précédant la résection [71]. Aucun décès en post-opératoires n'a été rapporté dans les deux groupes. Cependant, les complications post opératoires étaient beaucoup plus élevées dans le groupe chimiothérapie (17 sur 45 patients vs 3 sur 22). L'insuffisance hépatique est survenue dans cinq cas dans le groupe chimiothérapie, mais n'a pas eu lieu dans le groupe sans chimiothérapie. En outre, la morbidité post-opératoire a été corrélée avec le nombre de cycles de chimiothérapie administrés avant la chirurgie. L'examen anatomopathologique du parenchyme hépatique non tumoral, a objectivé la présence des modifications vasculaires, tels que la dilatation sinusoidale, l'atrophie et la nécrose des hépatocytes.

Un autre risque potentiel de la chimiothérapie préopératoire est que des MH, initialement résécables, progressent au cours de la chimiothérapie préopératoire et ne soient plus accessibles à une chirurgie d'exérèse à visée curative. Dans l'étude de Nordlinger et al [132], les MH ont progressé au cours de cette chimiothérapie préopératoire chez 12 des 182 malades (7%) dont 8 n'avaient pas bénéficié d'une résection hépatique curative du fait de l'apparition de métastases extrahépatiques chez 4 malades et la progression de la maladie hépatiques chez les 4 autres, alors que ces 8 patients étaient initialement résécables. Un autre inconvénient potentiel de la chimiothérapie en préopératoire est la disparition ou la calcification complète en imagerie des MH, dans cette situation, le problème est de savoir s'il existe une

corrélation entre la réponse radiologique complète et la réponse histologique complète et si une MH ayant disparu à la radiologie peut être considérée comme stérilisée et guérie par la chimiothérapie. Afin de répondre à cette question, une étude menée par Goyer et al [133], a évalué chez 39 patients le devenir de 66 MH disparues au cours d'une chimiothérapie. Cette étude a montré qu'il persistait des cellules tumorales viables au niveau du site initial de la lésion disparue sous chimiothérapie dans plus de 80% des cas. La conclusion de cette étude était que la disparition complète d'une MH en imagerie ou à l'exploration peropératoire n'était que rarement synonyme de guérison histologique. Au plan pratique, en cas de disparition complète de MH en cours de chimiothérapie, le site initial des MH disparues doit être de principe réséqué ou détruit par radiofréquence afin d'éviter une récurrence sur le site initial de la métastase hépatique disparue. Cependant, la résection ou la destruction du site initial de la MH disparue peut être un véritable challenge en peropératoire pour le chirurgien quand aucune lésion n'est visible. C'est la raison pour laquelle plusieurs auteurs préfèrent de réaliser d'emblée la résection hépatique devant chaque métastase d'emblée résécable.

2. Chimiothérapie postopératoire (adjuvante) :

Le principe de la chimiothérapie postopératoire repose sur le traitement de la maladie hépatique microscopique potentielle que la chirurgie méconnaît lors de l'intervention d'exérèse afin d'éviter le risque de récurrence.

Dans l'étude du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, Kemeny et al, ont montré un réel bénéfice de la chimiothérapie post-résection, grâce à l'administration d'une chimiothérapie intraartérielle utilisant le Fluoro-uracil et le floxuridine (FUDR), la survie à 2ans passait de 72% chez les patients uniquement traités par chimiothérapie systémique à 86% chez les patients recevant une chimiothérapie intraartérielle combinée à la chimiothérapie systémique [134]. Le

bénéfice de la chimiothérapie intraartérielle était surtout observé aux dépens de la récurrence hépatique, la survie sans récurrence hépatique étant de 90% dans le groupe « chimiothérapie intraartérielle » contre 60% dans le groupe « chimiothérapie systémique ».

En cas d'une chimiothérapie préopératoire, la reprise du même schéma de chimiothérapie doit être discutée en fonction de l'intensité de la réponse tumorale préopératoire, de la toxicité cumulative et des suites de la chirurgie hépatique.

Après destruction locale de MH, l'indication d'une chimiothérapie ne peut faire l'objet d'une recommandation, elle doit être discutée en concertation pluridisciplinaire.

Dans notre étude, tous les patients bénéficiant d'une résection des métastases hépatiques, d'emblée ou après chimiothérapie d'induction, ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

3. Chimiothérapie à visée palliative :

Elle constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables, car elle prolonge la durée de survie et améliore la qualité de vie.

Alors que les taux de réponse objective n'étaient que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association de 5-FU et d'acide folinique, l'apport de nouveaux médicaments comme l'oxaliplatine ou l'Irinotécan a permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans [135, 136].

Chez les patients pour lesquels l'enjeu n'est pas l'obtention d'une réponse tumorale importante en vue d'une résection, une monochimiothérapie suivie d'une chimiothérapie combinée peut être préférée à une chimiothérapie combinée d'emblée minimisant ainsi le risque de toxicité. Trois études récentes ont été publiées dans ce sens, l'étude CAIRO a comparé chez 820 patients, l'administration successive de la

capécitabine (XELODA) en monothérapie puis de l'Irinotécan et finalement, du XELOX à une stratégie de traitement combiné d'emblée association capécitabine –Irinotécan (XELIRI) suivie de XELOX [137]. L'essai FOCUS comportait trois stratégies: monothérapie par 5FU ou par Irinotécan suivie d'une chimiothérapie combinée ou stratégie combinée d'emblée [138]. Les deux stratégies évaluées dans l'étude de la FFCD étaient les suivantes: chimiothérapie première de type LV5FU2 suivie de FOLFOX puis de FOLFIRI versus chimiothérapie combinée d'emblée par FOLFOX suivie de FOLFIRI et finalement, de capécitabine ou d'un autre traitement (y compris le cétuximab pour les derniers patients inclus) [139]. L'ensemble de ces études ne montrent aucun bénéfice en faveur de la chimiothérapie combinée d'emblée et la toxicité était significativement diminuée au cours de la monochimiothérapie, ce qui justifie la possibilité de son utilisation en première ligne chez les patients dont la résecabilité et de classe III. A l'inverse de cette démarche de «désescalade», il apparaît utile en cas de maladies potentiellement résecables (classe II) d'intensifier les traitements afin d'améliorer le taux de réponse qui est corrélé au pourcentage de résection à visée curative.

La pose thérapeutique est une autre stratégie pouvant améliorer la survie des patients sans espoir de bénéficier d'une résection curative de leurs MH et de minimiser le risque de toxicité liée à la chimiothérapie. L'essai OPTIMOX2 a randomisé 202 patients qui recevaient 6 cycles d'une chimiothérapie de type FOLFOX7, suivis soit d'une chimiothérapie d'«entretien» de type LV5FU2 avec réintroduction de l'oxaliplatine en cas de progression, soit d'une pause thérapeutique. Il existait une tendance en faveur d'une meilleure survie pour les patients recevant une chimiothérapie d'entretien, la médiane de survie étant de 36 semaines dans ce groupe contre 29 semaines dans le groupe des patients faisant une pause thérapeutique [140]. Par contre, d'autres études ne montrent aucun

bénéfice en termes de survie sans progression ou de survie globale [141] Il est évident qu'une pause pourra être proposée chez des patients, ayant une maladie sans espoir de résection chirurgicale, après 6mois de traitement environ et en l'absence d'arguments évoquant un profil évolutif rapide [142].

III. Radiofréquence : [144, 145]

Il est difficile d'évaluer les résultats de la radiofréquence en termes de survie car cette technique est proposée dans des situations très différentes chez des patients atteints de MHCCR. En effet, la radiofréquence est un traitement né des contre-indications de la chirurgie, ce qui fait que les «bons candidats» à la chirurgie sont habituellement les mauvais candidats à la radiofréquence et vice versa. Néanmoins, des études ont prouvé l'efficacité de cette technique pour les MH de petites tailles. Gillams et al, ont rapporté que des patients atteints de moins de cinq tumeurs de moins de 5 cm avaient une probabilité de survie de 30 % à cinq ans, alors qu'elle était inférieure à 5 % en cas de tumeurs plus volumineuses ou plus nombreuses [146]. Pour les patients atteints d'une MH unique de moins de 4cm, les taux de survie à un, trois et cinq ans sont respectivement de 97%, 84% et 40% et la durée médiane de survie de 50 mois [147]. Ces derniers résultats sont assez proches de ceux de la littérature chirurgicale. Il s'agit des meilleurs résultats jamais publiés pour traitement par radiofréquence hépatique mais la population était extrêmement sélectionnée avec une tumeur unique de moins de 4 cm (en moyenne 2,3 cm) et l'absence de maladie en dehors du foie [148].

Dans notre série, aucun traitement par radiofréquence n'a été effectué.

IV. Cryothérapie :

Le principe repose sur l'induction d'une nécrose induite par la congélation des tumeurs, in situ guidée par échographie, à des températures pouvant atteindre -180°C [149].

Au niveau du foie, Rivoire et al, ont démontré que la congélation hépatique provoquait une nécrose totale et irréversible des hépatocytes dès que l'isotherme -15°C était atteint pendant une durée de 5 minutes [150]. Par analogie aux critères de résection tumorale hépatique, on considère qu'une marge de 10 mm est nécessaire et suffisante. Ainsi, les principes de la cryochirurgie hépatique est de former un glaçon parenchymateux dépassant la tumeur de 10mm dans toutes ses dimensions.

La technique standard de cryochirurgie hépatique nécessite généralement un abord direct du foie par une incision sous-costale bilatérale. La cryochirurgie a récemment été rapportée par voie laparoscopie ou percutanée. La première série de cinq patients traités par voie laparoscopie semblait montrer une augmentation de la morbidité opératoire principalement en raison de complications hémorragiques. La technique percutanée ne permet ni l'exploration de la cavité péritonéale, ni l'échographie peropératoire qui est actuellement la méthode la plus sensible pour la détection d'autres localisations tumorales [151].

- Complications :

La plus part des complications de la cryochirurgie sont comparables à celles observées après résection hépatique : complications hémorragiques, biliôme, abcès perihépatique et insuffisance hépatique.

D'autres complications générales, secondaires à la destruction hépatique ont été rapportées après cryochirurgie : l'élévation des transaminases est constante, corrélée à la quantité de tissu hépatique détruit et à la durée de la cryochirurgie. Une diminution du taux des plaquettes, est proportionnelle à la destruction hépatique et

à l'importance de la résection hépatique associée. Ces anomalies sont maximales au cours des 48 premières heures avec une normalisation en général avant le 7^{ième} jour post opératoire [151].

Dans notre série, aucune cryothérapie n'a été pratiquée.

V. Autres moyens thérapeutiques :

- La chimio-embolisation consiste à injecter des microsphères de 40 micron dans l'artère hépatique, dont le principe est non seulement de diffuser une substance cytotoxique comme le 5FU, mais également de diminuer le débit artériel de 80 à 100%. De même, des microsphères non biodégradables contenant un isotope radioactif ont été utilisées dans un but de curiethérapie. Actuellement les résultats de ces techniques sont décevants : en effet, elles n'augmentent ni le taux de réponse, ni la survie et ont une toxicité propre. Une étude contrôlée a montré qu'elles étaient moins efficaces qu'une chimiothérapie intra-artérielle isolée [152].
- L'alcoolisation consiste en une injection intra-tumorale d'alcool absolu par voie chirurgicale ou percutanée. Elle a une efficacité démontrée sur le carcinome hépatocellulaire, mais aucune étude n'a montré un bénéfice en termes de survie dans les MHCCR.
- Le laser, décrit pour la première fois dans le traitement des tumeurs hépatiques en 1989, détruit les tissus par conversion de l'énergie en chaleur. Le LASER Nd-YAG avec une longueur d'onde de 1064 µm est le plus utilisé. L'application d'une fibre produit une zone de destruction de 1.5 à 2 cm maximum, et plusieurs fibres (habituellement jusqu'à quatre) sont le plus souvent insérées en même temps à travers des aiguilles de calibre 18G. plus récemment est apparu un système de refroidissement qui, grâce à un

applicateur mesurant 2.5 ou 3 mm de diamètre, permet d'augmenter la taille des zones de destruction jusqu'à 4cm.

- Les micro-ondes utilisées initialement comme bistouri hémostatique puis pour détruire les tumeurs, elles détruisent les tissus par agitation ionique et production locale de chaleur, grâce à l'insertion des fibres ou d'électrodes très fines. La taille maximum de destruction en un seul impact est d'environ 1.2 cm après un temps d'exposition de 30 à 60 seconds, ou de 2.6cm après 300 secs d'exposition. La petite taille de destruction unitaire rend très souvent nécessaire la réalisation d'impacts multiples pour couvrir la totalité du volume cible.

F. SURVEILLANCE ET RESULTATS DU TRAITEMENT DES MHCCR :

I. SURVEILLANCE POSTOPERATOIRE:

1. Surveillance immédiate :

Le bilan biologique de surveillance comporte les tests hépatiques (transaminases, bilirubine, GGT, PAL), un bilan de coagulation, un ionogramme sanguin et une numération formule sanguine avec plaquettes. Il doit être effectué toutes les 12 heures au cours des premières 24 heures. La mise en route d'une prophylaxie thromboembolique dépend du risque thrombotique et du retentissement prévu de l'hépatectomie sur la fonction hépatocellulaire.

Une échographie abdominale postopératoire (j+4) recherche la présence d'une collection perihépatique. Si celle-ci est retrouvée, il est parfois possible de l'évacuer par la mobilisation prudente du drain. En cas d'ascite postopératoire, un des drains est conservé jusqu'au contrôle de cette ascite. En absence de drainage efficace, une ponction évacuatrice de l'ascite doit être faite impérativement avant que n'apparaisse un suintement sur l'incision abdominale qui expose au double risque

d'éviscération et d'infection du liquide d'ascite. Des prélèvements bactériologiques sont effectués régulièrement une à deux fois par semaine sur le drain.

2. Surveillance à long terme :

Après la résection des MHCCR, la surveillance rejoint le problème de la détection des MH. L'existence d'une image postopératoire peut compliquer l'interprétation des examens ultérieurs et justifie la réalisation d'une échographie postopératoire immédiate de façon à bien différencier les modifications postopératoires de la survenue de récurrence sur la tranche de section hépatique. Meilleure serait la surveillance postopératoire par le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire et la TDM voire même l'IRM hépatique. Cette surveillance doit se faire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois.

Dans notre série, la surveillance au long cours des patients présentant des MHCCR, ayant bénéficié d'un traitement chirurgical de leurs MH, ou au cours de chimiothérapie d'induction, était clinique, radiologique par la TDM TAP et biologique par le dosage sérique du taux de l'ACE et CA19-9.

L'augmentation de l'ACE est dans 64 % à 58 % des cas, le premier signe de récurrence qui peut précéder de 1,5 à 6 mois la récurrence clinique ou radiologique [153, 154]. En effet, si un marqueur est initialement élevé, on doit observer sa normalisation 4 semaines après la chirurgie. Une élévation persistante du marqueur après 6 semaines indique la persistance d'un reliquat tumoral aussi bien après chirurgie colique que chirurgie hépatique [155]. Une méta-analyse incluant 7 essais non randomisés indique qu'une surveillance stricte, spécialement lorsque celle-ci inclut un dosage d'ACE, permet de détecter des récurrences à un stade précoce et augmente la survie [156]. Moertel et al [157], ont étudié les valeurs de l'ACE chez 1017 patients inclus dans un protocole de chimiothérapie adjuvante a retrouvé une

augmentation de l'ACE dans 4,6% des récurrences contre 3,7 % en cas d'évaluation clinique [157].

Cependant, il est à noter que 30 % des récurrences de CCR ne produisent pas d'ACE quel qu'ait été son taux initial, normal ou élevé [158]. On estime par ailleurs que 44% des patients ayant un ACE préopératoire normal peuvent avoir une augmentation d'ACE en cas de récurrence [159].

Le CA-19-9 peut être utilisable si l'ACE est peu ou pas augmenté [160]. Dans l'étude de Filella et al, le CA 19-9 et l'ACE ont été comparés pour la détection précoce des récurrences tumorales. L'augmentation du CA 19-9 précédait la récurrence dans seulement 25% des cas contre 84% pour l'ACE [161].

En outre, l'ACE peut être utilisé en complément de l'imagerie et de l'examen clinique pour apprécier la réponse à la chimiothérapie [160]. Dans une étude parue en 2002, Wong et al [67], ont étudié la cinétique de l'ACE chez 40 malades avec métastases mesurables de CCR et traités par 5FU et acide folinique. L'augmentation de l'ACE était corrélée à une progression dans 70% des cas et la cinétique du marqueur prédisait la progression ou la réponse au traitement dans respectivement 65% et 85 % des cas.

Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature. En effet, dans 69% des cas, la résectabilité des MH était refusée dans un premier temps, ainsi une chimiothérapie d'induction était indiquée. En cas d'évolution favorable, une diminution du taux de l'ACE et CA19-9 était observée dans 90% et 80% respectivement. Par contre, en cas d'évolution défavorable, une augmentation du taux d'ACE était observée dans 100% des cas versus 85% des cas pour le CA19-9.

En cas de récurrence après résection hépatique des MHCCR, l'augmentation du taux sérique de l'ACE était observée dans 87,50% versus 37,50% des cas pour le CA19-9.

II. SURVIE :

Comparés à l'histoire naturelle de MHCCR non réséquées et aux résultats des autres méthodes thérapeutiques, les taux de survie observés après résection des MH paraissent justifier le traitement chirurgical lorsqu'il est possible.

Gena et al [162], ont effectué une méta-analyse concernant la survie des patients après résection hépatique des MHCCR et incluant les études publiées entre 1999 et 2010 et ils ont rapporté que la survie après résection des MHCCR à 5 ans et à 10 ans respectivement est de 16% à 74% (moyenne 38%), et 9% à 69% (moyenne 26%). En cas de traitement par une chimiothérapie systémique exclusive, la médiane de survie est de 9 à 15 mois, et de 14 à 18 mois pour la chimiothérapie intraartérielle. Ces durées de survie intéressent des MHCCR non résécables et diffuses ayant déjà spontanément un mauvais pronostic. Ces deux moyens thérapeutiques sont réservés pour les thérapies palliatives ou surtout adjuvantes à la chirurgie [162].

Dans notre étude, la survie globale des patients ayant eu un traitement chirurgical de leurs MH était de 17,67 mois contre 6,71 mois pour les patients traités uniquement par chimiothérapie. Même si ces données confirment le bénéfice du traitement chirurgical au dépend des autres alternatives thérapeutiques, elles sont inférieures à celles publiées dans les autres séries. Cela est justifié d'une part, par la durée insuffisante de surveillance des patients diagnostiqués et traités en 2012 (le tiers de notre échantillon), et d'autre part, du grand nombre des patients perdus de vue.

III. RECIDIVE :

La résection des MHCCR est suivie d'une récurrence tumorale dans un maximum de deux tiers des cas, et environ la moitié de ces récurrences se trouve dans le foie [163, 164, 165].

Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies [166, 53]. Dans une étude sur les secondes hépatectomies chez 94 patients présentant des récurrences hépatiques, 38% des patients étaient encore en vie à 5 ans après la chirurgie [167].

Une évaluation récente des troisièmes hépatectomies a permis d'établir des résultats analogues [53] : la mortalité opératoire est aussi faible et le bénéfice de survie à 5 ans (32%) comparable à celui des hépatectomies préalables. Il convient donc de proposer une hépatectomie itérative chez tous les patients pour lesquels la résection est potentiellement curative.

La même attitude s'applique à la survenue de métastases extrahépatiques en particulier pulmonaires dont la résection, après hépatectomie, autorise une survie à 5 ans de 35% tout à fait comparable à celle des métastases hépatiques ou pulmonaires isolées [168].

Dans notre série, 8 cas de récurrence ont été notés, dont le délai moyen d'apparition était de 9,25 mois (extrêmes allant de 2 à 15 mois). La récurrence tumorale était isolée dans le foie dans 62,50%, hépatique et pulmonaire dans 25% des cas et hépatique, pulmonaire et péritonéale dans 12,50% des cas.

Le taux de récurrence tumorale de notre série est inférieur à celui rapporté par la littérature (Tableau 29), cela peut être justifié par le nombre élevé de patients qui

ont été perdu de vue ainsi que la durée de surveillance insuffisante pour les patients traités en 2012.

Tableau 29 : Tableau comparatif du taux de récurrence dans notre étude et les autres séries.

Série	Nombre de patients R	Taux de récurrence
Shaheen et al [66]	662	62,38%
Ueno et al [65]	85	21,17%
Iwatsuki et al [84]	305	10,35%
Minagawa et al [82]	235	62,97%
Bramhal et al [69]	212	61,00%
Notre série	41	19,51%

R : nombre de patients ayant eu une résection chirurgicale hépatique.

La résection hépatique (métastaséctomie) était effectuée chez 3 patients dont la résécabilité était de classe I, une chimiothérapie d'induction était indiquée dans 2 cas dont la résécabilité était de classe II (en cours de prise en charge), alors qu'une chimiothérapie palliative était indiquée chez 3 patients ayant eu des récurrences hépatique et extrahépatiques non résécables.

G. FACTEURS PRONOSTIQUES :

Un certain nombre d'éléments cliniques, biologiques ou histologiques ont montré leur influence décisive sur le taux de récurrence et de survie. Les résultats sont moins bons au sein des sous-groupes avec des facteurs péjoratifs mais restent acceptables quand la mortalité du geste n'excède pas quelques pour cent.

Le critère « âge » était traité sur un plan anesthésique et il n'apparaît pas comme un facteur pronostique déterminant sauf dans la série de Gayowski et al

[83]. Un nombre de malades âgés plus de 75 ans, voire de 80 ans sont actuellement opérés sous réserve de l'absence de contre-indication liée aux comorbidités. Les résultats de survie sont peu différents de ceux des malades plus jeunes [169].

Le site de la tumeur primitive aurait une valeur pronostique mais elle est diversement appréciée. Certains ont montré que les patients avec cancer du côlon droit avaient un pronostic moins favorable que ceux ayant un autre cancer du côlon ou du rectum, d'autres ont néanmoins rapporté un pronostic moins favorable pour les cancers du rectum [170].

Le stade de la maladie initiale est, par beaucoup d'auteurs, retrouvé comme un facteur pronostique défavorable. Minagawa et al [82], ont montré que le stade de la tumeur primitive influe la survie après résection des MH, avec une survie à 3 ans de 66% pour les stades de Dukes A et B contre 44% pour le stade de Duke C et une survie à 5 ans de 54% pour les stades de Dukes A et B contre 33% pour les stades de Dukes C. Par contre, Fong et al [68], Gayowski et al [83], ainsi que d'autres auteurs ne considèrent pas ce critère comme facteur pronostic.

Le délai d'apparition ou plutôt de diagnostic des MH est un critère très difficile à apprécier, étant fonction du rythme et des modalités du suivi. Un délai court a été rapporté comme un facteur péjoratif avec des marges très variables (3 mois, 1 an, 2 ans). Ueno et al [65], l'ont intégré dans leur score pronostique (1 an). Cependant, plusieurs auteurs ne retrouvent pas ce facteur pronostique indépendant. Il ne devrait donc pas remettre en cause l'exérèse d'une métastase résécable.

D'autres facteurs, comme le nombre, la taille, la localisation bilobaire, l'envahissement vasculaire et biliaire, l'envahissement ganglionnaire pédiculaire et coélique, la coexistence de métastases extrahépatiques, le taux sérique des marqueurs tumoraux et la marge de résection, étaient analysés dans plusieurs séries où l'impact d'un tel ou tel facteur sur la survie des patients ayant des MHCCR était

différemment rapporté. Cela illustre bien la difficulté à récuser un patient sur des seuls arguments statistiques, ce sont les impératifs techniques de la résection avec les facteurs de risque propres aux patients qui doivent dominer l'indication. En fait, seule l'exérèse incomplète se solde par une absence de survie à 5 ans et ne doit pas être effectuée.

Nous rapportons ci-dessous quelques exemples de scores pronostiques proposés par certains auteurs :

Score pronostique de Fong et al [68].

- Délai d'apparition de la MH < 12 mois
- Nombre de tumeur > 1
- ACE > 200ng/ml
- Taille de la plus grosse métastase > 5cm

Un point par critère. De 0 critère (60% de survie à 5 ans) à 5 critères (14% de survie à 5 ans)

Score d'Iwatsuki et al [84].

- Nombre de métastases < 2
- Taille de la plus grosse tumeur > 8cm
- Délai d'apparition > 30 mois
- Atteinte bilobaire.

Grades (survie à 5 ans) : 1=0 facteur (48,3%), 2=1 facteur (36,6%), 3=2 facteurs (19,9%), 4=3 facteurs (11,9%), 5=4 facteurs (0%), 6= marge envahis ou maladie extrahépatique (0%).

CONCLUSION

La prise en charge des MHCCR a bénéficié des progrès considérables dans les domaines de la chirurgie hépatobiliaire et de l'anesthésie-réanimation mais aussi de la radiologie, de l'oncologie et du développement de diverses innovations technologiques (procédés de destruction locale).

La chirurgie s'intègre néanmoins aujourd'hui dans une prise en charge multidisciplinaire, qui est discutée au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire, pour décider de la place de la chirurgie et des autres outils thérapeutiques. Jusqu'à présent, l'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques constitue la seule option thérapeutique à visée curative permettant d'obtenir des taux de survie significativement supérieurs à ceux obtenus par les autres traitements (survie de 25 à 58% à 5 ans après résection complète).

Cependant, seule une minorité des malades porteurs de MHCCR peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas.

Notre étude montre bien, qu'au sein du CHU Hassan II de Fès, la prise en charge des MHCCR répond aux critères internationaux, en se basant essentiellement sur l'implication de plusieurs spécialités au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Néanmoins, l'intégration de nouvelles méthodes diagnostiques (TEP-scann) et thérapeutiques (chimiothérapie, embolisation portale, radiofréquence) s'avère indispensable pour une meilleure prise en charge de ces malades. D'autre part, l'inclusion de ces malades dans le cadre d'études prospectives permettra un meilleur suivi de l'évolution de leur maladie en terme de récurrence et de survie à court, à moyen et à long terme.

RESUME

RESUME

Objectifs :

La prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux a connu, au cours des dernières années, un changement considérable des possibilités et des stratégies thérapeutiques, grâce au développement des techniques chirurgicales, de la chimiothérapie, l'embolisation portale et les méthodes de destruction locale.

L'objectif de ce travail est de rapporter l'expérience au sein du CHU Hassan II de Fès en matière de prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux et de la mettre en perspective par rapport aux données récentes de la littérature.

Patients et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective de type descriptive incluant 97 patients ayant présenté des métastases hépatiques secondaires à un cancer colique et/ou rectal aux services de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de quatre ans, s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2012. Nous avons constitué, pour chaque patient inclus dans l'étude, une base de données comportant l'état clinique, les bilans biologiques, les comptes rendus radiologiques, anatomopathologiques, les moyens thérapeutiques, leurs résultats immédiats et évolutifs.

Résultats :

Dans notre série, la fréquence des MHCCR était de 29,66%, dont 60,82% étaient synchrones et 39,18% métachrones avec un délai moyen d'apparition de

10,25 mois. La moyenne d'âge de nos patients était de 60,78 ans avec une prédominance du sexe masculin (55,67% vs 44,33%). Au moment du diagnostic des MH, les manifestations cliniques spécifiques de l'atteinte hépatique étaient présentes dans 7,90% des cas, le bilan hépatique était perturbé dans 39,17% des cas et l'élévation du taux sérique de l'ACE et CA19-9 était observée dans 83,50% et 42,26% respectivement. La TDM a permis de poser le diagnostic des MH dans tous les cas avec une sensibilité supérieure à celle de l'échographie et équivalente à celle de l'IRM. Le taux de résécabilité initiale était de 16,50%, la chimiothérapie d'induction réalisée chez 62,89% des patients a permis une augmentation du taux de la résécabilité de 29,90%. 42,26% des patients (n=41) avaient bénéficié d'une résection chirurgicale des MH consistant en 35 métastasectomies, 8 segmentectomies, 3 bisegmentectomies. L'échographie peropératoire était pratiquée chez 31,70% des cas permettant de changer la conduite à tenir chirurgicale dans un cas. Après résection chirurgicale des MHCCR, 8 cas de récurrence ont été notés (19,51%) dont 3 ont bénéficié d'une métastasectomie.

Conclusion :

La prise en charge multidisciplinaire des métastases hépatiques des cancers colorectaux est une règle au sein du CHU Hassan II de Fès. Notre défi actuel consiste à mettre au point des stratégies, diagnostiques et thérapeutiques, innovantes combinant la résection chirurgicale à la radiothérapie, l'embolisation portale et l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie.

SUMMARY

Object:

The therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancer has been, in recent years, a considerable change opportunities and therapeutic strategies through the development of surgical techniques, chemotherapy, and portal vein embolization and destruction methods local.

The objective of this study was to report the experience in the CHU Hassan II of Fes for support of liver metastases from colorectal cancer and put into perspective in relation to recent data from the literature.

Patients and method:

We carried out a retrospective study of descriptive type including 97 patients having presented secondary hepatic metastases to a cancer colic and/or rectal at the surgery departments visceral in CHU Hassan II of Fes, lasting one four years period, being spread out from January 1st, 2009 to December 31st, 2012.

Results:

In our series, the frequency of the MHCCR was of 29.66%, of which 60.82% were synchronous and 39.18% métachrones with an average time of 10.25 months appearance. The average age of our patients was 60.78 years with a prevalence of the male sex (55.67% vs 44.33%). At the time of the diagnosis of the MH, the specific clinical demonstrations of the hepatic attack were present in 7.90% of the cases, the hepatic assessment was disturbed in 39.17% of the cases and the rise in the serum rate in ACE and CA19-9 was observed in 83.50% and 42.26% respectively. The TDM made it possible to pose the diagnosis of the MH in all the cases with sensitivity

higher than that of echography and equivalent to that of the MRI. The rate of initial resectability was of 16.50%, the chemotherapy of induction carried out at 62.89% of the patients allowed an increase in the rate of the resectability of 29.90%. 42.26% of the patients (n=41) had profited from a surgical resection from the consistent MH in 35 métastaséctomy, 8 segmentectomy, 3 bisegmentectomy. Intraoperative ultrasonography was practiced at 31.70% of the case making it possible to change the action to be taken surgical in a case. After surgical resection of the MHCCR, 8 cases of repetition were noted (19.51%) from which 3 profited from a métastaséctomie.

Concluded:

The multidisciplinary management of liver metastases from colorectal cancer is a rule in the CHU Hassan II of Fez. Our current challenge is to develop strategies, diagnostic and therapeutic, combining innovative surgical resection with radiotherapy, portal embolization and the use of new chemotherapy regimens.

ملخص

الأهداف:

عرف التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم في السنوات الأخيرة تطورا ملحوظا نتيجة للتحسن الذي عرفته الجراحة, المعالجة الكيميائية, الإنصمام البابي و تقنيات التلف الموضعي. هدفنا من هذا العمل هو نقل تجربة المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس فيما يخص التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم.

الأدوات و الطرق:

لقد درسنا استرجاعيا ملفات 97 مريض عانوا من النقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم ما بين يناير 2009 و دجنبر 2001 في قسم الجراحة الباطنية في المستشفى الجامعي بمدينة فاس.

النتائج:

لاحظنا في سلسلتنا, شيوعية النقائل الكبدية في سرطان القولون و المستقيم بنسبة 29,66% حيث كانت متزامنة معه بنسبة 60,82% وتوقيتها متبدل بنسبة 39,18%. لاحظنا ان غالبية المرضى ذكور و معدل السن هو 60,78 سنة. اثناء القيام بالتشخيص, المظاهر السريرية وجدت بنسبة 7,90%, ارتفاع تحاليل وضائف الكبد وجدت بنسبة 39,17% كذلك لوحظ ارتفاع معدل المؤشرات السرطانية. اعتمدنا في تشخيص هذه النقائل الكبدية على التصوير المقطعي في جميع الحالات. معدل المرضى المستفيدين من القطع الكبدي أوليا هو 16,50% إلا انه نتيجة استعمال العلاجات الكيميائية استطعنا رفع هذا المعدل بنسبة 29,90%. نسبة المرضى الذين استفادوا من القطع الكبدي هي 42,26% حيث تم انجاز 35 قطع نقائل, 8 بضع القطع, 3 ثنائي بضع القطع. 8 مرضى عانوا من العود الكبدي 3 منهم استفادوا من القطع الجراحي.

خلاصة:

أصبح التكفل بالنقائل الكبدية بشكل شامل ضروريا في المستشفى الجامعي بفاس. , يمكن الرهان الحالي في الولوج إلى استراتيجيات حديثة توفق بين الجراحة و تقنيات أخرى كالإنصمام البابي, استعمال بروتوكولات جديدة للعلاج الكيميائي أو بعض تقنيات التلف الموضعي كالأشعة المتواترة مما سيسمح بعلاج شافي للنقائل الكبدية التي كانت تعتبر من قبل غير قابلة للقطع .

BIBLIOGRAPHIE

[1]: International Agency for Research on Cancer; Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>.

[2] : Al Hilal.M Etude épidémiologie du cancer (malades de l'INO entre 1985-2002). <http://www.cancer.ma/Publications/docs/bilan85-2002.aspx>

[3] : Hafid Imane registre hospitalier des cancers. Resultats Preliminaires du service d'anatomie pathologique, CHU HASSAN II FES (A propos de 5532 cas) Thèse de doctorat en médecine. Fès 2012, N° 37

[4]: Samir Pathak & Graeme J. Poston. Colorectal Liver Metastases. The Current Scenario. Indian J Surg Oncol (October–December 2010) 1(4):350–355.

[5]: D. Castaing, L.-A. Veilhan. Anatomie du foie et des voies biliaires. 40-760.

[6] : Gerard Abadjan site histologie du foie et du pancréas. http://www.hépathologies.com/acad/h_cd/foipanc.pdf.

[7] : Veillon F. Imagerie du Foie des voies biliaires et pancréas. <http://Imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item228c.pdf>.

[8]: Mirjana perisic ,Vladimir jurisic Doppler ultrasonography of hepatic artery in malignant liver tumour Arch Oncol 2008;16(3-4):46-8.

[9] : Helenon O Echographie de contraste hépatique en mode imagerie de reconnaissance vasculaire. 2008;16(3-4):46-8. 29.

[10] : P. Castellani. Applications pratiques des recommandations dans la surveillance échographique des cirrhoses. FMC JFHOD – Mars 2011.

[11] : Jacobson DR. Hepatocellular carcinoma. Emedicine 2009.

[12] : Khan AN., MacDonald S., Pankhania A., Sherlock D. Liver, métastases. Emedicine 2009.

[13] : Machi J, Isomoto H, Kurohiji T, et al. Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: evaluation with postoperative follow-up results. World J Surg. Jul-Aug 1991, 15(4): 551-6, discussion 557.

[14] : Henri Bismuth, Denis Castaing, Dominique Borie. Conduite générale des hépatectomies. Techniques chirurgicales - Appareil digestif ; 40-761.

[15] : M. Lewin, L'Arrive ; Y. Menu L'IRM du foie en 2008. S0221-0363(08)76263-2.

[16] : Koch M, Kienle P, Hinz U, Antolovic D, Schmidt J, Herfarth C. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts tumor relapse in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. Ann Surg 2005, 241;199-205.

[17] : Weitz J, Koch M, Kienle P, Schrodell A, Willeke F, Benner A. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. Ann Surg 2000; 232: 66-72.

[18]: Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. oncogenic betacatenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 60-71.

[19] : Penna C, Nordlinger B, conduit à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Encycl Méd Chir, Gastroentérologie*, 1996, 9-068-A-15.

[20] : A. Méjean, T. Lebret. La cascade métastatique: angiogenèse et nouveaux concepts. *Progrès en Urologie* (2008), Suppl. 7, S156-S166.

[21] : Christophe Penna, Bernard Nordlinger. Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. www.bmlweb.org/du_st_antoine9924.html.

[22] : Carl J, Bentzen SM, Norgaard-Pedersen B, Kronborg O. Modelling of serial carcinoembryonic antigen changes in colorectal cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 1993 ; 53 : 751-5.

[23] : M.BERNARDEAU-MOZER, S.CHAUSSADE : Place des marqueurs en cancérologie digestive. www.fmcgastro.org/wpcontent/uploads/file/pdf/192.pdf.

[24] : Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994, 37 : 272-7.

[25] : Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr, Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001, 19 : 1865-78.

[26] : Carl J, Bentzen SM, Norgaard-Pedersen B, Kronborg O. Modelling of serial carcinoembryonic antigen changes in colorectal cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 1993, 53: 751-5.

[27] : Boey J, Cheung HC, Lai CK, Wong J. A prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma. *World J Surg* 1984, 8, 279-286.

[28] : Ychou M, Rougier P, Bidart JM, Bellet D, Tigaud JM, Bohuon C. [The value of tumor markers in digestive oncology]. *Ann Chir* 1989, 43: 517-23.

[29] : Keh O O, Edward L. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* (2007) 16, 7-14.

[30] : Tubiana JM, Deutch JP, Taboury J et al. Imagerie des métastases hépatiques des cancers Colorectaux. Diagnostic et résecabilité. Paris 1992, 60-75.

[31] : Christophe Penna, Bernard Nordlinger, Conduite à tenir devant des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Centre de Chirurgie Digestive, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

[32] : Shoup M, Gonon M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg 2003, 7: 325-30.

[33]: Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? Wolfgang Schima, Christiane Kulinna, Herbert Langenberger and Ahmed Ba-Ssalamah. 2005.

[34] : Von Herbay A, Vogt C, Willers R, Haussinger D. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. J Ultrasound Med 2004; 23: 1557-68.

[35]: Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhanced wideband harmonic imaging with conventional ultrasonography. J Ultrasound Med 2001; 20: 509-15.

[36]: Torzilli G. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for liver tumors. Eur J Radiol 2004; 51 (Suppl): S25-29.

[37]: F Tranquart, JM Correas, V Ladam Marcus. Echographie de contraste temps reel dans la prise en charge diagnostique des lesions nodulaires hépatiques: evaluation des performances diagnostiques et de l'impact économique sur une etude multicentrique française. J Radiol 2009, 90 : 109-22.

[38] : A. Zentar, H. Elkaoui, A. Elhjouji, A. Fahssi, A. Ait Ali, K. Sair, I.M. Janati. prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux. J médical Ibn Sina. Vol IV, N°2, Juin 2008.

[39]: Waed J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging* 2006, 6 : 33-42.

[40]: Weg N, Scheer MR, Gabor MP. Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5-mm thin collimation. *Radiology* 1998; 209: 417-26.

[41]:Kopka L, Grabbe E. Biphasische Leberdiagnostik mit der Mehrzeilendetektor-Spiral-CT. *Radiologe* 1999; 39: 971-8.

[42]: Foley WD, Mallisee TA, Hohenwarter MD, Wilson CR, Quirz FA, Taylor AJ. Multiphase hepatic CT with a multirow detector CT scanner. *AJR* 2000; 175: 679-85.

[43] : Valls C, Andia E, Sanchez A et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218: 55-60.

[44]: Keh O O, Edward L. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* (2007) 16, 7-14.

[45] : Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique ? Critères de qualité et résultats attendus. *Gastroenterol Clin Biol* 2003, 27 : B25-B40.

[46] : Metrard G, Morel O, Girault S, Soulie P, Guerin-Meyer V, Lorimier G, Jeanguillaume C, Berthelot C, Parot-Schinkel E, Le Jeune J-J, Gamelin E. Evaluation de la TEP au 18F-FDG dans l'exploration de la récurrence des carcinomes colorectaux. Médecine Nucléaire 2009, 33 : 547-552.

[47]: Ling-Hui Xu, San-Jun Cai, Guo-Xiang Cai, Wei-Jun Peng. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases. World J Gastroenterol 2011.

[48]: Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. Radiology 2002; 224: 748-756.

[49] : Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. Radiology 2005; 237: 123-131.

[50] : Fioole B, De Haas R, Wicherts D, Elias S, Scheffers J, Hillegersberg R, Van Leeuwen M, Borel Rinkes I. Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. European Journal of Radiology 2008; 67: 169-176.

[51] : Lazorthes F, Navarro F, Ychou M, Delpero JR, Rougier P. therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27(suppl 2): B7.

[52] : Abdelli N, Bouche O, Thieffin G, Renard P, Flament JB, Zeitoun P. Subcutaneous seeding on the tract of percutaneous cytologic puncture with a fine needle of a hepatic metastasis from colonic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18: 652-656.

[53] : Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J-C et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254-1262.

[54] : D Castaing, H Bismuth, D Borie. Résections segmentaires hépatiques. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 40-765.

[55] : S. Gaujoux, D. Goéré, Voie d'abord des hépatectomies. *Journal de Chirurgie Viscérale* (2011) 148, 477—485.

[56] : D. Cherqui, E. Chouillard, A. Laurent, C. Tayar. Hépatectomies par abord coelioscopique. *Encyclopédie médico-chirurgicale ; 40-768.*

[57] : D Castaing, H Bismuth, D Borie. Techniques des hépatectomies. *Encyclopédie médico-chirurgicale ; 40-763.*

[58] : E. Savier, D. Eyraud, J. Taboury, J.-C. Vaillant, L. Hannoun. Techniques et modalités de l'exclusion vasculaire du foie et des hépatectomies extrêmes. *Encyclopédie médico-chirurgicale ; 40-766.*

[59] : JC Weber, P Bachellier, E Oussoultzoglou, D Jaeck. Traitements chirurgicaux des métastases hépatiques. Encyclopédie médico-chirurgicale ; 40-784.

[60] : Robert J. Aragon and Naveenraj L. Solomon. Techniques of hepatic resection. J Gastrointest Oncol. 2012 March; 3(1): 28-40.

[61] : MICKAEL LESURTEL & JACQUES BELGHITI. Open hepatic parenchymal transection using ultrasonic dissection and bipolar coagulation. HPB, 2008; 10: 265-270.

[62] : Figueras J, Llado L, Miro M, et al. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. Ann Surg 2007; 245(4):536-42.

[63] : Mircea Chirica, Mahaut Leconte, Olivier Oberlin, Bertrand Dousset. Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques : Presse Med. 2012, 41 : 58-67.

[64] : Sylvain Manfredi, MD, Côme Lepage, MD, Cyril Hatem, MD, Olivier Coatmeur, MD, Jean Faivre, PhD, and Anne-Marie Bouvier, PhD. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. Ann Surg 2006; 244: 254-259.

[65] : Hideki Ueno, MD, Hidetaka Mochizuki, MD, Kazuo Hatsuse, MD, Kazuo Hase, MD, and Tetsuhisa Yamamoto, MD. Indicators for Treatment Strategies of Colorectal Liver Metastases. ANNALS OF SURGERY Vol. 231, No. 1, 59-66.

[66] : Shaheen Zakaria, MD, John H. Donohue, MD, Florencia G. Que, MD, Michael B. Farnell, MD, Cathy D. Schleck, BS, Duane M. Ilstrup, MS, and David M. Nagorney, MD. Hepatic Resection for Colorectal Metastases Value for Risk Scoring Systems? Ann Surg 2007;246: 183–191.

[67] : VKH Wong, HZ Malik, ZZR Hamady, A Al-Mukhtar, D Gomez, KR Prasad, GJ Toogood and JPA Lodge. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. British Journal of Cancer (2007) 96, 222 – 225.

[68] : Yuman Fong, MD, Joseph Fortner, MD, Ruth L. Sun, BA, Murray F. Brennan, MD, and Leslie H. Blumgart, MD, FRCS. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. ANNALS OF SURGERY Vol. 230, 3, 309–321.

[69] : SR Bramhall, U Gur, C Coldham, BK Gunson, AD Mayer, P McMaster, D Candinas, JAC Buckels, DF Mirza. Liver resection for colorectal metastases. Ann R Coll Surg Engl 2003; 85: 334–339.

[70] : Bruno FRIEDBERG, Joseph WATINE, Marcel MIEDOUGE. Métastases hépatiques non opérées des cancers colorectaux : valeur pronostique des variables biologiques. Gastroenterol Clin Biol 2001, 25: 962-966.

[71]: Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M (2006) Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 243:1–7.

[72]: Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994, 37 : 272-7.

[73]: Arnaud JP, Thibaud D, Leguillou A, Bergamaschi R, Adloff M. A prospective study of current diagnostic procedures for assessment of hepatic metastases in colorectal cancers. *Eur J Surg Oncol* 1987, 13 : 355-8.

[74]: Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederstrom E. Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. *Eur J Surg* 1993, 159 : 275-81.

[75]: Frenette PS, Thirlwell MP, Trudeau M, Thomson DM, Joseph L, Shuster JS. The diagnostic value of CA 27-29, CA15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 199 in breast and gastrointestinal malignancies. *Tumour Biol* 1994 ; 15 : 24754.

[76]: A. Zentar, H. Elkaoui, A. Elhjouji, A. Fahssi, A. ait Ali, K. Sair, I.M Janati. Prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *J médical Ibn Sina*. Vol IV, N°2, Juin 2008.

[77]: Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003, 90 : 956-62.

[78]: Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003, 197 : 233-41.

[79]: Elias D, Detroz B, Lasser P, Plaud B, Jerbi G. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am J Surg* 1995; 169: 254-60.

[80]: Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997; 63: 605-10.

[81]: Mechteld C. de Jong, Ronald M. van Dam, Monique Maas, Marc H.A. Bemelmans, Steven W.M. Olde Damink, Geerard L. Beets and Cornelis H.C. Dejong. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00372.x.

[82]: Masami Minagawa, MD, Masatoshi Makuuchi, MD, Guido Torzilli, MD, Tadatoshi Takayama, MD, Seiji Kawasaki, MD, Tomoo Kosuge, MD, Junji Yamamoto, MD, and Hiroshi Imamura, MD. Extension of the Frontiers of Surgical Indications in the Treatment of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *ANNALS OF SURGERY* Vol. 231, No. 4, 487-499.

[83]: Timothy J. Gayowski, MD, Shunzaburo Iwatsuki, MD, PhD, Juan R. Madariaga, MD, Rick Selby, MD, Satoru Todo, MD, William Irish, MSc, and Thomas E. Starzl, MD, PhD. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994 October; 116(4): 703-711.

[84]: Shunzaburo Iwatsuki, MD, PhD, FACS, Igor Dvorchik, PhD, Juan R Madariaga, MD, FACS, J Wallis Marsh, MD, FACS, Forrest Dodson, MD, Andrew C Bonham, MD, David A Geller, MD, Timothy J Gayowski, MD, FACS, John J Fung, MD, PhD, FACS, and Thomas E Starzl, MD, PhD, FACS. Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: A Proposal of a Prognostic Scoring System. *J Am Coll Surg*. 1999 September ; 189(3): 291-299.

[85]: Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.

[86]: Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 200; 231: 743-51.

[87]: Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999; 86: 332-7.

[88]: Takayama T, Nakatsuka T, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Re-reconstruction of a single remnant hepatic vein. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 762-3.

[89]: Yasui K, Hirai T, Torii A, Uesaka K, Morimoto T, et al. A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1997; 226: 582-6.

[90]: Elias D, Saric J, Jaeck D, Arnaud JP, Gayet B, Rivoire M, et al. Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1996; 83: 942-5.

[91]: Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaires. *Br J Surg* 1986; 73: 727-31.

[92]: Gibbs JF, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, Driscoll DL, Petrelli NJ. Intraoperative determinants of unresectability for patients with colorectal hepatic metastases. *Cancer* 1998; 82: 1244-9.

[93]: Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymphnode involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87: 1142-55.

[94]: Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996; 77: 1254-62.

[95]: Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:12416.

[96]: Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, Wolf P, Chenard-Neu MP. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 430-8.

[97]: Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, Schwartz LH, Paty PB, Cohen AM, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 33-42.

[98]: Jarnagin WR, Bodniewicz J, Dougherty E, Conlon K, Blumgart LH, Fong Y. A prospective analysis of staging laparoscopy in patients with primary and secondary hepatobiliary malignancies. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 34-43.

[99]: PAWLIK T.M. SCHULICK R.D. CHOTI M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*, 2008, vol. 13, n° 1, 51-64.

[100]: Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88: 980-5.

[101]: Bloed W, van Leeuwen MS, Borel Rinkes IH. Role of intraoperative ultrasound of the liver with improved preoperative hepatic imaging. *Eur J Surg* 2000;166:691-5.

[102]: Mann GN, Mary HF, Lai LL, Wagman LD. Clinical and cost effectiveness of a new hepatocellular MRI contrast agent, mangafodipir trisodium, in the preoperative assessment of liver resectability. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 573-9.

[103]: Zacherl J, Scheuba C, Imhof M et al. Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* 2002; 26: 550-4.

[104]: Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. The use of operative ultrasound in surgery of primary liver tumors. *World J Surg* 1987; 11: 610-4.

[105]: Irving T. Selecting the optimum treatment for colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* 2007, 16 : 133-136.

[106]: Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resection for colorectal metastases : analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1999, 42 : 632-639.

[107]: Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma : minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002, 137: 833-40.

[108]: Castaing D, Adam R, Azoulay D, Wicherts DA. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2010, 97: 240-250.

[109]: C. Lim, O. Farges. Embolisation portale avant hépatectomie pour métastases hépatiques d'origine colorectale : rationnel, indications, techniques, complications et résultats. *Journal de Chirurgie Viscérale* (2012) 149, 94-106.

[110]: Heinrich SD, Jochum W, Graf R, Clavien PA. Portal vein ligation and partial hepatectomy differentially influence growth of intrahepatic metastasis and liver regeneration in mice. *Journal of Hepatology* 2006, 1-8.

[111]: Farges O, Denys A. Embolisation portale avant hépatectomie. Techniques, indications, résultats. *Ann Chir* 2001, 126 : 836-44.

[112]: Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202(1):195-203.

[113]: Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma : a randomized trial. The Nordic Gastro-intestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1989, 7: 1437-46.

[114]: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project [see comments]. *J Clin Oncol* 1992, 10: 896-903.

[115]: Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, De Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004, 22: 229-37.

[116]: Henri Bismuth, René Adam, Éric Vibert. L'apport de la chimiothérapie dans le traitement des métastases hépatiques colorectales, e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2008, 7 (2) : 20-25.

[117]: René ADAM, Éric VIBERT, Marcos PITOMBO, Chimiothérapie d'induction et chirurgie des métastases hépatiques du cancer colorectal. Bull Cancer 2006 ; 93 (spécial) : S45-9.

[118]: Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. Surg Clin North Am 2004; 84 : 659-71.

[119]: Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival Ann Surg 2004. 240644-657.657discussion 657-658.

[120]: Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, Vellone F, Giuliani F, Nuzzo G, Barone C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2004;15:933-939.

[121]: Ho WM, Ma B, Mok T, Yeo W, Lai P, Lim R, Koh J, Wong YY, King A, Leow CK, Chan AT. Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases: a multicenter phase II study by the cancer therapeutic research group. Med Oncol. 2005;22:303-312.

[122]: Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, Brunetti IM, Pfanner E, Viti M, Goletti O, Filipponi F, Falcone A. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:58–65.

[123]: Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005;23:9243–9249.

[124]: Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engarran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224:509–520.

[125]: A.Brouquet, E.Mitry, S.Benoist. Intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire dans la prise charge des métastases hépatiques résécables d'origine colorectale. *Journal de Chirurgie* (2010) 147, supplément 1, S1-S6.

[126]: Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90: 963-9.

[127]: Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005, 23: 2038-48.

[128]: Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003, 7 : 109-15.

[129]: Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy : a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004, 240: 1052-61.

[130]: Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004, 15: 460-6.

[131]: Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008, 24: 118-24.

[132]: Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371: 1007-16.

[133]: Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : does it mean cure ? J Clin Oncol 2006, 24: 3939-45.

[134]: Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 1999, 341:2039-48.

[135]: Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases (CELIM-STUDY). Ann Oncol 2008, 19 (Suppl. 8) : viii 168.

[136]: Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000, 18: 2938-47.

[137]: Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, Van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007, 370:135-42.

[138]: Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370: 143-52.

[139]: Ducreux M, Castaing M, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Bedenne L, Rougier P, Gargot D, Gasmi M, Bouche O. Essai stratégique de chimiothérapie des cancers colorectaux métastasés (étude FFCD 2000-05). Résultats pré-liminaires. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:A25.

[140]: Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, Mabro M, Artru P, Louvet C, De Gramont A. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy of chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): a GERCOR study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, 25: 4013.

[141]: Labianca R, Floriani I, Cortesi E, Isa L, Zaniboni A, Marangolo M, Frontini L, Barni S, Beretta GD, Sobrero A. Alternating versus continuous «FOLFIRI» in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized «GISCAD» trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006, 24:3505.

[142]: M. Ducreux, V. Boige, D. Malka, P. Burtin. Le traitement médical des cancers colorectaux métastatiques en 2009: quels traitements pour quels patients ? *Post'U* (2009), 56-64.

- [144]: Joosten J, Ruers T. Local radiofrequency ablation techniques for liver metastases of colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007, 62: 153-163.
- [145]: Leen E, Horgan PG. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* 2007, 16 : 47-51.
- [146]: Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2009;19:1206-13.
- [147]: Gillams AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:712-7.
- [148]: T. de Baere. Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence. *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 339-343.
- [149]: Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997 ; 225 : 39-48.
- [150]: Rivoire M, Voiglio EJ, Kaemmerlen P, Molina G, Treilleux I, Finzy J, et al. Hepatic cryosurgery precision : evaluation of ultrasonography, thermometry and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 1996, 61: 242-8.
- [151]: Gignoux BM, Ducerf C, Mabrut JY, Rivoire M, Rode A, Baulieux J. Cryochirurgie des cancers primitifs et métastatiques du foie. *Ann Chir* 2001, 126 : 50-9.

[152]: Jaeck D, Schaal JC. Autres traitements locaux. Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux 1992 : 111-117.

[153]: Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. Dis Colon Rectum 1998, 41: 714-23, discussion 723-4.

[154]: McCall JL, Black RB, Rich CA, Harvey JR, Baker RA, Watts JM et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1994 ; 37 : 875-81.

[155]: Eche N, Pichon MF, Quillien V, GoryDelabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP et al. [Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer]. Bull Cancer 2001, 88 : 1177-206.

[156]: Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A metaanalysis. Ann Surg 1994, 219: 174-82.

[157]: Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. Jama 1993, 270: 943-7.

[158]: 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1998, 16 : 793-5.

[159]: Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993, 36 : 1063-8.

[160]: Eche N, Pichon MF, Quillien V, GoryDelabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP et al. [Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer]. *Bull Cancer* 2001, 88 : 1177-206.

[161]: Filella X, Molina R, Pique JM, Grau JJ, Garcia-Valdecasas JC, Biete A et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994,14: 705-8.

[162]: Gena P Kanas, Aliko Taylor, John N Primrose, Wendy J Langeberg, Michael A Kelsh, Fiona S Mowat, Dominik D Alexander, Michael A Choti, Graeme poston. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical Epidemiology* 2012: 4 283-301.

[163] : Sugihara H, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80:1032-5.

[164]: Hugeot C, Bona S, Nordlinger B, et al. Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171:398-402.

[165]: Nordlinger B, Vaillant JC. Repeat resections for recurrent colorectal liver metastases. *Cancer treat Res* 1994; 69:57-61.

[166]: Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006 ; 93 :1-7.

[167]: Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: 324-8.

[168]: Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Prauer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004.

[169]: Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. First and repeat resection liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004 ; 240 :858-65.

[170]: Adam R. Current surgical strategies for the treatment of colorectal cancer metastases. *Eur J Cancer* 2004 ;7 :21-6