



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N°: 169/19

L'apport de la chimiothérapie et la biothérapie ciblée dans
les métastases hépatiques potentiellement résécables d'origine colorectale
(À propos de 33 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/09/2019

PAR

Mme. ZINE EL ABIDINE BTISSAM

Née le 01 Novembre 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer colorectal métastatique – Métastase hépatique potentiellement résécable
Biothérapie ciblée – Chimiothérapie

JURY

M. NAWFEL MELLAS	PRÉSIDENT
Professeur d'Oncologie Médicale	
Mme. ARIFI SAMIA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Biologie Cellulaire	
M. BAZINE AZIZ	JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. EL BACHIR BENJELLOUN	
Professeur agrégé de chirurgie viscérale	
M. ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF	
Professeur agrégé de Radiologie	

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
GENERALITÉS	11
1 Anatomie :	12
1.1 Configuration externe et interne:.....	12
1.2 Les moyens de fixité :.....	13
1.3 Vascularisation artérielle et veineuse :.....	14
1.4 Drainage lymphatique :.....	14
2 Etiopathogénie :	15
2.1 Les états précancéreux des cancers colorectaux et les facteurs de risque : .	15
2.1.1 Facteurs prédisposant :.....	15
2.1.2 Lésions précurseurs des cancers coliques :.....	15
2.1.3 Autres groupes à risque :.....	16
2.1.4 Progression de la maladie :	16
2.2 Symptômes :	17
2.3 Système hépatique :	17
2.3.1 Anatomie :.....	17
2.3.2 Le système vasculaire	17
2.3.3 Segmentation hépatique de Couinaud :	19
2.3.4 Les métastases hépatiques d'origine colorectale.....	21
2.3.5 Les étapes de dissémination :	22
2.3.6 Aspect macroscopique :	23
2.3.7 Aspect microscopique :.....	23
MATÉRIELS ET MÉTHODES	25
1 Type de l'étude :	26
2 Critères d'inclusion :	26
3 Recueil des données :	26
3.1 Les données civiles :	26

3.2 Les données cliniques :	26
3.3 Les données histologique :	27
3.4 Le statut génétique :	27
3.5 Les données paracliniques :	27
3.6 Les traitements reçus :	27
3.7 La réponse au traitement :	27
3.8 Le suivi :	28
4 Analyse statistique :	28
RÉSULTATS	29
1 Les caractéristiques épidémiologiques :	30
1.1 La fréquence :	30
1.2 L'âge :	30
1.3 le sexe :	31
1.4 Les antécédents :	31
2 Les caractéristiques cliniques :	32
2.1 Circonstances de découverte :	32
2.2 Examen clinique :	33
3 Bilan paraclinique :	34
3.1 Bilan biologique :	34
3.1.1 Taux d'hémoglobine :	34
3.1.2 Taux de CA 19-9 :	34
3.1.3 Taux d'ACE préopératoire :	34
3.2 Endoscopie	35
3.2.1 La coloscopie :	35
3.2.2 La rectosigmoidoscopie :	35
3.3 Les caractéristiques anatomopathologiques :	36
3.3.1 Aspect macroscopique :	36
3.3.2 Le type histologique	37

3.3.3 Le statut génétique :	37
3.4 Radiologie :	38
3.4.1 TDM thoraco–abdomino–pelvienne :	38
3.4.2 Autres examens :	39
3.5 Les données thérapeutiques :	40
3.5.1 La chimiothérapie :	40
3.6 Les résultats thérapeutiques et évolution :	42
DISCUSSION	44
1 Caractéristiques épidémiologiques :	45
1.1 Incidence et mortalité :	45
1.2 Age –Sexe :	46
1.3 Facteurs de risque :	47
2 Caractéristiques cliniques :	50
2.1 Circonstances de découverte :	50
3 Les examens complémentaires :	52
3.1 Bilan biologique:	52
3.1.1 Bilan hépatique:	52
3.1.2 Les marqueurs tumoraux :	52
3.2 L'endoscopie :	53
3.2.1 La coloscopie :	53
3.3 L'imagerie pré-opératoire :	55
3.3.1 Echographie abdominale :	55
3.3.2 Le scanner :	55
3.3.3 L'IRM :	56
3.3.4 La tomographie par émission de positrons : (TEP)	57
4 Caractéristiques anatomopathologiques :	58
4.1 Aspects macroscopiques :	58
4.2 Aspect microscopique :	59

4.3 La biologie moléculaire des adénocarcinomes colo-rectaux:	60
4.4 Classification des CCR:	63
5 Prise en charge des métastases hépatiques potentiellement resecables :....	65
5.1 Diagnostic de resecabilité :.....	65
5.2 Les contres indications à la résection hépatique :.....	65
6 La chirurgie de la tumeur primitive	67
7 La chimiothérapie d'induction :	68
8 La biothérapie ciblée :.....	70
9 Toxicité de la chimiothérapie :	73
9.1 La toxicité hématologique	73
9.2 La toxicité digestive	74
9.3 Syndrome Mains–Pieds :.....	76
9.4 Toxicité cutanée des biothérapies :.....	77
10 La Survie des patients avec MH potentiellement résecables :	78
CONCLUSION	Erreur ! Signet non défini.
RESUME :	81
ANNEXES	84
REFERENCES.....	98

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
CCR	: Cancer colorectal
CCRm	: Cancer colorectal métastatique
CRS	: Charnière recto-sigmoïdien
CT	: Chimiothérapie
DT1	: Diabète type 1
DT2	: Diabète type 2
Gène APC	: Adenomatous polyposis coli
HNPCC	: Hereditary non -polyposis colorectal cancer
IC	: Intervalle de confiance
IRM	: L'imagerie par résonnance magnétique
MH	: Métastase hépatique
MHCCR	: Les métastases hépatiques du cancer colorectal
MICI	: Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MSI	: Microsatellite instable
NVCI	: Nausées et vomissements chimio induits
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCRGC	: Registre de la région du grand Casablanca
RH	: Résection hépatique
TDM	: Tomodensitométrie
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TEP-TDM	: Tomographie par Emission de Positrons



INTRODUCTION

Les cancers colorectaux représentent 15% de l'ensemble des cancers .Ce sont les cancers digestifs les plus fréquents. Ils représentent la 4ème cause de mortalité par cancer dans le monde.

Plus de 90% des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans, avec un âge moyen de 70 ans. On note également une légère prédominance masculine.

Parmi les facteurs de risque étudiés on note la présence des lésions précancéreuses à type d'adénome et des colites ulcéreuses MICI (Rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de crohn), les facteurs de risque génétiques (le syndrome de lynch/HNPCC, la polypose rectocolique familiale/PAF, et la polypose MYH) et les facteurs de risque exogènes (la consommation d'alcool et de tabac, la sédentarité, le surpoids et l'apport excessif de calories, de protéines ou de graisses).

Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas de cancer colorectal. Elles sont synchrones dans 25% des cas métastatiques.

Le foie est le site métastatique le plus fréquent , suivi des poumons et du Péritoine.

En ce qui concerne les critères de résécabilité des MHCCR :Deux postulats sont déjà établis [1]:

- la résection chirurgicale complète des métastases hépatiques des cancers colo-Rectaux (MHCCR) reste aujourd'hui le seul traitement permettant des guérisons.
- La résection partielle qui laisse du tissu tumoral en place est à éviter, car sans Intérêt thérapeutique.

La résection hépatique ne doit donc être entreprise que si son caractère complet est prévisible, cependant, une résection partielle peut parfois S'inscrire dans une stratégie chirurgicale qui envisage une hépatectomie en deux Temps [2] .

La résécabilité de MHCCR doit être discutée systématiquement sur des critères Techniques et carcinologiques au cours d'une confrontation médico Chirurgicale pluridisciplinaire au sein d'une Unité de Concertation Pluridisciplinaire Oncologique, comprenant notamment un chirurgien et un radiologue expérimentés en pathologie hépatique.

On définit une métastase comme résécable si on peut réaliser une hépatectomie enlevant en totalité le tissu tumoral (résection R0) avec un risque opératoire acceptable.

Ainsi, les MHCCR sont techniquement résécables si :

- l'hépatectomie laisse un parenchyme restant intact avec son Propre Vascularisation et son drainage biliaire (faisabilité anatomique)
- le parenchyme restant est suffisant pour assurer une fonction hépato-Cellulaire satisfaisante (évaluation volumétrique et fonctionnelle),
- les mortalités et morbidités opératoires prévisionnelles sont minimales [3]

Le traitement médical est souvent associé à la chirurgie, il repose sur une chimiothérapie +/- une biothérapie, avec une évaluation par le scanner après 2 à 3 mois de traitement.

➤ En cas de réponse : la chirurgie doit être rediscutée

En cas de progression : changement de protocole de chimiothérapie pour faire ce travail nous avons mené une étude rétrospective s'étendant de Juillet 2016 jusqu'à Juillet 2018 incluant tous les patients pris en charge pour métastase hépatique du cancer colorectal potentiellement résécable au sein du service d'oncologie Médicale du CHU HASSAN II de FES.

❖ Nos objectifs sont :

- ✚ Définir le rôle de la chimiothérapie et de la biothérapie dans la conversion des métastases hépatiques du cancer colorectal non résécable vers un Statut résécable.
- ✚ Comparer nos résultats à ceux de la littérature.
- ✚ Proposer des actions qui pourraient optimiser la prise en charge des patients des métastases hépatiques du cancer colorectal potentiellement résécable.

GENERALITÉS

1 Anatomie :

1.1 Configuration externe et interne:

✓ Morphologie externe :

Le colon est la partie du gros intestin comprise entre la valvule iléo-caecal et la jonction recto sigmoïdienne. Commençant dans la fosse iliaque droite par le caecum et l'appendice, puis le colon ascendant, qui va du flanc droit à l'hypochondre droit, il tourne vers la gauche, formant l'angle colique droit, puis traverse l'abdomen jusqu'à l'hypochondre gauche, devenant le colon transverse, qui va former l'angle colique gauche puis le colon descendant, au niveau de la fosse iliaque gauche, il devient le colon sigmoïde, puis se prolonge par le rectum.

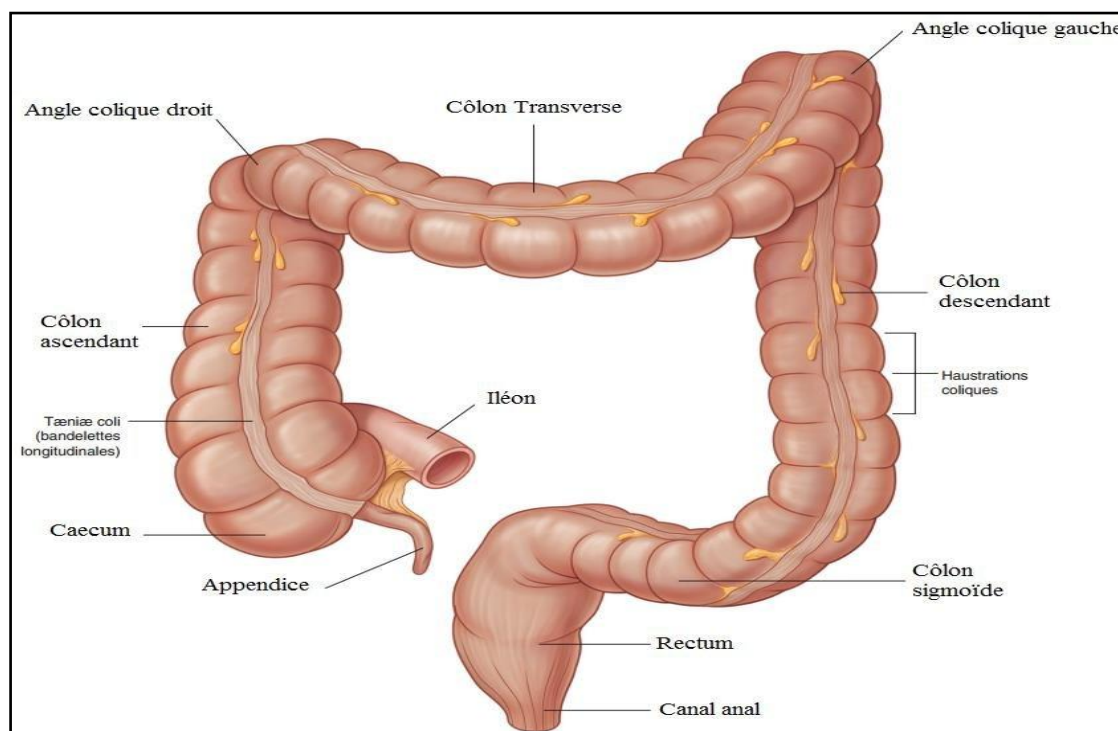


Figure n°1 : anatomie du colon .Schéma issu de la société nationale française de gastro-entérologie

✓ Morphologie interne :

–Séreuse

–Musculeuse :

- Superficielle, longitudinale
- Profonde, circulaire

–sous-muqueuse

–muqueuse :

- La muqueuse du colon est un épithélium simple prismatique , sauf dans l

Le canal anal (un épithélium stratifié squameux)

1.2 Les moyens de fixité :

- Fascia pour les segments fixes : colon ascendant et colon descendant
- Méso pour les segments mobile : caeco-appendice, colon transverse et Sigmoides

1.3 Vascularisation artérielle et veineuse :

- L'artère mésentérique supérieure vascularise la majeure partie du colon (l'appendice vermiforme , le caecum et le colon ascendant) par l'intermédiaire des artères iléo colique et colique droite , et une partie du colon transverse par l'intermédiaire de l'artère colique moyenne.
- L'artère mésentérique inférieure assure l'irrigation de la partie distale du gros intestin (du milieu du colon transverse au milieu du rectum) par l'intermédiaire de ses branches, l'artère colique gauche, les artères sigmoïdiennes et les artères rectales supérieure, moyenne et inférieure.

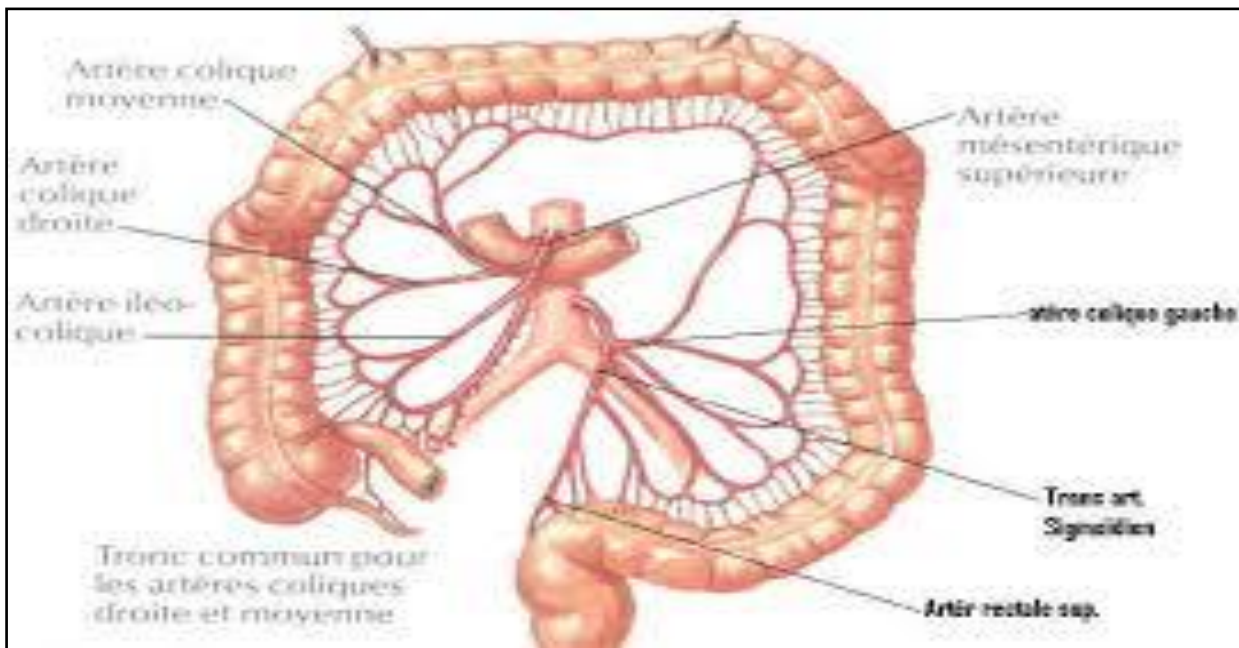


Figure n°2 : vascularisation du colon (Université de Picardie Jules Verne)

1.4 Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique se fait par des lymphonœuds le long des artères Jusqu'à leur origine. Ils se répartissent en cinq groupes : épi colique, para colique intermédiaire, principal, et central.

2 Etiopathogénie :

2.1 Les états précancéreux des cancers colorectaux et les facteurs de risque :

2.1.1 Facteurs prédisposant :

Parmi les facteurs supposés favoriser la carcinogenèse colorectale, on note essentiellement le rôle de l'excès calorique , l'excès de poids , la sédentarité et

l'intoxication alcoolo tabagique (le tabac augmente le risque d'adénome, alors que l'alcool interviendrait sur l'étape précoce de promotion de cancer qu'est la croissance de l'adénome).

2.1.2 Lésions précurseurs des cancers coliques :

- ❖ Les foyers de cryptes aberrantes
- ❖ Séquence adénome – cancer
- ❖ Les maladies inflammatoires de l'intestin
 - Maladie de crohn
 - Recto–colite hémorragique
- ❖ Les syndromes de prédisposition génétique :
 - La polypose adénomateuse et familiale
 - Le syndrome de lynch

The Adenoma Carcinoma Sequence

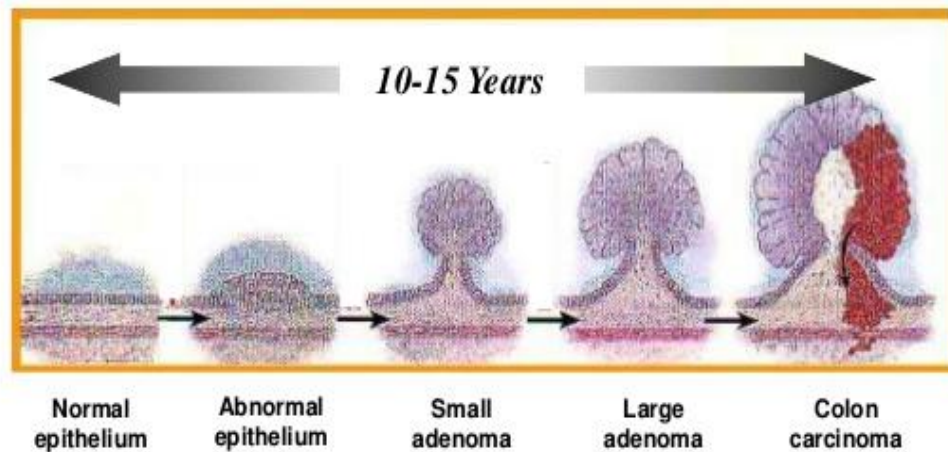


Figure n°3 : La progression d'un CCR [4]

2.1.3 Autres groupes à risque :

- ❖ Antécédents personnels de tumeur colorectale ou de polype
- ❖ Antécédents familiaux de cancer du colon ou de polypes
- ❖ Les femmes déjà traitées pour un cancer de l'ovaire , de l'endomètre ou de cancer du sein ont un risque de cancer colique un peu plus élevé que celles de la population générale.

2.1.4 Progression de la maladie :

En principe, la pathogénie du CCR se résume en [figure 3] :

- l'apparition d'un adénome qui est précédé par une hyperprolifération de l'épithélium
- colique qui tend à l'accumulation des cellules dans la muqueuse et aboutit à la formation d'un adénome.
- la transformation de l'adénome en adénocarcinome in situ qui se caractérise par le non franchissement de la lame basale, c'est le stade précoce de cancer où on trouve un petit adénome qui se croit par la suite à un adénome avancé.
- finalement la transformation en cancer invasif c'est le CCR.

2.2 Symptômes :

Le cancer colorectal se développe lentement, raison pour laquelle il peut passer inaperçu pendant une période prolongée. Lorsque des signes apparaissent, c'est souvent par vagues, d'où une confusion possible avec des troubles plus courants et bénins [5] .

Les symptômes les plus fréquents sont :

Une diarrhée et/ou constipation soudaines ou alternance des deux, un faux besoin d'aller à la selle, une perte de poids inexpliquée, du sang dans ou sur les selles qui les rend rouges ou noires, des douleurs abdominales inconnues et persistantes, des ballonnements, une perte d'appétit et d'énergie, une diminution soudaine de rendement [5].

2.3 Système hépatique :

2.3.1 Anatomie :

✓ Description :

Le foie est un organe abdominal situé sous le diaphragme et masquant l'estomac. C'est un organe de couleur violacée et à la texture modérément élastique qui mesure en moyenne, chez un individu adulte vivant, 30 centimètres en transverse et 15 centimètres d'avant en arrière, et qui pèse en moyenne 1,5 kilogrammes. Ses contours présentent plusieurs dépressions, notamment du fait de l'empreinte cardiaque, de la fossette cystique créée par la vésicule biliaire et de la cage thoracique [6].

2.3.2 Le système vasculaire

Le foie est un organe à la vascularisation très riche (60% de son poids est lié au sang qu'il contient).

Il est irrigué par l'artère hépatique et situé entre deux systèmes veineux : le système porte et le système cave (figure 1). Le foie dispose donc d'un double apport sanguin : veineux et artériel. La veine porte transporte 75% du sang vers le foie et apporte du sang issu des intestins. Les 25% du débit sanguin restant proviennent de l'artère hépatique, une branche de l'aorte. L'oxygène est apporté depuis ces deux sources de manière équivalente.

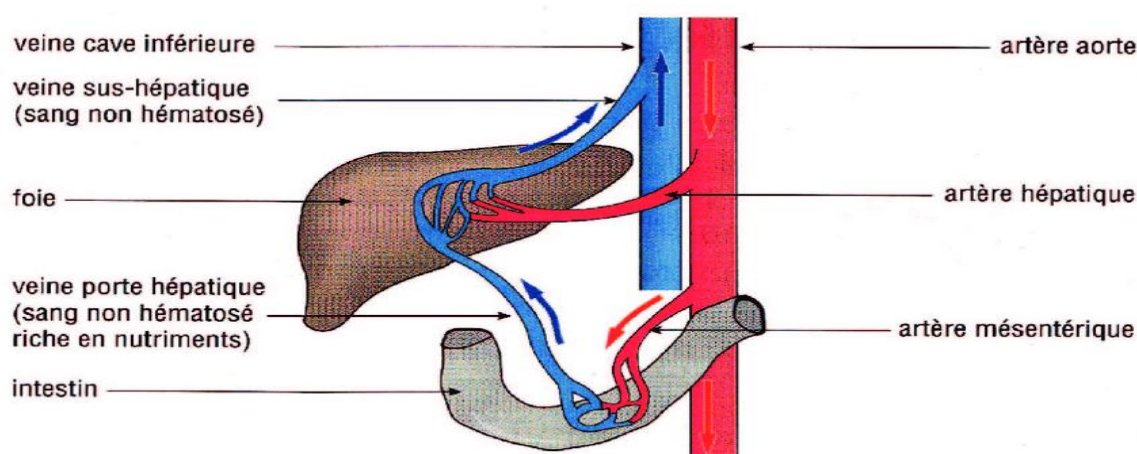


Figure n°4 : Circulation du sang dans le foie . Le foie dans le corps humain
(illustrations issues du cours de M.Thiriet)

La veine porte du foie est un des vaisseaux les plus importants du corps humain. D'une longueur d'environ 8 centimètres chez l'adulte, elle est située dans le cadran supérieur droit de l'abdomen prenant son origine derrière le pancréas. Chez la plupart des individus, elle se forme par l'union du tronc spléno-mésentérique (confluent de la veine splénique et de la veine mésentérique inférieure) et de la veine mésentérique supérieure. Elle se divise en deux branches gauche et droite qui pénètrent dans le foie par le hile hépatique. Ces deux branches engendrent beaucoup de ramifications et de plus petites branches, chacune des extrémités se terminant par une veinule portale. Chacune de ces veinules avancent dans le foie le long d'une artériole hépatique. En présence d'un canal biliaire, l'ensemble formé par

les trois entités (veinule, artériole et canal) est appelé triade hépatique. C'est à ce niveau, que les réseaux veineux et artériels vont communiquer entre eux, grâce à de microscopiques vaisseaux appelés capillaires ou "sinusoïdes". La principale fonction des capillaires est de permettre au sang et aux cellules du tissu d'échanger nutriments et déchets.

L'artère hépatique, quant à elle, prend son origine au niveau du tronc cœliaque depuis l'aorte [6].

2.3.3 Segmentation hépatique de Couinaud :

Selon la segmentation hépatique de Couinaud [8], le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes divisés en segments.

Les veines sus-hépatiques délimitent le foie en secteurs : la veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral gauche du secteur paramédian gauche, la veine sushépatique médiane sépare le foie droit du foie gauche c'est-à-dire le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit (ou secteur paramédian droit) et la veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou secteur latéral droit) [9].

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 [10] :

- ✚ le segment I correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie en avant de la veine cave ;
- ✚ le segment II correspond au secteur postérieur gauche ;
- ✚ les segments III et IV correspondent au secteur antérieur gauche ;
- ✚ le segment V correspond à la partie inférieure et le segment VIII à la partie supérieure du segment antérieur droit ;

- ✚ le segment VI correspond à la partie inférieure et le segment VII à la partie supérieure du segment postérieur 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 divise le foie en deux lobes séparés par le ligament falciforme (ou ligament suspenseur) [9] :
- ✚ Le lobe droit (deux tiers du volume) comprend le foie droit plus le segment IV ;
- ✚ Le lobe gauche (un tiers du volume) comprend le foie gauche moins le segment IV : il contient donc les segments II et III

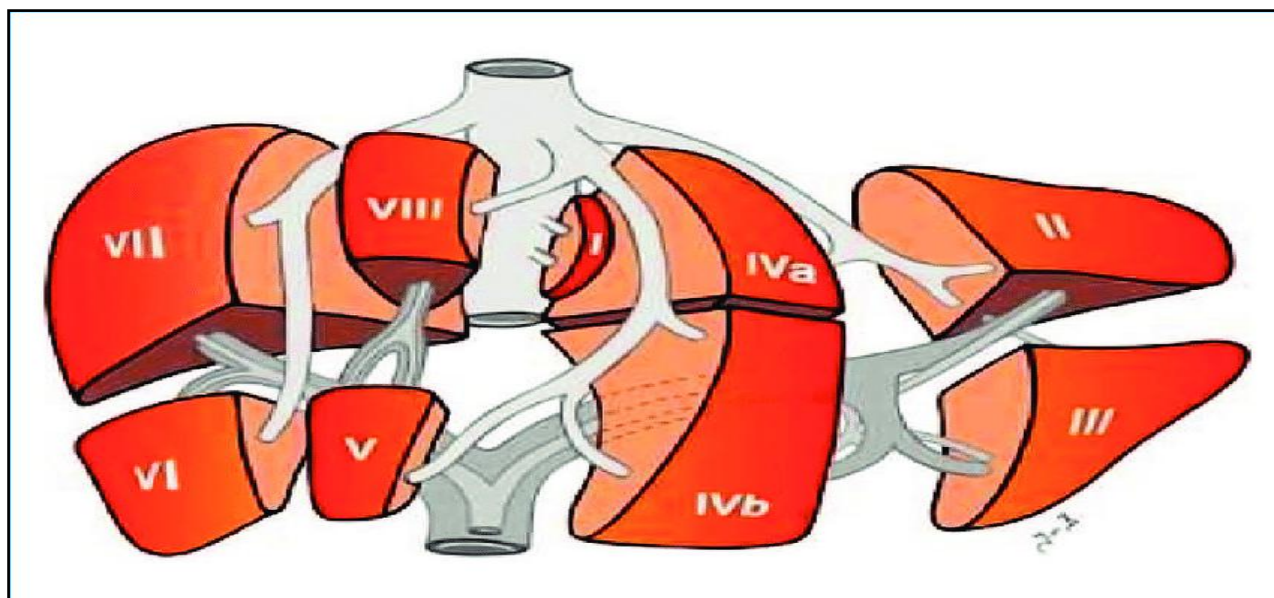


Figure n°5 : Segmentation hépatique d'après Couinaud: présentation des segments en fonction du trajet des artères hépatiques, veines portes et hépatiques. Les résections hépatiques s'orientent sur cette systématique

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 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.

2.3.4 Les métastases hépatiques d'origine colorectale

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 [11].

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 [12].

Parmi ces oncogènes, le MMP-7 (matrilysin) est la protéine qui participe directement au processus d'invasion et à l'apparition de métastases [13].

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 extra-cellulaire. 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.

2.3.5 Les étapes de dissémination :

La dissémination se fait en 3 étapes [14] :

- ✚ 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.
- ✚ 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 19 heures) et immunologiques liées essentiellement aux interactions avec les cellules NK (Natural Killer)

✚ 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 (TGF β angiogénin, BFGF...) et de facteurs de croissance dont certains sont autocrines. Elle nécessite l'échappement aux systèmes de surveillance et de défense de l'hôte.

2.3.6 Aspect macroscopique :

Dans les séries chirurgicales, les MH sont le plus souvent uniques. Par contre, dans les séries autopsiques, on note une prédominance des formes bilatérales. Les métastases sont plus fréquentes dans le foie droit (60%), sous capsulaire dans environ 50% des cas [15].

Macroscopiquement, elles se présentent le plus souvent comme des nodules arrondies ou polycycliques ombiliqués, de couleur gris beige et de consistance ferme. Elles sont généralement plus dures que le parenchyme hépatique adjacent normal. Cependant, les plus volumineuses sont souvent nécrosées en leur centre qui devient alors friable. Cette nécrose centro-tumorale explique le caractère souvent ombiliqué des MH sous capsulaires.

Enfin, les MH se calcifient exceptionnellement, en dehors de certaines circonstances thérapeutiques [14].

2.3.7 Aspect microscopique :

L'aspect histologique des MH dépend du type histologique de la tumeur primitive. Lorsque la tumeur primitive n'est pas connue, le diagnostic étiologique et différentiel avec un cancer primitif du foie peut être difficile. Quand les caractères de différenciation de la tumeur primitive sont conservés, il est possible de distinguer

un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde, ou d'une autre variété histologique. La MH d'un adénocarcinome doit faire évoquer par ordre décroissant un cancer de l'appareil digestif (à l'exception, bien sûr, de l'œsophage et du canal anal), un cancer du sein, du rein, de la prostate et plus rarement un cancer de l'ovaire, de l'endomètre ou des bronches. Un aspect Lieberkühnien ou colloïde doit plutôt faire évoquer un cancer digestif. Lorsque l'aspect de la métastase est peu ou pas différencié, il est nécessaire de recourir à des colorations spéciales. Ainsi, une mucosécrétion doit être recherchée par le bleu alcian. Sa positivité permet de confirmer l'origine adénocarcinomateuse de la métastase. Les MH ont, par ailleurs, un aspect vasculaire mixte souvent artériel prédominant avec un drainage veineux altéré. Les micrométastases n'ont pas de vascularisation artérielle propre.

Les patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale peuvent être rangés en trois groupes :

- Groupe 0 : métastases résécables d'emblée
- Groupe 1 : métastases potentiellement résécables. Les métastases ne sont pas résécable chirurgicalement dans l'immédiat mais peuvent le devenir en cas de régression importante pendant la chimiothérapie +/- une biothérapie ciblée les malades doivent être en état de supporter une chimiothérapie agressive.

On privilégie dans ce cas l'administration de chimiothérapie qui permettent une Réponse importante et rapide , par exemple FOLFOX ou FOLFIRI ou la triple Combinaison (FOLFORINOX) ou leur association aux agents ciblés.

- Groupe 2 : les métastases sont disséminées et ont peu de chances de devenir accessibles à la chirurgie.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1 Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective réalisée entre Juillet 2016 et Juillet 2018 sur 33 dossiers de malades suivis pour métastases hépatiques potentiellement résecables des cancers colorectaux au service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès.

2 Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient présentant une métastase hépatique potentiellement résecable d'un cancer colorectal mis sous chimiothérapie avec ou sans biothérapie. Tous les patients ont été pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès.

3 Recueil des données :

Les différents paramètres sont issus des dossiers sources des patients ; à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une fiche d'exploitation (annexe 5) a été constituée comportant :

3.1 Les données civiles :

Le nom, le prénom, l'adresse, le numéro de téléphone, l'âge, le sexe, et la couverture médicale.

3.2 Les données cliniques :

Les antécédents personnels toxiques de tabagisme, d'alcoolisme, médicaux et chirurgicaux, les antécédents familiaux de néoplasie, le statut de performance (OMS), les signes fonctionnels (notamment la présence de rectorragie, syndrome rectal, constipation chronique, alternance diarrhée/constipation, douleur, syndrome subocclusif, fièvre au long court), et les signes d'envahissement hépatique (douleur de l'hypochondre droit, sensation de pesanteur, ictère)

3.3 Les données histologique :

Le type histologique.

3.4 Le statut génétique :

Le statut RAS, mutation BRAF, MSI, TP53.

3.5 Les données paracliniques :

La localisation tumorale, l'atteinte métastatique hépatique (nombre des lésions, la taille et la localisation), pulmonaire, présence de carcinose péritonéal, métastase ovarienne, médiastinal, osseuse, cérébral, et ganglionnaire. Au terme de ce bilan une classification TNM a été établie et rapportée.

3.6 Les traitements reçus :

✓ Le nombre et le type des drogues reçues :

✚ Bichimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) + Antiangiogénique (Avastin).

✚ Bichimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) + Anti EGFR (Cétuximab ou Panitumumab).

✚ Trichimiothérapie (Folfoxiri / Folfirinox).

✓ Les complications post chimiothérapie.

3.7 La réponse au traitement :

Nous avons déterminé le type de réponse : Stabilité, réponse partielle, réponse complète ou progression de la maladie en se basant sur les critères RECIST [annexe 4].

3.8 Le suivi :

La médiane de suivi est calculée à partir de la date du diagnostic à la date des dernières nouvelles (soit la dernière nouvelle, soit la dernière consultation pour sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts).

- ✓ La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date du début de traitement à la date de progression ou du décès.
- ✓ La survie globale (SG) est calculée à partir de la date de diagnostic à la date de décès ou de dernière nouvelle.

4 Analyse statistique :

- ✓ L'analyse statistique est faite par Microsoft office Excel 2017. Deux types d'analyse ont été effectués :
- ✓ L'analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%)
- ✓ L'étude analytique : calcul de suivi médian, la SSP et la SG.

RÉSULTATS

1 Les caractéristiques épidémiologiques :

1.1 La fréquence :

Dans notre série, nous avons colligé 33 cas de tumeurs colorectales avec métastases hépatiques potentiellement résécables sur une période de 2 ans. Leur fréquence pendant 2 ans est de 12,13% .

1.2 L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 52,15 avec des extrêmes de 24 ans et 88 ans .La distribution des cancers colorectaux avec métastases potentiellement résécables en fonction de tranche d'âge est représentée dans la figure n°6 .

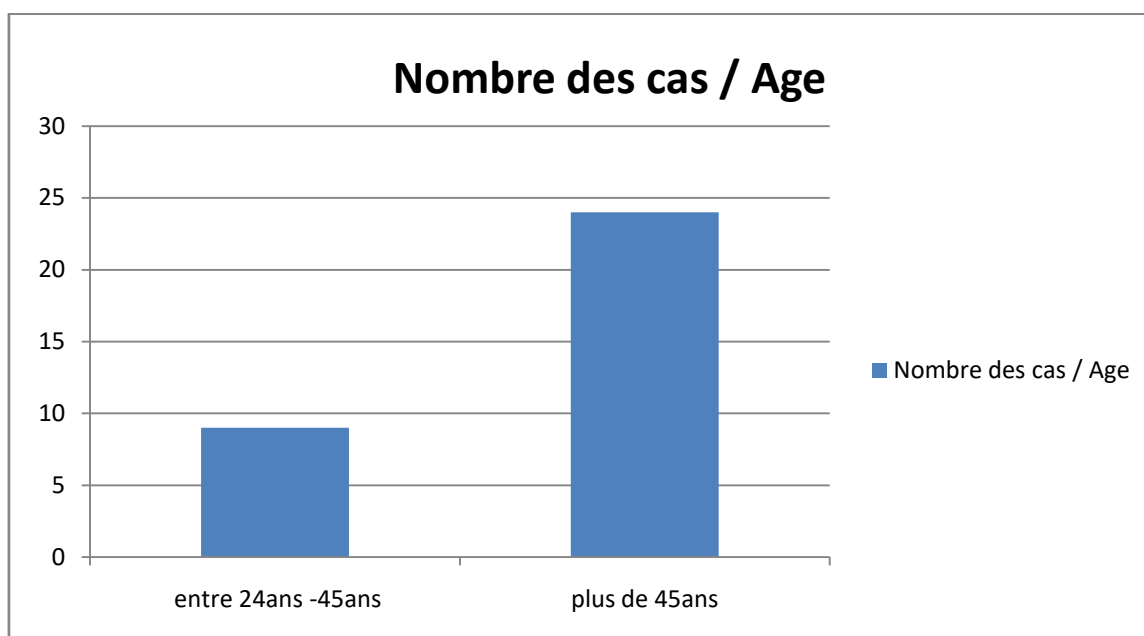


Figure n°6 : La distribution des CCR avec MH potentiellement résécables en fonction de tranche d'âge.

1.3 le sexe :

Dans cette série on note une légère prédominance féminine (57,57%).

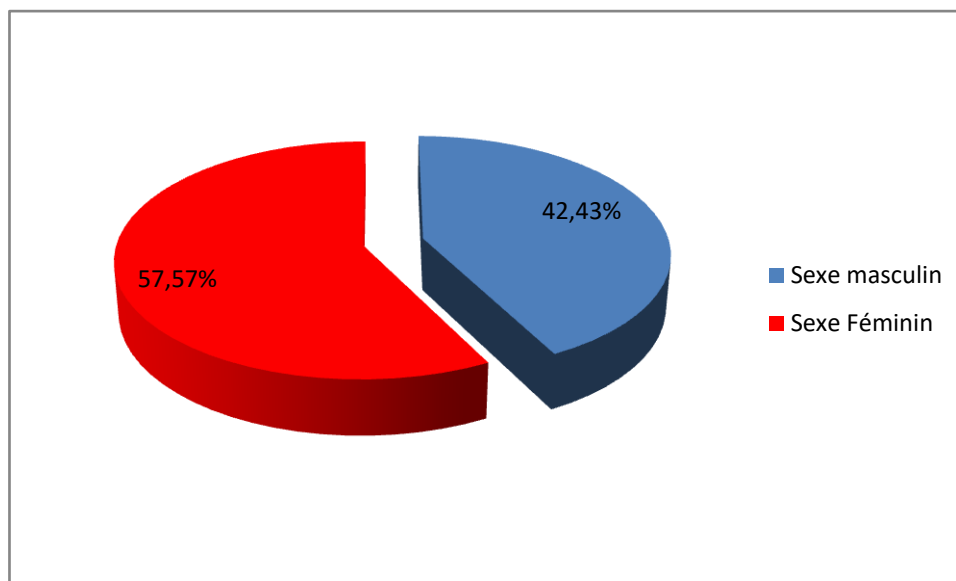


Figure n°7 : La répartition des CCR avec MH potentiellement résécables selon le sexe

1.4 Les antécédents :

–Les antécédents personnels :

- Antécédents médicaux :

Les comorbidités rapportées chez nos patients étaient :

Le diabète de type 2 retrouvé chez 3 patients (9% des cas), l'HTA retrouvé chez 6 patients (18% des cas) et la dyslipidémie retrouvée chez 1 patient (3% des cas).

- Antécédents toxiques :

Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 6 patients (18% des cas)

- Les antécédents familiaux :

L'antécédant de cancer familial a été retrouvé chez 4 patients (12% des cas) dans notre série.

2 Les caractéristiques cliniques :

2.1 Circonstances de découverte :

- Tous les malades de notre série présentaient une ou plusieurs symptomatologies évocatrices d'une atteinte digestive :
 - ✚ La rectorragie a été notée chez 13 patients (40% des cas).
 - ✚ Le syndrome rectal a été noté chez 9 patients (27% des cas).
 - ✚ Les douleurs abdominales ont été notées chez 16 patients (48% des cas), variables en siège et en intensité.
 - ✚ Le syndrome subocclusif a été noté chez 11 patients (33% des cas).
 - ✚ L'alternance diarrhée /constipation a été notée chez 4 patients (12% des cas).
 - ✚ La constipation a été notée chez 2 patients (6% des cas).

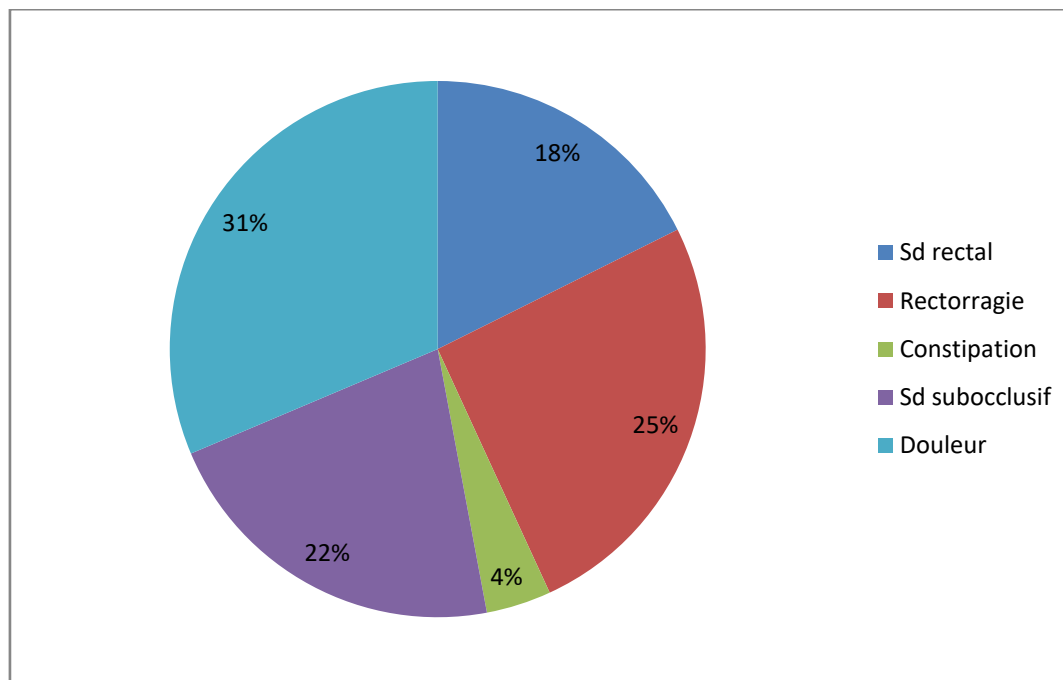


Figure n°8 : Répartition de nos malades selon les circonstances de découverte

2.2 Examen clinique :

- **L'état général :**

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

La majorité des patients (94% des cas ; N=31) ont gardé un état général assez conservé (OMS à 1) .

La distribution de l'état général selon l'échelle de l'OMS est présentée dans la figure N°8.

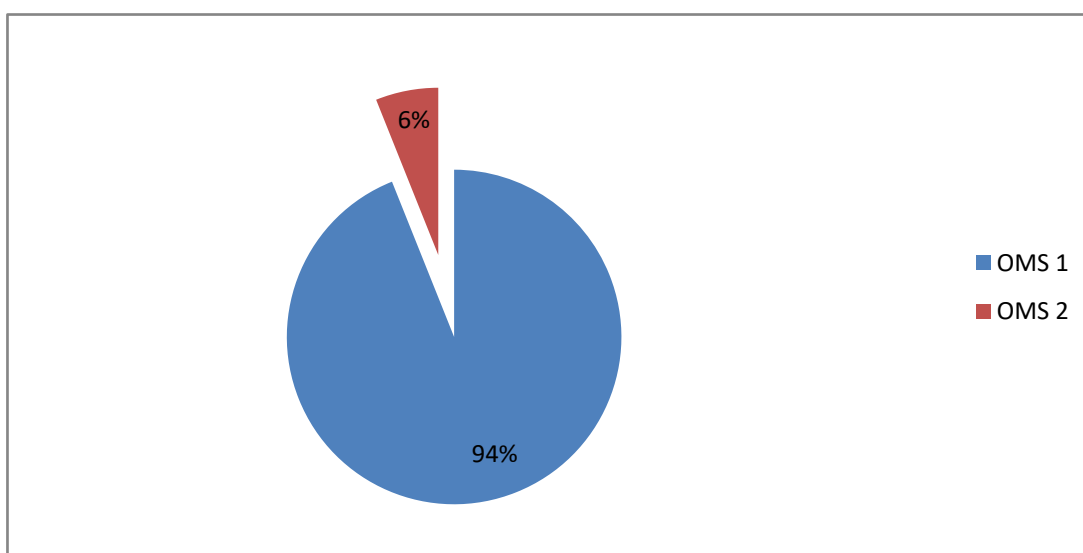


Figure n°9 : L'échelle de performance selon OMS chez les patients de notre série.

3 Bilan paraclinique :

3.1 Bilan biologique :

3.1.1 Taux d'hémoglobine :

Une hémoglobine a été réalisée dans tous les cas :

✚ Elle était normale chez 21 malades avec un pourcentage de 63%

✚ Une anémie a été présente chez 12 patients ce qui présente un pourcentage de 36% .

3.1.2 Taux de CA 19-9 :

Nous avons considéré la valeur de 37UI/ml comme un chiffre permettant de déterminer le seuil de positivité.

Ce paramètre a été étudié chez tous les patients de notre série , il était élevé chez 10 patients (30,3% des patients).

Tableau n°1 : La fréquence des malades ayant un taux de CA 19-9 positif

	Fréquence	Pourcentage
Normal	23	69,7
Elevé	10	30,3
Total	33	100 .0

3.1.3 Taux d'ACE préopératoire :

Ce paramètre a été étudié chez tous les patients de notre série , il était positif chez 15 malades (45,5% des patients).

Tableau n°2 : La fréquence des malades ayant un taux d'ACE positif

	Fréquence	Pourcentage
Normal	18	54,5
Elevé	15	45,5
Total	33	100 .0

3.2 Endoscopie

3.2.1 La coloscopie :

Une coloscopie complète est réalisée chez tous les patients de notre étude.

3.2.2 La rectosigmoidoscopie :

La rectosigmoidoscopie est réalisée chez 15 patients.

✚ La répartition des malades en fonction du siège de la tumeur varie comme suit :

Tableau n°3 : Siège de la tumeur

Siège du cancer	Nombre de malades	
Colon ascendant	5	12%
Colon transverse	2	6%
Colon descendant	5	15%
CRS	6	18%
Rectum	15	42%

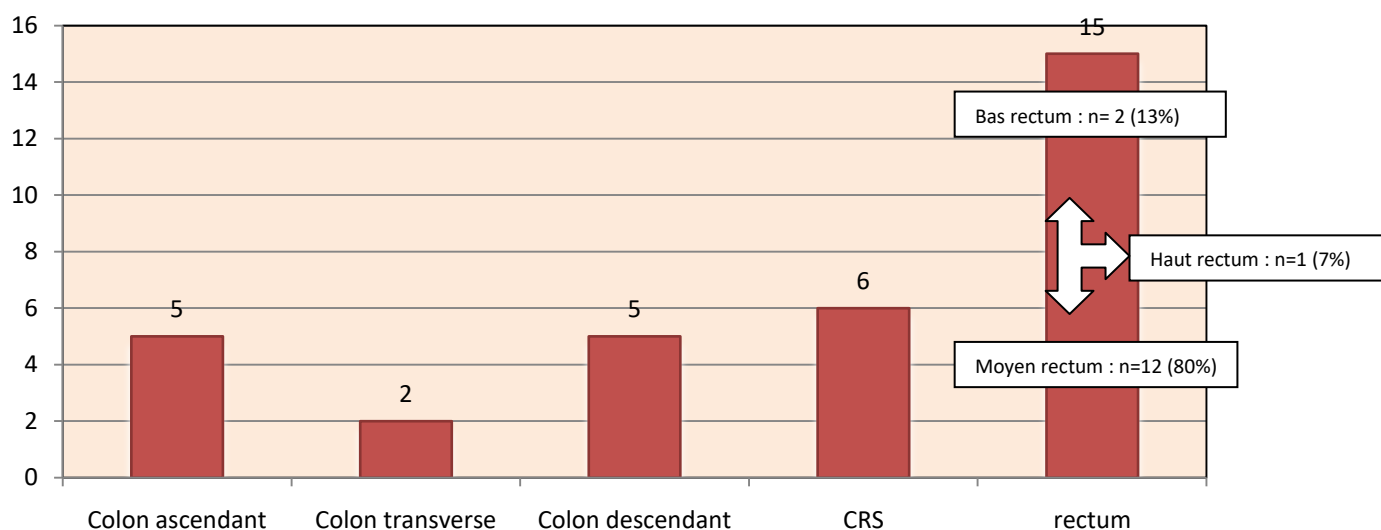


Figure n°10 : siège de la tumeur

3.3 Les caractéristiques anatomopathologiques :

3.3.1 Aspect macroscopique :

Toutes les preuves histologiques ont été obtenues à travers une biopsie par voie endoscopique . Aucune biopsie des métastases n'a été effectuée .

Dans notre série l'aspect macroscopique a été précisé chez les 33 patients :

- ❖ L'aspect ulcéro-bourgeonnant était prédominant, retrouvé chez 30 patients (soit 90%).
- ❖ L'aspect bourgeonnant a été retrouvé chez 2 patients (soit 6% des cas).
- ❖ L'aspect polypoïde a été retrouvé uniquement chez 1 patient (soit 3%).

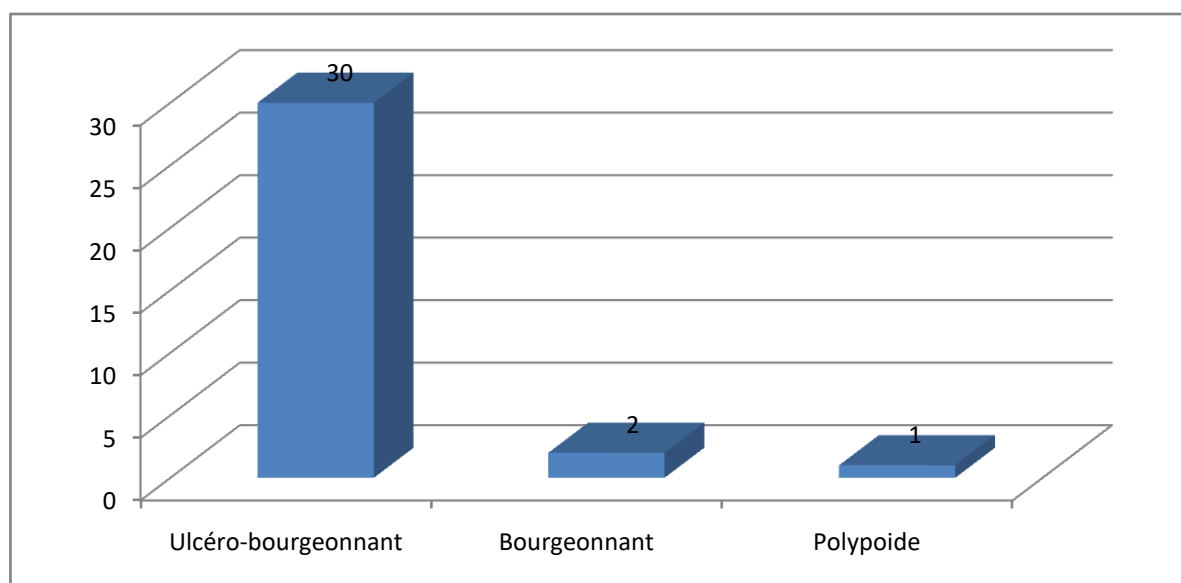
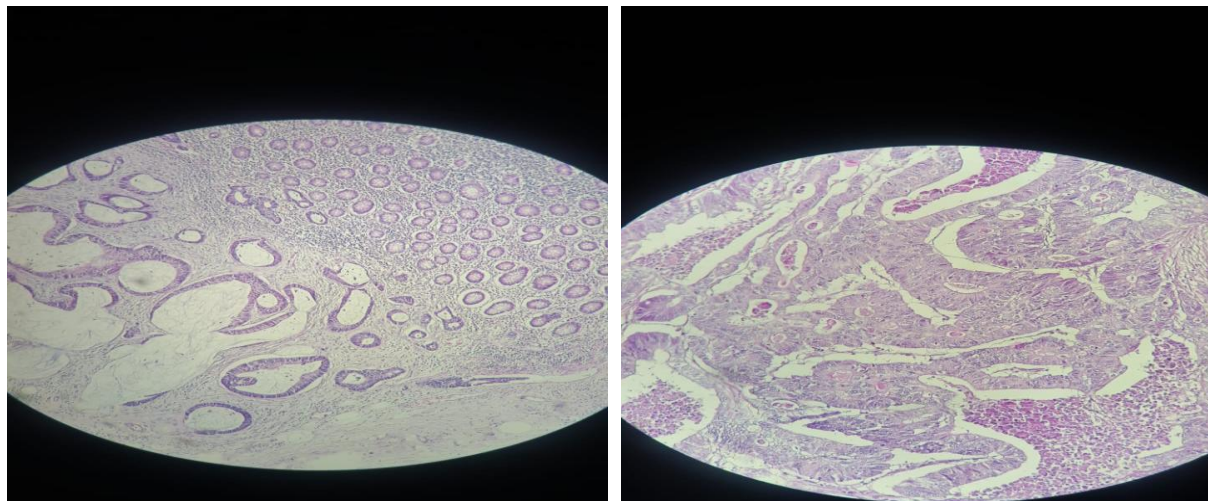


Figure n°11 : Aspect macroscopique des tumeurs colorectales à l'endoscopie chez les cas de notre série (N=33)

3.3.2 Le type histologique

Le type histologique prédominant chez nos patients était l'adénocarcinome lieberkuhnien retrouvé chez tous les patients (100% des cas)

.Figure 5



**Figure n°12 : Aspect anatomopathologique d'adénocarcinome
Lieberkuhnien[14']**

3.3.3 Le statut génétique :

Une mutation du gène RAS a été retrouvée chez 12 patients (36,36% des cas) . Par ailleurs , nous avons trouvé une mutation de TP53 chez un patient , sans mutation du gène BRAF.

3.4 Radiologie :

3.4.1 TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM a été réalisée chez tous les patients de la série dans le but de chercher des lésions thoraciques, métastase hépatique, carcinose péritonéal et une métastase ovarienne. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a permis également une étude précise sur la taille , la localisation , le nombre des métastases hépatiques et la présence ou non de contact vasculaire.

❖ La taille :

La taille tumorale moyenne était de 31 ,75mm avec un minimum 7mm et un maximum de 76mm.

❖ Le nombre :

Le nombre moyen des métastases hépatiques était de 2.7 (varie de 1 à 9 Nodules).

❖ La localisation tumorale :

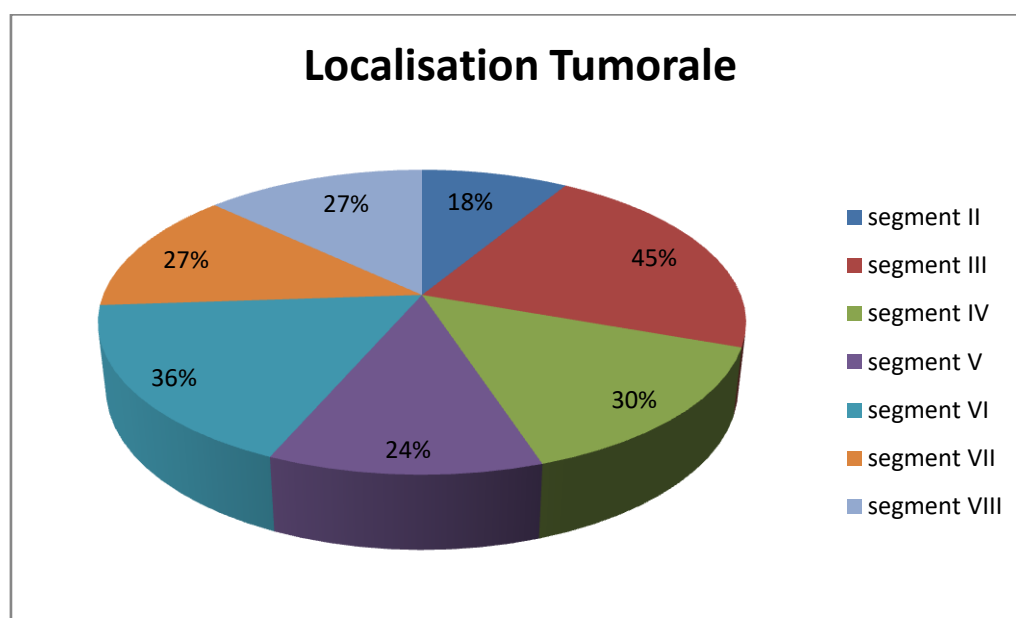


Figure n°13 : Localisation des MH

❖ Le contact vasculaire :

Deux patients avaient un contact vasculaire , tandis que la majorité des métastases hépatiques étaient sans contact vasculaire.

Par ailleurs, la TDM TAP a permis d'éliminer des métastases extra-hépatiques notamment les métastases ganglionnaires, pulmonaires et péritonéale.

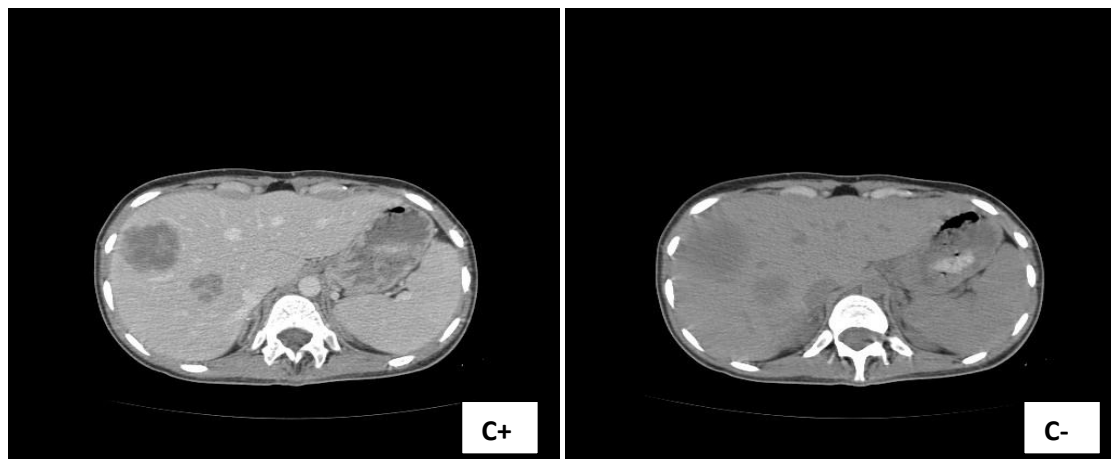


Figure n°14 : Deux lésions au niveau des segments VII et VIII hépatiques hypodense en contraste spontané se rehausse de façon hétérogène après contraste d'allure secondaire, chez une patiente porteuse d'un cancer colique [14"]

3.4.2 Autres examens :

- L'IRM hépatique a été réalisée chez tous les patients de la série pour mieux caractériser les lésions hépatiques, l'IRM a permis de confirmer le diagnostic des MH .
- La scintigraphie osseuse a été réalisée chez deux patients , elle a objectivé une lyse ostéolytique costale chez un patient et une lésion ostéolytique de l'aile iliaque gauche chez l'autre patient.
- Le pet scanner a été réalisé chez 6 patients.

3.5 Les données thérapeutiques :

3.5.1 La chimiothérapie :

✚ Protocoles de chimiothérapie :

Bichimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) + Antiangiogénique (Avastin) .

- Folfox + Avastin (5 mg/kg) chez 4 patients (33,33% des cas).
- Xelox + Avastin chez 6 patients (50% des cas).
- Xeleri + Avastin chez un patient (8,33% des cas).
- Folfiri + Avastin chez un patient (8,33% des cas).

Bichimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) + Anti EGFR (Cétuximab ou Panitumumab)

- Folfox + Panitumumab (6mg /kg) chez 6 patient (43% des cas).
- Xelox + Cétuximab (400mg/m² puis 250mg /m² hebdomadaire) chez 4 patient (28,5% des cas) .
- Xelox + Panitumumab chez 4 patient (28,5% des cas).

Trichimiothérapie :

- Folfirinox (iritécan 180 mg/m²–oxaliplatine 85mg /m² – LV5FU2 simplifié) chez 6 patient (85% des cas).
- Folfoxiri (irinotécan 165mg/m² – oxaliplatine 85 mg /m² – Ac Folinique 200mg/m² 5FU continu 3200 mg /m²) chez un patient (14% des cas).

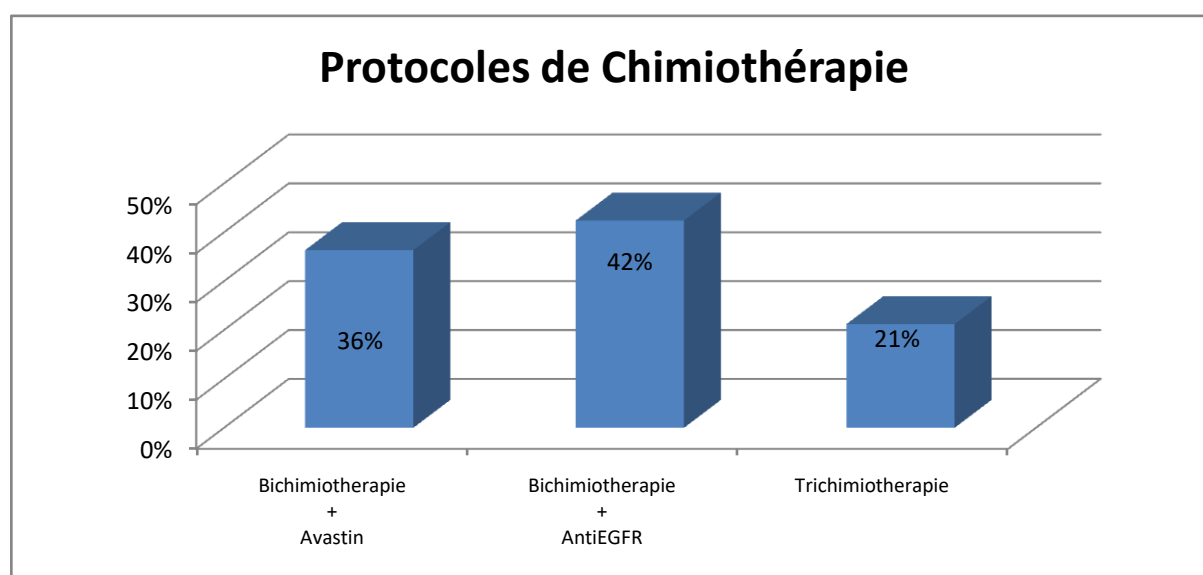


Figure n°15 : Protocoles de chimiothérapie chez nos patients

✚ Le nombre de cure :

Le nombre de cure était 4 en moyenne (extrême : 2–6).

✚ Toxicité de la chimiothérapie :

- Neutropénie fébrile grade I chez 9 patients (27% des cas). L'état des patients s'est amélioré après une réduction de dose chez 5 patients, et un arrêt de la chimiothérapie chez 4 jusqu'à l'amélioration puis une reprise de traitement.
- Anémie (HB<9g/dl) et thrombopénie grade II chez 2 patients (6% des cas) .
- Diarrhée plus de 4 selles/j grade I chez 2 patients (6% des cas) .
- vomissements chimio – induits grade II chez un patient (3% des cas) .
- Syndrome main pied précédé de paresthésies au niveau la plante des pieds et la paume des mains grade II chez un patient (3% des cas).
- Rush cutanée grade I chez 2 patients (6%).
- Mucite chez grade I deux patients (6% des cas).

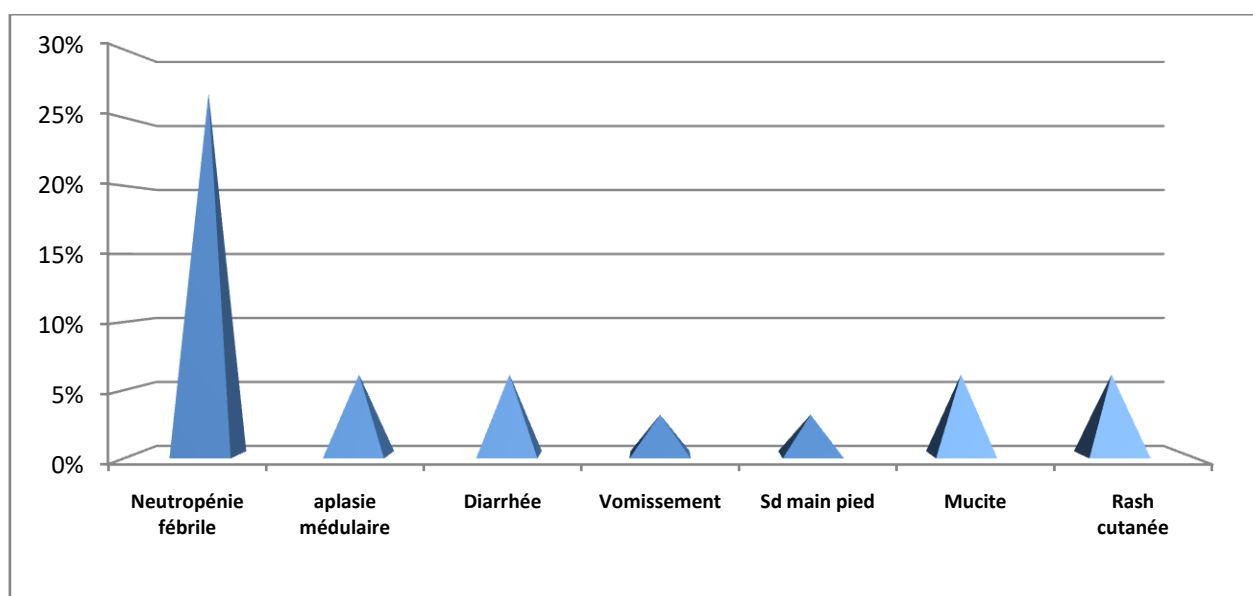


Figure n°16 : Toxicité de la chimiothérapie chez les patients de notre série

3.6 Les résultats thérapeutiques et évolution :

❖ Résultats de l'association Bichimiothérapie + Avastin chez 12 patients :

- La réponse :

Réponse partielle avec une conversion vers la résécabilité a été notée chez 6 patient (6/12 ; 50% des cas)

- La Progression :

La progression radiologique a été notée chez 4 patients (4/12 ; 33,33% des cas). Il s'agissait d'une augmentation en taille de nodules hépatiques et l'apparition de nouvelles lésions hépatiques.

- La stabilité :

La stabilité radiologique a été maintenue chez 2 patients (2/12 ; 16% des cas).

❖ Résultats de l'association Bichimiothérapie + Anti EGFR chez 14 patients :

- La réponse partielle :

La réponse partielle avec une conversion vers la résécabilité chez 7 patients (7/14 ; 50% des cas).

- La progression :

La progression radiologique a été notée chez 6 patients (6/14 ; 43% des cas).

- La stabilité :

La stabilité radiologique a été notée chez un patient (1 / 14 ; 7% des cas)

❖ Trichimiothérapie chez 7 patients :

- La réponse partielle :

La réponse partielle avec une conversion vers la résécabilité chez 2 patients (2/7 ; 28%)

- La progression :

La progression radiologique a été notée chez 5 patients (5/7 ; 71% des cas). Il s'agissait d'une augmentation en nombre et en taille des lésions hépatiques dont la plus grande mesurant 134mm x 76mm chez un patient et l'apparition de nouvelles lésions chez l'autre malade.

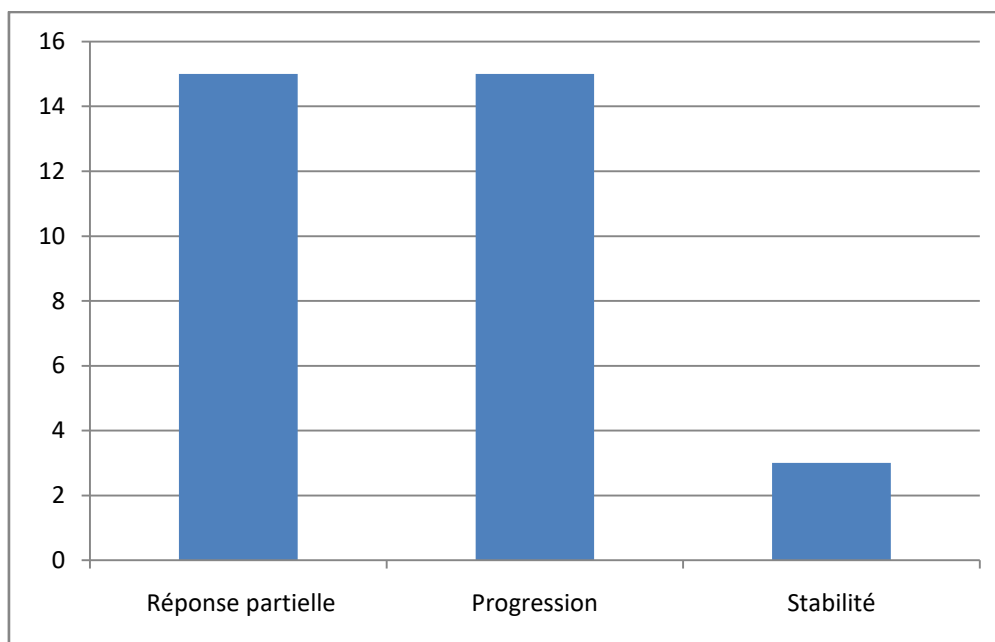


Figure N°17 : Les résultats thérapeutiques

❖ Évolution et Survie :

Après un suivi médian de 27 mois (6 – 120 mois), nous avons noté :

- Une survie sans progression médiane chez les patients opérés de 23 mois (12 –48 mois).
- Une survie sans progression médiane chez les patients non opérés de 7mois (2 – 15mois).
- Une survie globale médiane chez les patients opérés de 27mois (8– 43mois)
- Une survie globale médiane chez les patients non opérés de 16 mois (6–24mois).

DISCUSSION

1 Caractéristiques épidémiologiques :

1.1 Incidence et mortalité :

On estime à environ 1.8 millions le nombre de cancers colorectaux diagnostiqués dans le monde en 2018, ce qui représentent environ 10.2 % du total de l'incidence du cancer.

En France métropolitaine 44872 nouveaux cas de cancer colorectal sont estimés en 2017, avec une diminution du taux d'incidence de 0.3% par an en moyenne entre 2005 et 2012. Le cancer colorectal est responsable de 17684 décès en 2017 en France. Le taux de mortalité a diminué de 1.5% par an en moyenne entre 2005 et 2012 chez l'homme et de -1.1% chez la femme. La survie nette standardisée sur l'âge entre 2005–2010 est de 63% à 5 ans et 52% à 10 ans [16].

Au Maroc, selon le registre de la région du grand Casablanca (RCRGC) ; Le cancer colorectal représente 6,7% des cas de cancer enregistrés entre 2008 et 2012. L'atteinte rectale représentait 3% des cas et colique 3,6% des cas, avec un total de 1 628 cas de cancer colorectal enregistré pour la même période, soit une incidence brute de 8,1 pour 100 000 habitants.[17]

Le registre ne rapporte cependant pas de données selon le stade de la maladie. Selon la littérature internationale 40 – 50 % des patients ont des métastases hépatique dont 20–25 % d'emblée (< 3mois). Seulement 20–25% sont d'emblée résecables et 10 à 40% deviendront résecables après une chimiothérapie première. Dans la présente étude nous nous sommes intéressés à cette deuxième catégorie qui représentait seulement 12.3% de l'ensemble des cas de CCRm colligés durant le période de l'étude soit seulement 33 cas. L'effectif de l'étude est certainement une de ces principales limites ne permettant pas une description précise de cette entité tant sur le plan clinique, épidémiologique que sur le plan thérapeutique et pronostique. Les études comparatives et analytiques manqueront aussi de puissance statistique pour en tirer des conclusions. Il était cependant important d'étudier

rétrospectivement les données disponibles, les présents résultats serviront ainsi de base pour de futures études prospectives selon des objectifs bien définis au préalable.

1.2 Age –Sexe :

Selon les données de RCRGC 2008–2012, les taux de l'incidence selon le sexe ont la même allure. L'incidence spécifique augmente avec l'âge, et à partir de 55 ans cette incidence à tendance à se stabiliser.

Nous avons comparé nos résultats épidémiologiques à ceux de la littérature en choisissant des séries représentant différentes régions (tableau n°4).

De façon général la moyenne d'âge de notre série est plus jeune comparé aux autres séries étudiées. Par exemple, dans une cohorte de patient du service de la chirurgie viscérale de de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, la tranche d'âge variait entre 36 et 85 ans avec un âge moyen de 56,8 ans. De même Un âge moyen de 61 ans et 64 ans est rapporté respectivement dans les séries de Fong et al, et celle de wong et al. Versus un âge de 52.15 ans [24–88] dans notre étude (tableau n°4).

Même si l'âge des patients est considéré comme un facteur pronostique pour certains auteurs, aucune relation n'a été relevée entra la survenue de MH et l'âge des patients dans la littérature [18].

Tableau n°4 : Age moyen des patients atteints de CCR selon différentes études

ETUDE	Age moyen au diagnostic
Notre série	52.15 ans
Algérie (2000–2006)	53.5 ans
Wong et al	64 ans
Fong et al	61 ans

D'après l'étude britannique de Wong et al et l'étude de Fong et al la répartition du cancer du côlon selon le sexe indique que la population masculine est la plus touchée ; puisque sur les 170 patients analysés dans l'étude de Wong et al 62% hommes sont atteints contre 38% femmes, et dans l'étude de Fong et al 58% des hommes sont touchés parmi 1001 patients contre 42% des femmes. Dans notre série, on a noté une légère prédominance féminine (57.57%) avec un ratio de 0.7 (tableau n°5)

Tableau n°5 : Répartition des cas de CCR selon le sexe des différents études.

ETUDE	Pourcentage ♂	Pourcentage ♀
Notre série	42.43%	57.57%
Fong et al	58.00	42.00
Wong et al	62.00%	38.00%

1.3 Facteurs de risque :

Dans ce paragraphe nous sommes intéressés aux comorbidités retrouvés chez nos patients à savoir le diabète et le tabagisme chronique et nous avons vérifié le lien possible entre ces conditions et le risque de développer un cancer colorectal.

Diabète :

Le diabète sucré est une maladie chronique qui est classée en deux grandes catégories: le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2). Le DT2 constitue 90% de tous les diabétiques et il est un trouble endocrinien commun [19]. Cependant, dans le DT2, un dysfonctionnement des cellules de langerhans β entraîne la résistance à l'insuline par le corps qui ne peut pas l'utiliser. Cette

molécule est ainsi accumulée conduit à un risque critique dans cette pathophysiologie [20].

Le DT 2 est associé à une augmentation modérée du risque du cancer colorectal [21]. Cela pourrait être expliqué par l'hyper-insulinémie mais également par un temps de transit intestinal plus long entraînant un plus grand temps d'exposition aux agents potentiellement cancérigènes pour la muqueuse intestinale [22]. Il a été également observé chez les patients diabétiques des concentrations, dans la lumière intestinale, d'acides biliaires importantes qui pourraient favoriser l'oncogenèse [23].

L'hyperglycémie pourrait aussi favoriser la progression tumorale en raison de son activité métabolique intracellulaire et d'un transport membranaire du glucose plus important dans les cellules cancéreuses et d'une activité métabolique augmentée [23]. Ainsi que les études épidémiologiques montrent un risque accru du cancer colorectal et un risque encore plus élevé si les patients sont traités avec les sulfamides hypoglycémiantes ou de l'insuline [24].

Le tabagisme

Le tabagisme augmente modérément mais significativement la taille de l'adénome et le risque d'un cancer colorectal, surtout lorsqu'il est important et dure depuis longtemps [25].

Otani et ses collaborateurs ont noté une relation significative uniquement chez les hommes

[26], mais certaines études ne retrouvent pas la relation significative entre le tabac et le CCR [27].

Le colon et le rectum sont des organes exposés de façon indirecte aux produits de la dégradation du tabac. De nombreuses substances toxiques présentes dans la fumée de la cigarette peuvent pénétrer dans l'organisme par la salive ou le

sang, puis s'y propager et atteindre la muqueuse intestinale, où elles risquent d'endommager l'ADN cellulaire et provoquer la formation d'un cancer colique et/ou rectal [28]. Le polymorphisme de certains gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme du tabac pourraient expliquer le risque plus élevé dans certaines familles (Faivre, 2001), on note la CYP450 (Cytochrome 450) qui est un enzyme responsable de la dégradation du tabac dans le foie. Parmi les molécules toxiques susceptibles d'engendrer des cancers, il y a les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de cigarette [29], qui sont des puissants inducteurs du CYP1A1, cette induction a lieu dans l'épithélium intestinal et dans le foie [30]. La relation entre le polymorphisme de CYP1A1 et le cancer du côlon est clairement établi [31]. Ainsi que la nicotine contenue dans la cigarette pourrait participer au développement du CCR et leur progression par la stimulation de la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose des cellules T8 ainsi que la surexpression des gènes impliquant dans la voie PI3K/AKT tels que : Akt et ERK [32].

2 Caractéristiques cliniques :

2.1 Circonstances de découverte :

Contrairement aux données de la littérature où Les rectorragies constituent le mode révélateur le plus fréquent celle-ci représentaient seulement 40% des cas, alors qu'on retrouve que ce signe clinique représente plus 80% dans la plupart des séries, par exemple 82% des cas dans la série tunisienne de S. TebraMrad et al [33] , et 86.5% dans la série Boutaala et al [34].

Les troubles du transit représentent également un motif fréquent de consultation, ils étaient les signes les plus fréquents dans la série de Diallo Owono et al [35] , et dans la série de kabouri [36], ils étaient présents dans 70% des cas. Toutefois seulement 18% des patients de notre série accusaient des troubles du transit.

Le syndrome rectal, révélé par ténesme , épreinte , faux besoin et évacuation incomplètes, a été rapporté chez 27% des patients de la série, tandis que ce dernier représentait 18,18% dans une série marocaine ayant porté sur 123 cas de cancers colorectaux colligés au service de chirurgie générale du CHU Avicenne de Rabat durant la période janvier 2010-mai 2011.

Le cancer colorectal est la cause la plus fréquente d'occlusion colique. Ce mode de révélation représente entre 15% et 25% des diagnostics de CCR à travers la littérature. Dans la série d'Abid et al [37] 11 cas d'occlusion intestinale aiguë révélatrice ont été rapportées sur 101 cancers du côlon. Dans la série de dendane et al l'occlusion intestinale aiguë a été retrouvée

chez 17% des malades [38] et dans notre série le CCR a été révélé par une occlusion chez 33% des cas.

Les douleurs abdominales représentent également un motif fréquent de révélation du CCR dans la série de Diallo owono et al 34 des cas 67% et dans la série de Yaoundé 30 des cas 69% , dans notre série les douleurs abdominales ont été retrouvées chez 48% des cas

Tableau n°6 : Les motifs de consultation selon différents études

	Notre série 33 cas		Série Avicenne 132 cas		Série Diallo Owono 51 cas		Série Yaoundé 43 cas	
Douleurs abdominales	16	48%	29	21,97%	34	67%	30	69%
Trouble de transit	6	18%	68	51,51%	28	55%	21	48%
Rectorragie	13	40%	65	49,24%	22	43%	24	55%
Syndrome occlusif	11	33%	–	–	8	15,68%	3	7%
Amaigrissement	22	66%	64	48,48%	–	–	14	32%

3 Les examens complémentaires :

3.1 Bilan biologique:

3.1.1 Bilan hépatique:

Les dosages sanguins les plus couramment utilisés sont ceux des phosphatases alcalines (PAL), des transaminases (ASAT, ALAT), de la bilirubine, de la 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 choléstase sans aucune corrélation avec le volume ou le nombre de MH. Les enzymes qui ont une valeur prédictive positive plus élevée sont les PAL et la GGT. Dans plusieurs études, il a été démontré que le dosage de la PAL permet de suspecter précocement les MH métachrones [39].

3.1.2 Les marqueurs tumoraux :

Ils ne sont ni sensibles ni spécifiques pour le diagnostic du cancer colorectal . Ils représentent plutôt un outil de dépistage précoce des récidives et d'évaluation de la réponse aux traitement .

L'antigène carcino–embryonnaire (ACE) est le seul marqueur qui présente un intérêt dans la prise en charge des patients suspects de MHCCR. L'ACE est plus sensible pour détecter les métastases hépatiques et ganglionnaires rétropéritonéaux que les récidives locales, pulmonaires ou péritonéales [40]. Cependant plusieurs études montrent que l'ACE a probablement une signification pronostique mais que son taux ne change pas l'indication thérapeutique lors du bilan initial. Son dosage semble utile au suivi de la réponse thérapeutique lorsqu'il existe des métastases hépatiques [41]. Dans notre étude le taux sérique de l'ACE était élevé dans presque la moitié des cas, alors que l'autre moitié avait un dosage normal malgré la présence de métastases hépatiques ceci confirme l'absence de sensibilité et de spécificité de

ce marqueurs, cependant le dosage était très utile pour le suivi et l'évaluation de la réponse des patients ayant un taux initialement élevé

Tableau n°7 : Tableau comparatif du taux de l'ACE entre les études

	Taux d'ACE normal (%)	Taux d'ACE élevé (%)
Ueno et al	25,88	74 ,12
Wong et al	38,30	61,70
Shaheen et al	42,00	58,00
Notre série	55 .00	45.00

3.2 L'endoscopie :

3.2.1 La coloscopie :

La coloscopie est l'examen de référence du cancer colique avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 98% , elle permet :

- ✓ Une exploration endoluminale du cadre colique
- ✓ La recherche de lésions associées
- ✓ La biopsie des tumeurs et des lésions observées

La coloscopie est contre indiquée en cas de syndrome occlusif aigu , elle est parfois incomplète vu l'existence d'une sténose infranchissable ou d'une préparation insuffisante.

L'exploration endoscopique permet de définir le siège de la tumeur. Celui ci a une valeur pronostique mais aussi théranostique puisque le schéma thérapeutique serait adapté à la localisation avec des combinaisons de chimiothérapie différentes selon le siège droit ou gauche, ainsi que l'indication de la radiothérapie pour les tumeurs rectales.

Des spécificités cliniques sont aussi rapportés; dans la série d'Anne-Marie Bouvier par exemple, les cancers du caeum , du colon ascendant et du

transverse concernant plus souvent les femmes , tandis que les cancers situés à partir de l'angle colique gauche (colon descendant , sigmoïde et rectum) se caractérisent par une prédominance masculine.

Dans notre série , on note une prédominance des cancers du colon droit chez les femmes , et une prédominance masculine des cancers du colon gauche . Et en se comparant aux autres séries , on constate une prédominance du cancer du colon gauche dans notre série par rapport au cancer colique droit . (Tableau : n°8)

Tableau n°8 : Tableau comparatif de la localisation tumorale selon différents études.

	Colon droit	Colon transverse	Colon descendant	Colon sigmoïde
Tunis (42)	54	12	13	80
Pocard (43)	18	4	6	19
Notre série	5	2	5	6

La localisation rectale est prédominante : 58% dans l'étude sénégalaise , et le même pourcentage dans l'étude au centre hospitalier de Soavinandriana à Antananarivo (55 cancers rectaux sur 95 cancers recto coliques soit 58%) , dans notre série le cancer rectal représente (42%). Le moyen rectum représente la localisation rectale la plus fréquente avec 80% des localisations rectales .

Tableau n°9 :Siège de la tumeur primitive selon différents études.

	Colon	Rectum
Etude Sénégalaise	41,2%	58,8%
Etude à Antanarivo (Madagascar)	42%	58%
Notre série	36%	42%

3.3 L'imagerie pré-opératoire :

L'imagerie préopératoire pour but de faire le diagnostic de métastases, d'en préciser le siège et de définir la résecabilité. Le bilan préopératoire doit comporter un scanner thoracoabdominopelvien (TAP) injecté et une IRM hépatique avec séquences de diffusion.

3.3.1 Echographie abdominale :

L'échographie abdominale transpariétale est un examen simple , non invasif , facilement accessible et opérateur dépendant . Elle détecte , avec une sensibilité de 94 % , des métastases de plus de 2cm , et diminue ensuite avec la taille des lésions . Cet examen peut déceler des métastases hépatiques , péritonéales , ovariennes ou ganglionnaires rétro péritonéales.

L'échographie a été demandée chez 100% des malades étudiés dans cette série vu sa spécificité dans la détection des métastases hépatiques , son innocuité et son coût peu élevé.

L'échographie per-opératoire, idéalement avec injection de produit de contraste, est un examen essentiel. Elle permet la détection des lésions notamment des lésions ayant répondu à la chimiothérapie et n'étant plus visible au scanner et à l'IRM, et permet ainsi l'exérèse totale des lésions.

3.3.2 Le scanner :

La tomodensitométrie (TDM) est actuellement la modalité d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation de l'extension tumorale , ganglionnaire , pulmonaire , hépatique et péritonéale. Elle permet ainsi de visualiser un éventuel envahissement loco régional et de préciser les rapports entre les MH et les éléments vasculaires du foie pour définir le geste chirurgical.

La sensibilité de la TDM pour la détection des MH est comprise entre 75% et 85% , sa spécificité reste pourtant bonne , comprise entre 85 et 97%.

Dans notre série la TDM TAP a été réalisé chez tous les patients , a permis d'une part de confirmer les métastases hépatiques diagnostiquées à l'échographie et les caractériser et d'autre part de déceler cinq cas des métastases pulmonaires.

Dans ce travail , le scanner a été très sensible et très spécifique . Il était l'examen capital ayant permis de détecter des métastases hépatiques dans tous les cas de la série (sans puis avec injection de contraste) . Il a permis l'étude de la topographie , la taille exacte des lésions , le nombre, la localisation et la présence ou non de contact vasculaire.

3.3.3 L'IRM :

L'IRM est plus performante que le scanner pour détecter les petites métastases (inférieures à 10 mm), pour suivre l'évolution de leur taille et pour évaluer la présence de nécrose dans les métastases et la stéatose du foie non tumoral. Ces paramètres permettent de juger de l'efficacité d'un traitement néoadjuvant ainsi que sa toxicité hépatique

L'IRM combine plusieurs avantages dans l'exploration des lésions focales hépatiques , et donc dans la détection et caractérisation des lésions secondaires. Sa haute résolution en contraste tout d'abord permet par l'étude des temps de relaxation T1 et T2 de mieux détecter la présence de graisse , d'hémorragie ou de liquide au sein des lésions focales.

Elle est indiquée si la TDM est impossible (risques importants à l'utilisation d'un PC iodé : allergie , insuffisance rénale) , ou lorsque la TDM est insuffisante pour la caractérisation des lésions hépatiques détectées . Et elle est intéressante en cas de stéatose hépatique [44].

3.3.4 La tomographie par émission de positrons : (TEP)

La TEP se différencie des autres méthodes d'imagerie fonctionnelle, elle repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter des traceurs radioactifs émetteurs de photons.

L'intérêt du TEP-scan n'est pas validé. En effet, une étude contrôlée randomisée récente a montré que la réalisation d'un TEP-scan chez les patients ayant des MHCCR opérables ne modifiait la prise en charge que dans 8 % des cas par rapport à la réalisation du seul scanner thoracique et abdominal.

La méta-analyse de Wiering et al publiée en 2005 a évalué les performances de la TEP et de la TDM dans le bilan des MH chez des patients atteints des CCR [45].

Les sensibilités et spécificités étaient respectivement de 88 et 96% pour la TEP et de 82,7 et 84,1% pour la TDM.

Cependant, même si la TEP semble être un examen performant dans l'imagerie diagnostique des MHCCR, dans notre série aucun de nos malades n'a bénéficié de cette exploration. La sensibilité de cette démarche comme sa spécificité restent à préciser. Et l'apport de cet examen face à son coût élevé ne peut justifier sa réalisation systématique dans le bilan préopératoire d'autant plus dans notre contexte.

4 Caractéristiques anatomopathologiques :

4.1 Aspects macroscopiques :

Trois formes de lésions macroscopiques sont classiquement décrites

- ✓ La forme végétante revêt l'aspect d'une masse exophytique , encephaloïde , irrégulière , friable et sessile faisant saillie dans la lumière colique.

Cet aspect est fréquemment retrouvé au niveau du colon droit , il est rarement sténosant.

- ✓ La forme infiltrante réalise l'aspect d'une tumeur rétractile , aboutissant à une sténose plus ou moins serrée qui réalise le cancer on virole fréquent au niveau du colon gauche

- ✓ La forme ulcéreuse est rarement retrouvée dans sa forme pure , il s'agit le plus souvent d'une lésion mixte, ulcéro-végétant ou ulcéro-infiltrante

La forme ulcéro-bourgeonnante est la forme la plus fréquente dans notre étude , elle représente 85% des cas. C'est aussi la forme la plus dominante dans la littérature avec plus de 65% des cas. [46] Selon une étude faite en Tunisie , l'aspect de la tumeur était dominé par le caractère ulcéro-bourgeonnant retrouvé dans 67,3% des cas . [47]

L'aspect en lobe d'oreille c'est l'association des 3 aspects : l'aspect infiltrant , l'aspect végétant et l'aspect ulcéré , cette forme est beaucoup moins fréquente elle est retrouvée chez 3% des cas.



Lésion ulcéro- bourgeonnante
circonférentielle, sténosante



Lésion bourgeonnante hémicirconférentielle hémorragique

Figure n° 18 : L'aspect macroscopique du cancer colorectal

4.2 Aspect microscopique :

❖ Adénocarcinome lieberkunien :

Il représente la forme la plus fréquente (95%) [48, 49, 50] . Selon le degré de muco-sécrétion et les caractères d'organisation des cellules tumorales , on distingue :

- ✚ Les tumeurs bien différenciées : ont une structure glandulaire , avec une sécrétion conservée ou diminuée , et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale .
- ✚ Les tumeurs moyennement différenciées : comportent des tubes glandulaires , riches en mitose , et des massifs cellulaires pleins .
- ✚ Les tumeurs peu ou indifférenciées : n'ont que de rares structures glandulaires , elles sont de mauvais pronostic avec un risque élevé de métastases ganglionnaires . [46]

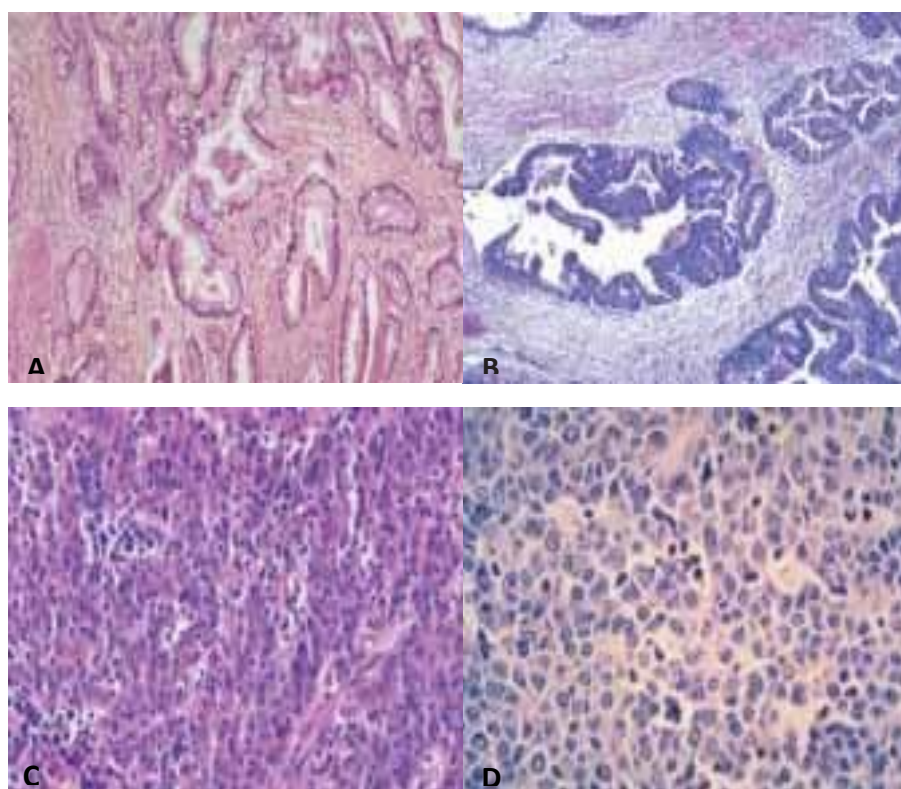


Figure n° 19 : Les stades de différenciation des adénocarcinomes colorectaux

- A : adénocarcinome bien différencié.
B : adénocarcinome moyennement différencié
C : adénocarcinome peu différencié
D : adénocarcinome indifférencié

Tableau n°10 : L'aspect microscopique selon différents études.

	ADK bien différencié	ADK moyennement différencié	ADK Peu différencié
Adloff (51)	62,5%	22,5%	15%
Hamed Abdelouhab (52)	50,9%	19,8%	4,6%
Pocard (43)	39%	47%	14%
Hajar Abaza (53)	76%	17%	7%
Notre série	48%	45%	6%

4.3 La biologie moléculaire des adénocarcinomes colo-rectaux:

L'hétérogénéité moléculaire de type Loss Of Heterozygotie (LOH) ou instabilité chromosomique conduit vers des altérations communes des voies de signalisation impliquées de la cancérogenèse colorectale. Ces dernières sont la voie Pi3K et la voie des MAP kinases impliquant les protéines RAS. Ces dernières font partie de la famille des GTPases. Il en existe 4 isoformes codées par trois gènes différents : KRAS (Kirsten RAS), HRAS (Harvey RAS) et NRAS (Neuroblastoma RAS). Elles jouent un rôle important dans la transduction du signal prolifératif à partir des récepteurs membranaires à tyrosine kinase et notamment de l'EGF-R. Ce sont donc des protéines cytosoliques qui nécessitent leur translocation sur la face interne de la membrane cellulaire pour être activées. Une fois activées, elles activent à leur tour les voies de signalisation d'aval aboutissant aux phénomènes de prolifération, invasion, migration. RAS oscille entre un état actif et un état inactif. Sous sa forme active, RAS recrute et active par phosphorylation les 2 principales voies de signalisation de l'EGFR : celle des MAP kinases (RAS / RAF / MEK / MAPK) par le biais de la protéine RAF et la voie de signalisation PI3K / AKT (cette dernière voie pouvant aussi être activée par l'EGFR sans l'intermédiaire de RAS). Dans les CCR, le gène

KRAS est fréquemment muté (40 à 50 % des cas) ; la plupart des mutations (40 %) se trouvent dans l'exon 2 du gène KRAS, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13. Dans moins de 10 % des cas, elles concernent l'exon 3 (codons 61 et 59) et l'exon 4 (codons 117 et 146). Le gène NRAS est beaucoup plus rarement porteur de mutations (environ 5 à 8 % des cas). Enfin, il n'est pas décrit de mutation du gène HRAS au cours des CCR. Au total environ 50 à 60 % des CCR présentent une mutation RAS. Ce sont des mutations ponctuelles « faux sens » qui aboutissent à une forme de protéine RAS bloquée en phase active. Par son activation constante, elle active elle-même les voies de signalisation d'aval qui stimulent la prolifération, survie, différenciation, migration cellulaire et angiogenèse [54]. Les protéines RAF sont des protéines sérine/thréonine – Kinases. Il en existe 3 isoformes codées par trois gènes différents : A-RAF, B-RAF et C-RAF. La protéine BRAF appartient à la voie de signalisation RAS / RAF / MEK / MAPK mise en jeu lors de l'activation de l'EGFR. Son rôle est bien établi dans la carcinogenèse colorectale. Située en aval de RAS, la protéine BRAF est activée par RAS et elle va activer à son tour MEK, elle-même activant ERK qui induit, après translocation intra nucléaire, l'expression de gènes impliqués dans la prolifération et l'apoptose.

❖ Statut RAS/BRAF :

Conformément aux recommandations internationales, depuis juin 2013, l'utilisation des thérapies ciblées nécessite en routine le génotypage moléculaire de chaque patient. Il comprend le statut RAS complet avec recherche des mutations activatrices des exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS ainsi que l'analyse de l'exon 15 du gène BRAF (mutation V600E). Les mutations de RAS confèrent une résistance aux anticorps anti-récepteurs à l'EGF [55–57].

Le statut RAS est donc un facteur prédictif essentiel de sensibilité à cette classe thérapeutique ; il serait également d'après certains auteurs un facteur pronostique 58–60).

Les mutations de BRAF concernent environ 9% des patients et elles sont mutuellement exclusives des mutations de RAS. Les cancers colorectaux BRAF mutés se distinguent par leur présentation clinique et physiopathologique : ils sont plus souvent associés à une instabilité des micro-satellites et au phénotype mucineux, au sexe féminin, au stade IV et sont majoritairement localisés au niveau du colon droit. Si elle n'a pas d'impact au stade adjuvant, la voie de signalisation oncogénique BRAF, quand elle est activée, est un facteur pronostic sombre sur la survie sans progression et la survie globale en cas d'extension viscérale puisque la survie médiane est d'environ 10,8 mois versus 16,4 mois chez les patients non mutés [61, 62].

Dans notre série une mutation du gène RAS a été retrouvée chez 6 patients (18% des cas) . Par ailleurs , nous avons trouvé une mutation de TP53 chez un patient sans mutation du gène BRAF. La recherche des mutations de TP53 , BRAF et de KRAS est nécessaire dans la stratégie thérapeutique .

Plusieurs études ont rapporté l'apparition de mutations dans les gènes RAS comme étant un indicateur de résistance aux anti-EGFR chez les patients dont les gènes étaient au préalable non mutés.

4.4 Classification des CCR:

Deux systèmes de classification sont couramment utilisés :

La classification TNM : elle met en évidence l'envahissement tumoral à travers la paroi (T1 à T4), l'envahissement ganglionnaire (N1, N2), et les métastases (M)

La classification de Dukes , modifiée par Aster et coller : elle tient compte de la profondeur de pénétration dans la paroi et la présence ou l'absence de métastase ganglionnaire ou viscérale .

✓ Classification de Dukes

- ✚ Stade A : Atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse ou de la musculuse sans envahissement de la séreuse et sans envahissement ganglionnaire.
- ✚ Stade B : Atteinte transpariétale au-delà de la sous-séreuse et sans envahissement ganglionnaire.
- ✚ Stade C : Envahissement ganglionnaire, quelle que soit l'extension dans la paroi

✓ classification d'Astler-Coller

- ✚ A : Atteinte muqueuse et sous-muqueuse.
- ✚ B1 : Atteinte de la musculuse sans atteinte de la sous-séreuse.
- ✚ B2 : Atteinte de la musculuse avec atteinte de la sous-séreuse ou de la séreuse ou au-delà.
- ✚ C1 : B1 avec envahissement ganglionnaire
- ✚ C2 : B2 avec envahissement ganglionnaire
- ✚ D : Métastases

✓ Classification TNM (UICC 2002) [63]

Stade T : Tumeur primitive :

- ✚ X : Tumeur non évaluable

- + Is : Carcinome in situ T0 : Pas de tumeur
- + T1 : Tumeur envahissant la muqueuse
- + T2 : Tumeur envahissant la couche musculieuse externe
- + T3 : Tumeur envahissant les tissus non pariétaux péricoliques
- + T4 : Tumeur envahissant les structures ou organes voisins

Stade N : Ganglions lymphatiques régionaux

- + X : Non précisées
- + N0 : Pas d'envahissement ganglionnaire
- + N1 : Envahissement de 1 à 3 ganglions
- + N2 : Envahissement de 4 ganglions ou plus

Stade M : Métastases à distance

- + X : Non précisées
- + M0 : Pas de métastase à distance
- + M1 : Présence de métastase(s) à distance

Dans notre série , la classification TNM a été précisée chez tous les patients :

45% de nos patients portaient une tumeur stade T3 , 6% avaient un stade T4 , et 48% avaient un stade T2 . ce qui est expliqué par le retard de diagnostic et de prise en charge. Les études marocaines confirment le retard de diagnostic : Dans la série Kelli : 54% des malades avaient un stade (T3) et 20% un stade (T4) .[64] Dans la série Lahmidani : 61,8% (T3) et 23,5% (T4).[65]

Selon une série occidentale, 57,7% des malades étaient au stade (T2) au moment du diagnostic contre seulement 4% au stade (T3) et 11,5% au stade (T4).

Dans les pays occidentaux , le CCR est diagnostiqué à un stade précoce.[66]

5 Prise en charge des métastases hépatiques potentiellement resecables :

5.1 Diagnostic de resecabilité :

La définition de la non resecabilité initiale est une étape préalable indispensable à la mise en œuvre rationnelle des procédures visant à rendre résécables les métastases hépatiques . En l'absence de données scientifiques précises, il est recommandé de réaliser une évaluation morphologique pluridisciplinaire afin de déterminer les causes de non respectabilité et leur réversibilité éventuelle .

5.2 Les contres indications à la résection hépatique :

A l'heure actuelle , les contre-indications absolues à la résection hépatique pour métastases d'un cancer colorectal sont :

- L'impossibilité d'obtenir une marge de résection saine lors de l'exérèse.
- L'impossibilité de réséquer tout le tissu tumoral intra ou extra hépatique .
- L'impossibilité de laisser en place une quantité suffisante de foie sain (c'est à dire 25 à 40% de foie sain normalement vascularisé) permettant d'éviter le risque d'insuffisance majeure post-opératoire[67].

La notion de résécabilité des a fortement évolué, l'envahissement pédiculaire ou veineux sus-hépatique, qui représentaient une contre- indication absolue à la chirurgie, sont désormais obsolètes. Cette notion est évolutive dans le temps, des MH considérées comme non résécables initialement peuvent le devenir après traitement par chimiothérapie.

Un âge avancé, le nombre des MH, leur taille, leur caractère bilobaire, la présence d'adénopathies hilaires suspectes, une localisation extrahépatique

résécable ne sont pas en soit des raisons de contre-indiquer la chirurgie. Ces caractéristiques sont cependant des facteurs de mauvais pronostiques.

La présence d'un envahissement ganglionnaire mésentérique ou inter-aortocave et la progression des lésions sous chimiothérapie sont associées à une survie médiocre et doivent faire discuter au cas par cas en RCP l'intérêt de la résection dans ces cas particuliers.

En cas de métastases bilobaires, une chirurgie en deux ou trois temps peut être proposée. Il consiste à réaliser une clairance du FFR associé à une embolisation portale controlatérale. permettant l'hypertrophie du FFR, une hépatectomie plus large peut retirer l'ensemble des lésions restantes. Une ligature associée de la branche portale peut être envisagée. Cette stratégie connue sous le nom de ALPPS (associated liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) permet d'obtenir une hypertrophie du futur foie restant de plus de 70 % en environ neuf jours seulement.

Les principes modalités pour rendre résécables des métastases initialement non résécables se focalisent sur 3 objectifs :

- ✓ Diminuer la taille des métastases hépatiques ou de toute autre localisation tumorale pour permettre la réalisation d'une résection R0
- ✓ Traiter des métastases hépatiques nombreuses et diffuses pour permettre la réalisation d'une résection R0, tout en épargnant le plus possible le parenchyme hépatique sain
- ✓ Hypertrophier le futur foie restant pour permettre une résection hépatique laissant en place au moins 25 à 40% de foie sain et éviter les conséquences souvent fatales d'une insuffisance hépatique majeure post opératoire .

6 La chirurgie de la tumeur primitive

Environ 25 % des patients présentent une MHsynchrone. Les attitudes ne sont pas consensuelles; on peut distinguer deux situations :

- Le primitif est le siège d'une complication occlusion, abcès, perforation ou une hémorragie. En cas d'occlusion aiguë, une colostomie de proche amont est préférable à une chirurgie d'exérèse qui expose au risque de fistule postopératoire qui retarderait la mise en place d'une chimiothérapie. La prothèse colique n'a d'intérêt que si aucun geste chirurgical n'est réalisable. En cas de perforation, le traitement de la péritonite s'impose, l'exérèse de la tumeur est souhaitable et le rétablissement de la continuité déconseillé ou alors associé à une stomie de protection permettant de débiter la chimiothérapie rapidement pour envisager dans un second temps l'exérèse des MH.
- le primitif n'est pas compliqué. On distingue la stratégie conventionnelle qui consiste à réséquer de manière séquentielle le CCR puis les MH, et la stratégie combinée qui consiste à prendre en charge dans le même temps opératoire la tumeur primitive et les MH. Lorsqu'elles ne sont pas résécables en un temps, une chirurgie colorectale et hépatique séquentielle s'impose en profitant du temps digestif premier pour commencer le traitement des MH. Lorsque les MH sont résécables d'emblée, la chirurgie combinée ne se justifie que si la chirurgie du primitif et des métastases sont simples. Un schéma de prise en charge séquentiel inverse, de ne réséquer le primitif qu'à la condition que l'exérèse des MH ait été complète est plausible étant donné que le pronostic de la maladie est lié aux MH et permet d'éviter la chirurgie du primitif aux malades dont l'exérèse des métastases ne pourra pas être complète.

7 La chimiothérapie d'induction :

L'amélioration des taux de réponses objectives à la chimiothérapie a rendu possible le développement du concept de chimiothérapie d'induction des métastases hépatiques des cancers colorectaux (152) . Il est basé sur l'existence , parmi les patients jugés initialement non résécables grâce à une chimiothérapie d'induction . Dans cette indication , la chirurgie de résection des métastases est la seule thérapeutique permettant de guérir les patients . Elle semble donner des résultats identiques à la chirurgie de première intention chez des patients résécables .

Si le principe d'une chimiothérapie d'induction est retenu , il est recommandé d'utiliser d'emblée les associations . En dehors du profil de tolérance et des contre-indications , il n'y a pas de recommandation de choix d'une association par rapport à l'autre [68] .

L'équipe de l'Hôpital Paul Brousse a montré que l'administration d'une chimiothérapie chronomodulée a permis d'opérer à visée curative , 16% des patients ayant des métastases initialement non résécables [69] , ont ensuite un pronostic similaire à celui des patients opérables d'emblée , avec un taux de survie à 5 ans de 40% [70] .

Bismuth et al.[71] ont rapporté leur série de 53 patients parmi 151 jugés non résécables , ayant subi une résection de métastases hépatiques après un traitement par chimiothérapie . Ces patients étaient jugés non résécables du fait de la taille importante des métastases (plus de 5cm) , du nombre important de celles-là [72] , de lésions localisées au niveau du hile , d'une maladie extrahépatique associée . Ces patients ont eu une résection de métastases hépatiques après un traitement de chimiothérapie chronomodulé de 5-FU , acide folinique et d'oxaliplatine administré jusqu'à l'intervention . On a observé une réponse partielle chez 89 des 151 patients (59%) , et leur survie médiane était évaluée à 24 mois et 28% de survivants à 5 ans .

Dans notre série une conversion vers la resecabilité a été notée chez 64 % de nos patients avec des métastases initialement non résécables ayant reçu une chimiothérapie d'induction .

Le but de la chimiothérapie d'induction dans ces cas n'est pas d'obtenir la disparition complète des lésions, mais de permettre leur résection. Aussi, la chirurgie doit être programmée dès que la résécabilité est atteinte pour diminuer la survenue des effets indésirables des traitements systémiques. En cas de non réponse il est faut changer de protocole de chimiothérapie.

La chimiothérapie intra-artérielle permet d'atteindre un taux de résection secondaire de 47 %. La survie à cinq ans des malades, dont les MHCCR avaient été réséquées secondairement, était située entre 25–30 %. Elle était inférieure à celle des malades qui avaient des MHCCR résécables d'emblée, mais demeurait significativement supérieure à celle des malades dont les MHCCR n'avaient pas été réséquées.

la triple chimiothérapie par FOLFIRINOX comparé à une bichimiothérapie chez des patients mais tous traités par thérapie ciblée : les patients RAS WT recevaient tous du cetuximab alors que les mutés recevaient tous du Bevacizumab . Le taux de résection hépatique était , respectivement , de 45 vs 57% chez les patients ayant reçu une bi-chimiothérapie (+thérapie ciblée) et une trichimiothérapie (+thérapie ciblée) .Par ailleurs les patients RAS WT traités par cetuximab étaient opérés dans 59% des cas contre 45% pour les patients RAS mutés par bevacizumab . Ces résultats n'étant pas statistiquement significatifs. L'analyse de survie globale montrait un bénéfice significatif en faveur du FOLFIRINOX ($p=0.048$). Chez les patients capables de supporter une chimiothérapie intensive, cette stratégie semble quand même offrir des possibilités plus importantes de chirurgie curative et des suivies impressionnantes.

8 La biothérapie ciblée :

Les thérapies ciblées sont aujourd'hui des molécules incontournables dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique [73]. Les anticorps monoclonaux, Associés à la polychimiothérapie conventionnelle, ont prouvé leur efficacité en augmentant la médiane de survie globale à plus de 24 mois. Ces biothérapies Associées aux protocoles de chimiothérapies cytotoxiques permettent un meilleur contrôle évolutif de la maladie. Elles permettent d'envisager une prise en charge chirurgicale des malades métastastiques initialement non résécables.

Pour Le cetuximab, anti-REGF, le statut KRAS (bio-marqueur tumoral) est Aujourd'hui le seul facteur prédictif validé et reconnu de réponse aux anti-REGF. En effet, la notion de résistance aux anti-REGF secondaire à une mutation du gène KRAS a été validée par plusieurs études qui ont prouvé une corrélation entre L'absence de réponse au Cetuximab et une mutation du gène KRAS [74]. Les taux de réponse sont diminués de 30 à 40% lorsque les patients présentent un gène KRAS Muté, comparé à un gène KRAS sauvage [74]. Concernant le bévacicumab, aucunFacteur prédictif de réponse n'est actuellement établi [73].L'émergence des Biothérapies telles que les inhibiteurs des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) (cétuximab) ou les inhibiteurs de l'angiogénèse (bévacicumab) Sont susceptibles d'améliorer encore ces résultats. cependant, ces résultats demeurent limités par le fait que la survie à 5 ans des patients uniquement traités Par la chimiothérapie seule est inférieure à 1%. Pour cette raison, la chirurgie est une perspective recherchée en cas de réponse à la chimiothérapie car elle est la seule à autoriser une survie prolongée.

Ye et al. [75] ont comparé, dans une étude randomisée , CT + cetuximab versus CT seule en première ligne chez les malades ayant des MH de CCR non résécables (KRas sauvage) .Cette étude a inclut 138 malades , le taux de

réponse passait après adjonction de cétuximab à la CT classique (FOLFIRI ou FOLFOX6) de 29,4 % à 57,1 % ($p < 0,01$), avec des taux de résection R0 de 7,7 % à 25,7% ($p < 0,01$) avec une augmentation globale des taux de survie à 3 ans passant de 18 % à 41 % ($p = 0,013$).

Des essais de phase randomisés ont objectivé, chez des patients sélectionnés potentiellement résécables de métastases limitées au foie, des taux de réponse proches de 80% et des taux de résection secondaire de 25% avec une bi-CT associée au cétuximab, jusqu'à 60% avec une tri-CT associée au cétuximab ou au panitumumab (RAS et NRAS exons 2,3 et 4) [76,77,78] et 50% avec une tri-CT associée au bévacizumab [79].

Notre étude retrouve une réponse partielle chez un patient (xelox - panitumumab) une progression radiologique chez 2 patients parmi les 3 patients bénéficiant de l'association chimiothérapie ciblée + Biothérapie (Panitumumab chez un patients, et cétuximab chez l'autre.

**Tableau n°11 : Taux de résection des MH initialement non résécables après
l'administration de la chimiothérapie pré-opératoire**

Série	Année	Nombre de patients	Chimiothérapie	Taux de réponse (%)	Taux de résection (%)	Taux de survie à 5ans (%)
Tous les patients						
Bismuth[80]	1996	53	FOLFOX	–	16	40
Adam[81]	2004	1 104	FOLFOX	–	12.5	39
Masri[82]	2006	74	FOLFIRIFOX	71.6	25.7	36.8
Notre série	2016–2018	7	FOLFORINOX / FOLFOXIRI	–	28	–
Les MH isolées						
Giacchetti[83]	1999	151	FOLFOX	58.9	38.4	58
Pozzo[84]	2004	40	FOLFIRI	47.5	32.5	–
De la Camara[85]	2004	212	FOLFIRIFOX	64	43	–
Quenet[86]	2004	26	FOLFIRIFOX	73	54	–
Alberts[87]	2005	42	FOLFOX	59.5	33.3	–
HO[88]	2005	40	FOLFIRI	55	10	–
Folprecht[89]	2008	109	FOLFIRI+CETUXIMAB FOLFOX+CETUXIMAB	75	42	58

FOLFOX : 5 FU-acide folinique, Oxaliplatine

FOLFIRI : 5 FU, Irinotécan

FOLFIRIFOX : 5 FU, Irinotécan, Oxaliplatine

9 Toxicité de la chimiothérapie :

9.1 La toxicité hématologique

L'anémie est la manifestation la plus fréquente des cancers digestifs et de leurs traitements par chimiothérapie . Son origine est multifactorielle avec en plus de l'effet myélosuppresseur , un effet direct sur la production tubulaire rénale de l'érythropoïétine (EPO) .[90–91]

Dans notre étude , on note 10% des cas d'anémie et de thrombopénie .

Les chimiothérapies cytotoxiques par leur effet myélosuppresseur induisent des neutropénies .La sévérité de la neutropénie est directement liée au risque infectieux . Les principaux sites d'infection sont le tractus digestif , les poumons et la peau . La fièvre est le principal signe nécessitant une hospitalisation rapide pour mise en route d'un traitement par anti-biothérapie avec ou sans facteurs de croissance .

Une étude de freyer et al (freyer) montre que l'impact clinique induit par la neutropénie fébrile chez les patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie est important au cours de la première année suivant le diagnostic , puisque la neutropénie fébrile a induit une hospitalisation chez 10299 patients et 13559 séjours en 2010/2011 . En moyenne , 7,4% des patients traités par chimiothérapie vont faire l'objet d'une hospitalisation pour NF au cours de la 1ere année de traitement par chimiothérapie .

Dans notre étude 25% des cas ont été hospitalisés pour neutropénie fébrile , c'est la complication la plus fréquente dans notre série .

9.2 La toxicité digestive

Les nausées et les vomissements sont des symptômes très fréquents lors des traitements par chimiothérapie : ils altèrent la qualité de vie des patients entraînant un amaigrissement et une réduction de la performance status. Leur mécanisme physiopathologique fait intervenir de nombreux neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine, la protachykinine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Dans notre enquête réalisée auprès de 20 patients, 5% ont rapporté des nausées et vomissements liés à la cure de chimiothérapie.

Ce pourcentage de NVCI est inférieur à celui retrouvé dans une étude française, menée au CHU d'Angers en 2014, qui a mis en évidence une prévalence de 50% des NVCI chez 100 patients interrogés [92] mais il reste inférieur par rapport aux résultats d'autres études récentes [93,94,95,96] qui rapportent une incidence de 60 à 70% selon les études.

La stomatite (figure n°20): représente un effet secondaire majeur qui touche 40% des patients sous chimiothérapie. Cette toxicité est due à une atrophie de l'épithélium à renouvellement rapide ou via un mécanisme indirect secondaire à la myélosuppression qui favorise les infections bactériennes, mycosiques et virales. Le traitement est double préventif et symptomatique: topique par des bains de bouches associant du bicarbonate de sodium, du fungizone et un antiseptique +/- sucralfate ou de la xylocaïne à visée antalgique.

La diarrhée: La diarrhée est un effet indésirable fréquent des chimiothérapies et des thérapies ciblées. Bien qu'elle ne puisse pas être prévenue, il est possible de la traiter avec des médicaments adaptés et une modification de l'alimentation. La survenue d'une diarrhée se définit généralement par une augmentation du nombre de selles quotidiennes par rapport à l'habitude ainsi que par l'apparition de selles

nocturnes (durant la nuit) ou liquides. Il s'agit d'un effet indésirable qui doit être pris au sérieux dès les premières manifestations, compte tenu de ses répercussions sur la qualité de vie mais aussi des complications possibles. Les pertes de liquides peuvent engendrer une déshydratation, une insuffisance rénale aiguë, des troubles électrolytiques et nécessitent parfois une hospitalisation. La diarrhée en fonction de sa gravité et de sa durée peut péjorer la qualité de vie, être à l'origine de troubles de l'adhérence thérapeutique et imposer une adaptation des doses, voire un report des traitements avec le risque de diminuer l'effet antitumoral. La prévention repose sur une bonne information du patient, la prescription de traitements de réserve et une prise en charge initiale rapide et adaptée.

De nombreuses thérapies peuvent occasionner des diarrhées. L'incidence peut atteindre 50–80 %, dont 30 % de grades 3–4, avec les fluoropyrimidines (5-fluorouracile (5-FU), capécitabine) et plus de 80 %, dont 30 % sévères, avec l'irinotécan. Des décès (2,2 % et 4,8 %) ont été rapportés lors d'études associant ces deux produits.

Les diarrhées de grades 1–2 non compliquées peuvent être gérées en ambulatoire par l'opéramide et régime alimentaire. Les diarrhées de grades 3–4 ou de grades 1–2 avec signes de gravité (douleurs abdominales, état fébrile, nausées, vomissements, saignements, baisse de l'état général, neutropénie) nécessitent une prise en charge plus agressive souvent hospitalière.



Figure N°20 : Mucite chimio induite [97]

9.3 Syndrome Mains–Pieds :

Les drogues les plus fréquentes responsables du syndrome mains–pieds sont le 5–FU et la capécitabine [98] . Différentes mesures de prévention sont recommandées : éviter les températures extrêmes , les pressions excessives de la peau et appliquer en prévention des crèmes hydratantes .



Figure n°21 : Grade 3 du syndrome mains–pieds [99]

Dans notre étude , l'examen clinique met en évidence un syndrome main pied chez 6% des cas .

9.4 Toxicité cutanée des biothérapies :

Dans notre série l'association d'un anti-EGFR à la chimiothérapie était incriminée dans l'apparition des lésions cunéiformes chez un patient .

Les facteurs aggravants :

- Exposition solaire excessive
- Radiothérapie concomitante
- Hydratation cutanée insuffisante
- Gels ou lotion avec excipient alcoolique irritant

L'examen clinique met en évidence chez un patient après 03 cures de xeleri-Avastin un placard erythemateux au niveau de la face antérieure de l'avant bras et syndrome main pied grade 2 , l'état du patient s'est amélioré après un traitement adapté (Antihistaminique , dermocorticoïde , cicatrisant et un crème hydratant)

Un essai randomisé a montré qu'un traitement préventif systématique diminuait significativement la fréquence et l'intensité de la toxicité cutanée [100] :

- Emollients le matin, toilette avec pain dermatologique
- Crème solaire protectrice, éviction solaire
- Tétracycline de type doxycycline (par exemple Tolexine Gé 100 mg 1cp ou 2 cp par jour au milieu des repas)
- Crème à l'hydrocortisone à 1% le soir sur la face , les mains , les pieds , la nuque , le dos et le torse (recommandation non retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail en préventif
- Pas de contre-indication à maquillage couvrant par fond de teint (ex : Dermablend)

10 La Survie des patients avec MH potentiellement résecables :

Comparés à l'histoire naturelle des 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. En l'absence de traitement chirurgical, la survie à cinq ans des patients ayant des MHCCR est de moins de 5 %. Par contre, une CT périopératoire associée à une résection chirurgicale complète permet d'obtenir des survies de 40–60 % à cinq ans. Ces résultats sont en constante amélioration. La survie actuarielle globale après résection de ces MH était de l'ordre de 40% à 3 ans et de 25% à 5 ans [101]., des études plus récentes ont rapporté des taux de survie à 5 ans, après Résection chirurgicale, de 40à 58% à 5 ans. Dans notre étude Le recul moyen après la RH était de 27 Mois (extrêmes 8– 43 Mois). 5 patients non opérés pour les MH sont décédés.

CONCLUSION

Le CCR par sa fréquence et sa gravité représente un grave problème de santé publique mondiale . Le facteur de risque principal est l'âge : plus de 90% des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans , avec un âge moyen de 70 ans .

La présence de métastases viscérales fait classer les patients en M1 du TNM et au stade IV de la classification de l'UICC .

De très grands progrès ont été réalisés dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques grâce aux nouveaux moyens thérapeutiques et à l'approche multidisciplinaire de la maladie .

Malgré le faible pouvoir statistique de notre étude , il reste cependant beaucoup de questions non résolues notamment sur l'efficacité de la trichimiothérapie + la biothérapie ciblée par rapport à la bichimiothérapie + la biothérapie , la biologie moléculaire permet de prédire la sensibilité aux anti-EGFR mais nous ne connaissons pas encore de facteur prédictif de réponse aux antiangiogéniques et des études sont indispensables pour permettre de mieux cibler les populations bénéficiant réellement de ces traitements . En effet leurs cout très élevés imposent de définir de façon de plus en plus précise les populations de patients susceptibles d'en bénéficier réellement .

Bien que ces progrès des chimiothérapies d'induction et des thérapies ciblées (antiangiogénique , et anti EGFR) , seule la résection des lésions peut permettre la rémission complète et parfois la guérison . Une prise en charge pluridisciplinaire est indispensable organisées entre chirurgien , hépato-gastro-entérologue , radiologue , anatomopathologiste , oncologue afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Résumé :

On définit par cancer colorectal métastatique (CCM) tous les cas d'adénocarcinome du colon et /ou du rectum avec des localisations secondaires avérés au moment du diagnostic. Le foie est le site métastatique le plus fréquent , si les lésions métastatiques sont jugées résécables après un bilan préopératoire exhaustif seul le traitement chirurgical de la tumeur colorectal et les lésions métastatiques sera associé à une survie prolongée, néanmoins pour les patients ayant des métastases non résécables d'emblées

la stratégie de prise en charge demeure complexe et vise à obtenir un taux important de conversion vers un statut résécable qui seul ouvre la porte à un traitement curatif et à une survie prolongée.

Les objectifs :

Le but de notre travail est de définir l'apport du traitement médical (chimiothérapie et la thérapie ciblée) dans la résection des métastases hépatiques des cancers colorectaux.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée entre Juillet 2016 et Juillet 2018 incluant tous les malades admis pour prise en charge d'un cancer colorectal avec métastase hépatique potentiellement résécable au service d'oncologie médicale de l'hôpital universitaire Hassan II de Fès.

Summary :

Metastatic colorectal cancer (MCC) is defined as all cases of adenocarcinoma colon and / or rectum with secondary locations proven at the time of diagnostic. The liver is the most common metastatic site, though metastatic lesions are considered resectable after an exhaustive preoperative assessment only treatment Surgical colorectal tumor and metastatic lesions will be associated with survival prolonged, nevertheless for patients with unresectable metastases the management strategy remains complex and aims to achieve a high rate of conversion to a resectable status that alone opens the door to curative treatment and prolonged survival.

Goals : The aim of our work is to define the contribution of medical treatment (chemotherapy and targeted therapy) in the resection of liver metastases of colorectal cancers.

Materials and methods:

This is a descriptive retrospective study conducted between July 2016 and July 2018 including all patients admitted for the treatment of colorectal cancer with potentially resectable liver metastasis at the medical oncology department of Hassan II University Hospital. Fes.

خلاصة

يتم تعريف سرطان القولون والمستقيم المنتشر (CCM) على أنه جميع حالات سرطان القولون و / أو الشرج مع المواقع الثانوية التي ثبتت في وقت التشخيص. الكبد هو الموقع الأكثر شيوعا لانتشار هذا السرطان ، على الرغم من هذه الآفات تعتبر قابلة للعلاج بعد تقييم شامل قبل الجراحة .

يمكن للمصابين بالورم القولون والمستقيم مع ورم خبيث في الكبد البقاء على قيد الحياة لفترة طويلة و هذا رهين بالجراحة، ومع ذلك بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الانتشار الكبدي غير القابل للعلاج، استراتيجية العلاج لا تزال معقدة وتهدف إلى تحقيق نسبة عالية من التحول إلى حالة التي تمكن وحدها من فتح الباب للعلاج والبقاء لفترة طويلة.

الأهداف :

الهدف من عملنا هو تحديد مساهمة العلاج الطبي (العلاج الكيميائي والعلاج الموجه) في استئصال النقائل الكبدية لسرطانات القولون والمستقيم.

المواد والأساليب:

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي أجريت في الفترة بين يوليو 2016 ويوليوز 2018 تشمل جميع المرضى الذين تم قبولهم لعلاج سرطان القولون والمستقيم مع ورم خبيث في الكبد الذي يحتمل أن يكون قابل للاستئصال في قسم الأورام الطبي في المستشفى الجامعي الحسن الثاني. فاس.

ANNEXES

Annexe 1 : Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS WT [102]

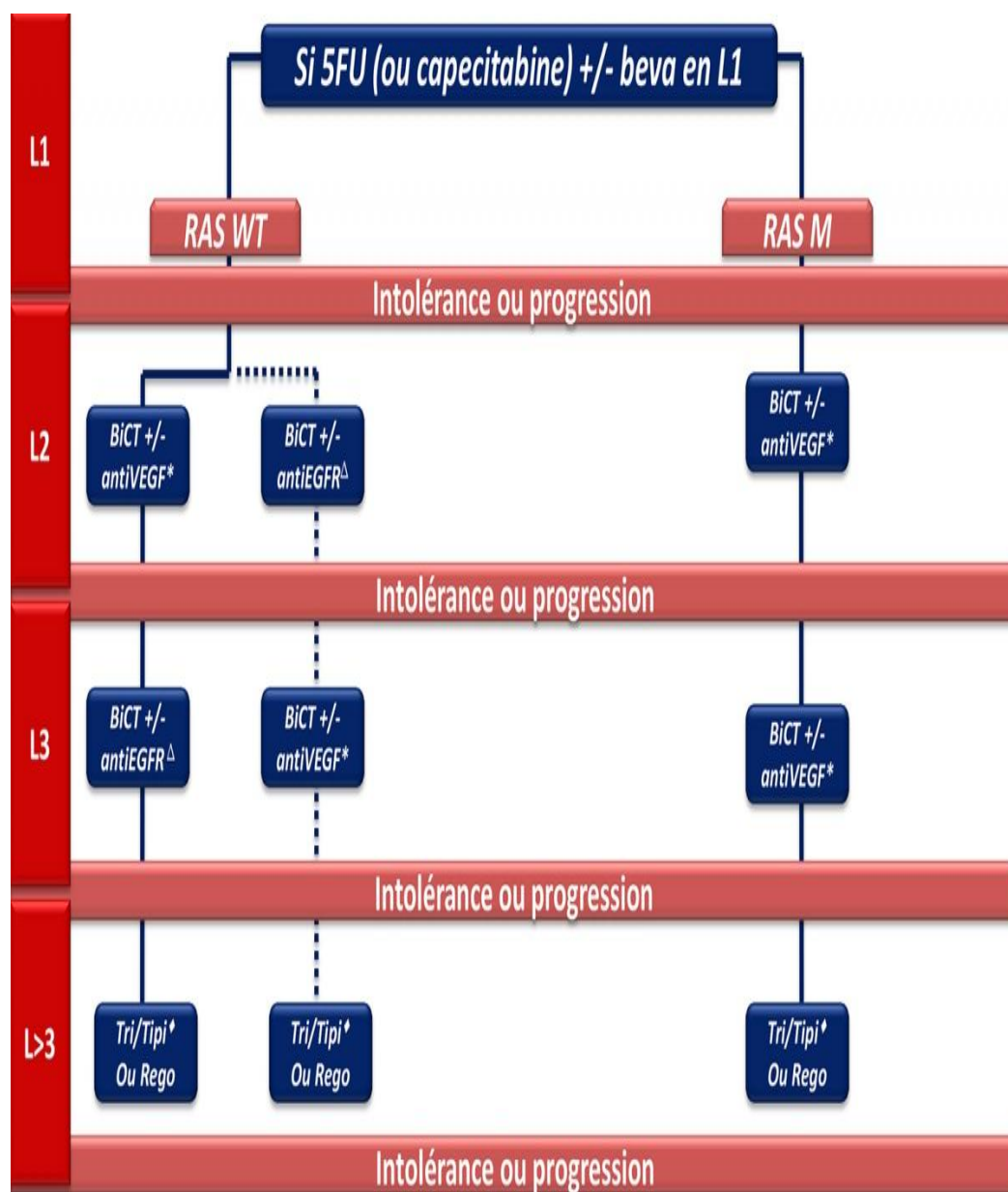
Stratégie CCRM RAS WT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant ou BRAFM	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) (1ère intention si BRAFM) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani ou beva (dose CT adaptée) (Gr B)
L2	Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C) Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1). La place des antiEGFR dans cette situation n'est pas optimale (Avis d'experts) Si anti-EGFR L1 : Switch CT +/- beva (Gr B) ou afli (Gr B si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : Cetux ou Pani +/- Irinotecan (Gr B)			
L>3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Rechallenge antiEGFRs (Gr C) BSC (si OMS > 2)			

Annexe 2 : stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS M [102]

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)			
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1) (Gr A)			
	Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI - LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX			
L>3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) BSC (si OMS > 2)			

Annexe 3 :

Stratégie de choix des traitements (chimiothérapie et / ou biothérapie) en fonction du choix de première ligne .[102]



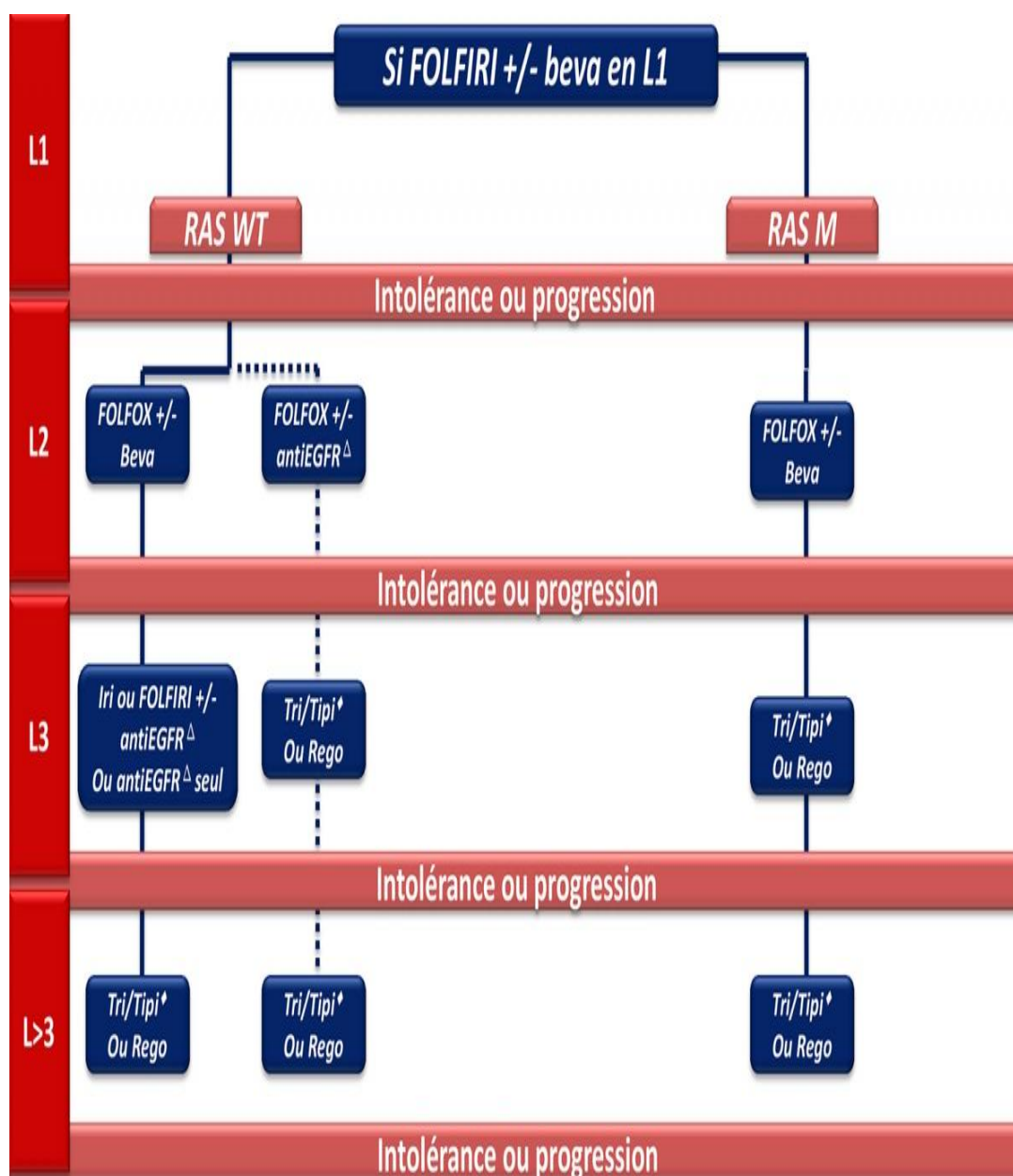
A chaque étape, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien (L1-L2) peuvent être discutés en cas de contrôle de la tumeur par une chimiothérapie d'induction

— Stratégie à privilégier

..... Stratégie optionnelle

Les tumeurs MSI doivent dans la mesure du possible être traitées dans le cadre d'un essai thérapeutique avec de l'immunothérapie

* antiVEGF = Beva ou Afli (Afli uniquement avec folfiri) ^Δ antiEGFR = Cetux ou Pani * Tri/Tipi = Trifluridine/Tipiracil



A chaque étape, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien (L1-L2) peuvent être discutés
en cas de contrôle de la tumeur par une chimiothérapie d'induction

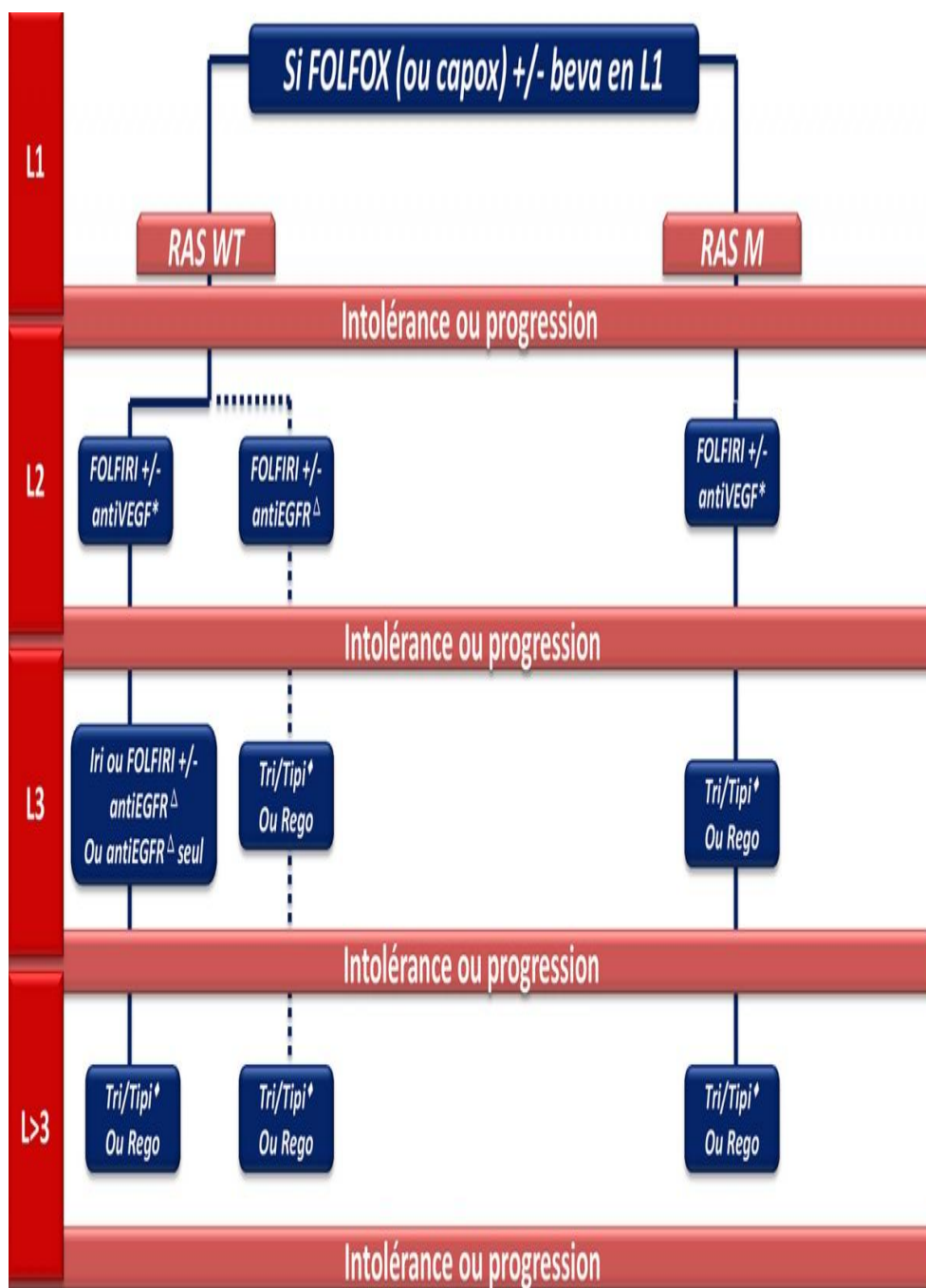
— Stratégie à privilégier

..... Stratégie optionnelle

Les tumeurs MSI doivent dans la mesure du possible être
traitées dans le cadre d'un essai thérapeutique avec de
l'immunothérapie

^ΔantiEGFR = Cetux ou Pani

* Tri/Tipi = Trifluridine/Tipiracil



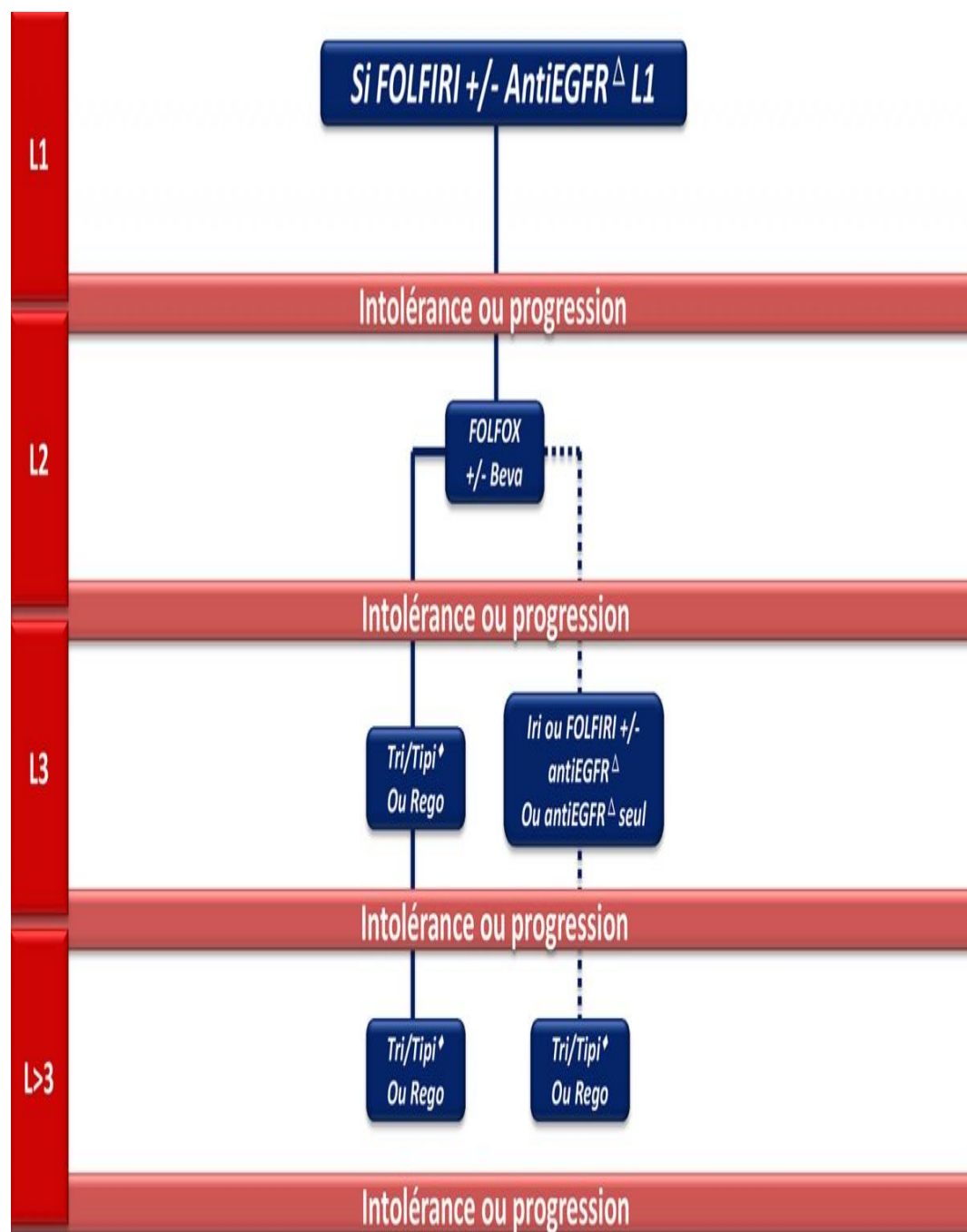
A chaque étape, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien (L1-L2) peuvent être discutés en cas de contrôle de la tumeur par une chimiothérapie d'induction

— Stratégie à privilégier

..... Stratégie optionnelle

Les tumeur MSI doivent dans la mesure du possible être traités dans le cadre d'un essai thérapeutique avec de l'immunothérapie

* antiVEGF = Beva ou Afli (Afli uniquement avec folfiri) ^ΔantiEGFR = Cetux ou Pani ^{*}Tri/Tipi = Trifluridine/Tipiracil



A chaque étape, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien (L1-L2) peuvent être discutés en cas de contrôle de la tumeur par une chimiothérapie d'induction

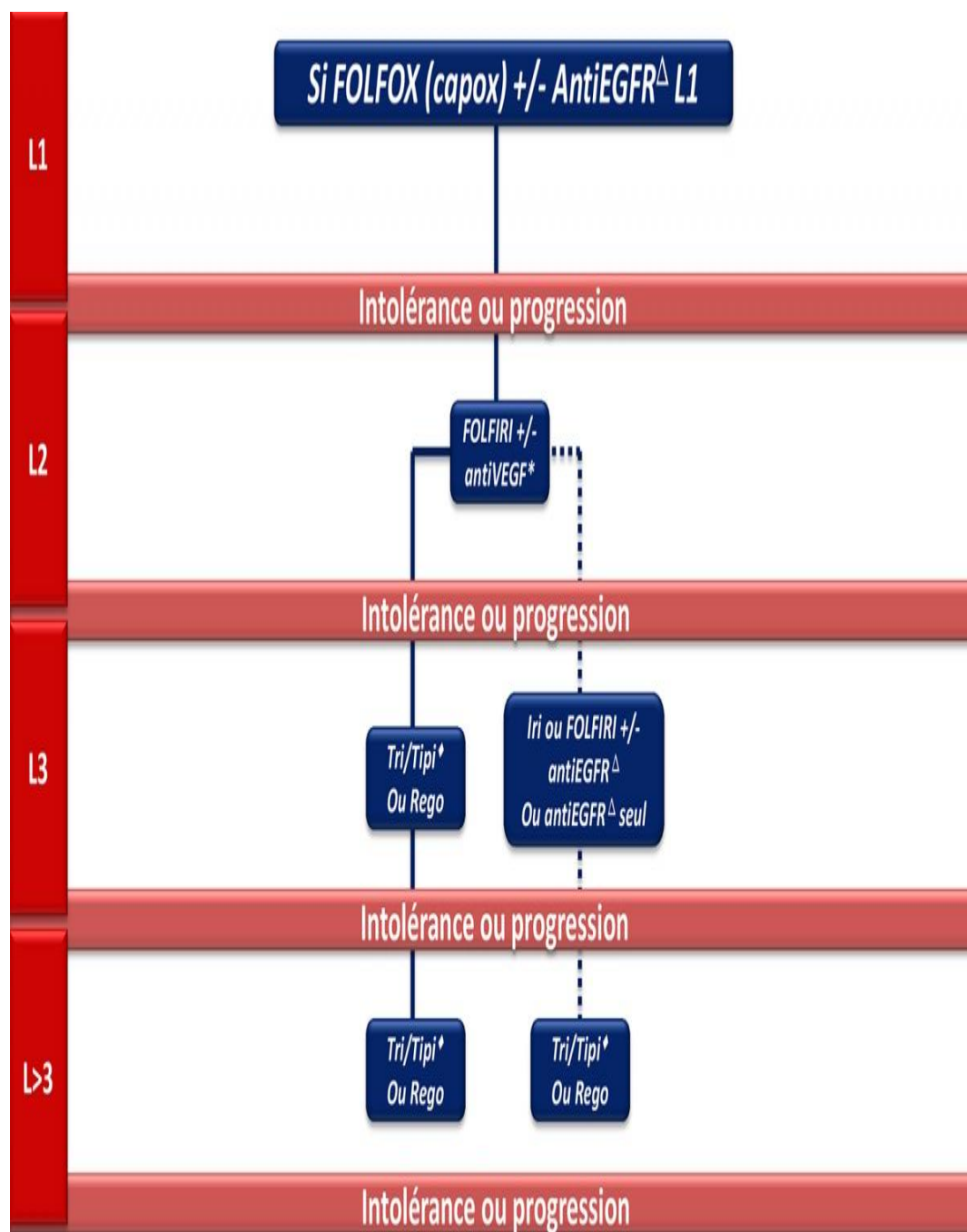
——— Stratégie à privilégier

..... Stratégie optionnelle

Les tumeur MSI doivent dans la mesure du possible être traités dans le cadre d'un essai thérapeutique avec de l'immunothérapie

^ΔantiEGFR = Cetux ou Pani

* Tri/Tipi = Trifluridine/Tipiracil



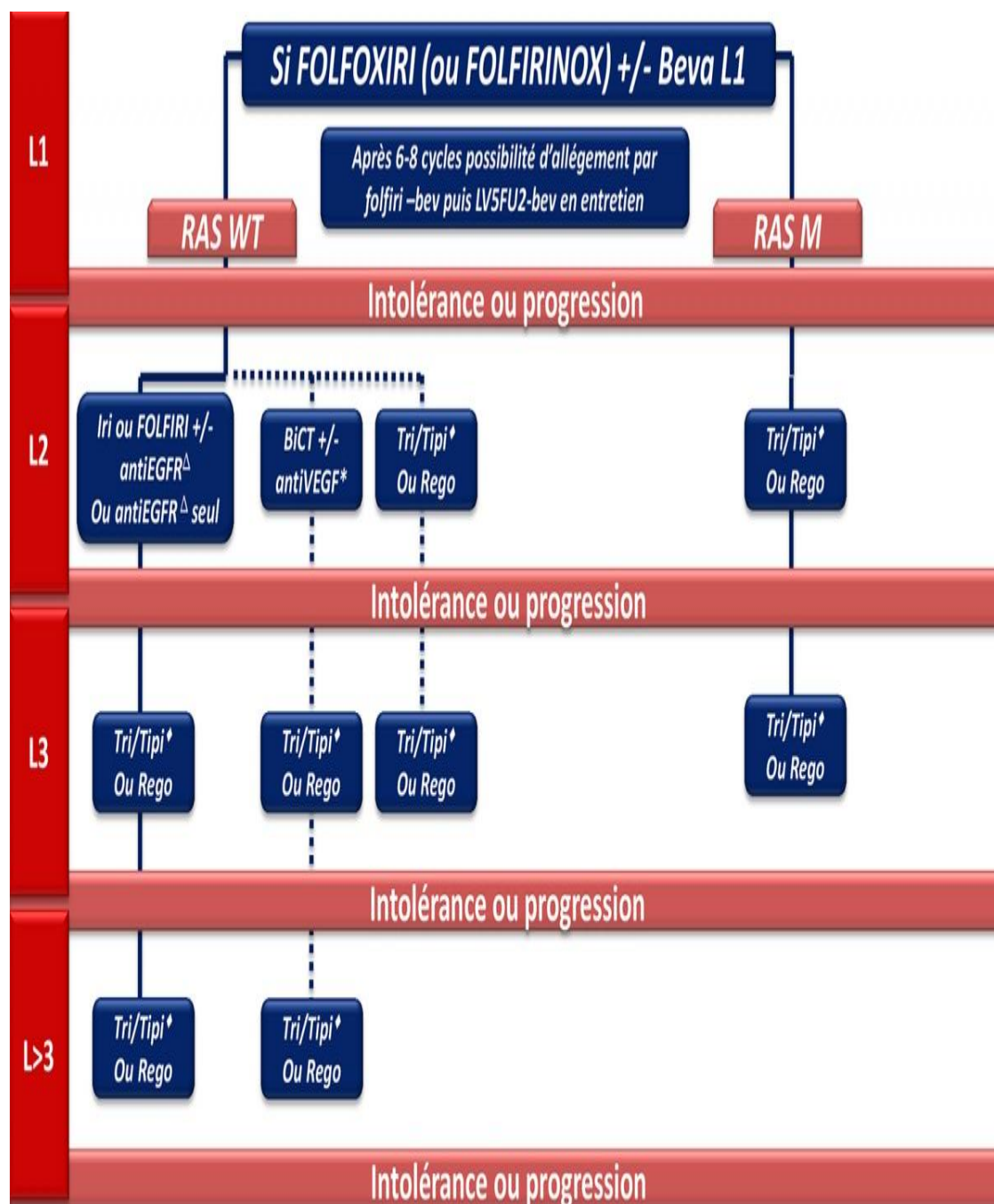
A chaque étape, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien (L1-L2) peuvent être discutés en cas de contrôle de la tumeur par une chimiothérapie d'induction

— Stratégie à privilégier

..... Stratégie optionnelle

Les tumeur MSI doivent dans la mesure du possible être traités dans le cadre d'un essai thérapeutique avec de l'immunothérapie

* antiVEGF = Beva ou Afli (Afli uniquement avec folfiri) ^ΔantiEGFR = Cetux ou Pani * Tri/Tipi = Trifluridine/Tipiracil



A chaque étape, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien (L1-L2) peuvent être discutés en cas de contrôle de la tumeur par une chimiothérapie d'induction

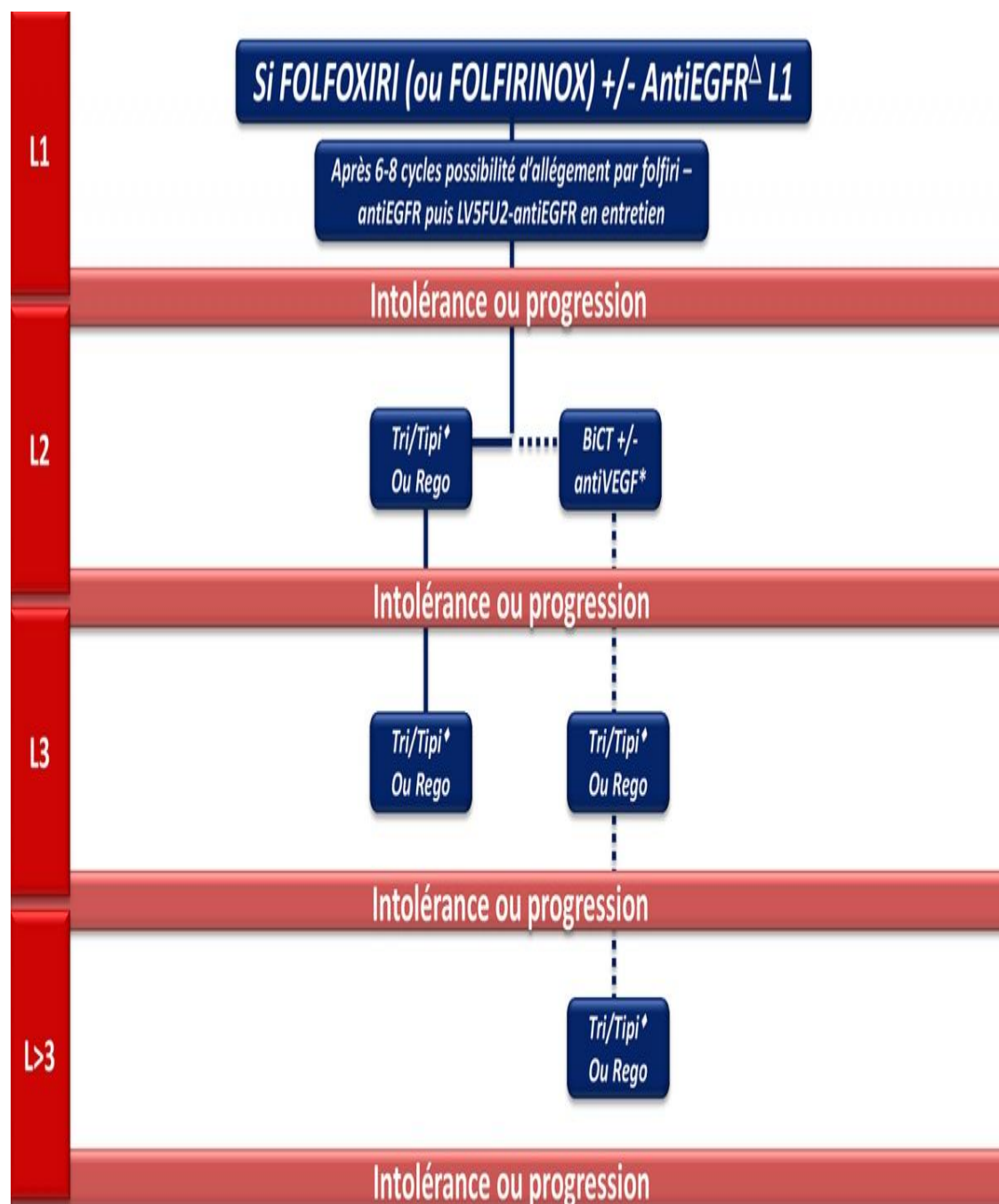
— Stratégie à privilégier

..... Stratégie optionnelle

Les tumeur MSI doivent dans la mesure du possible être traités dans le cadre d'un essai thérapeutique avec de l'immunothérapie

^ΔantiEGFR = Cetux ou Pani

* Tri/Tipi = Trifluridine/Tipiracil



A chaque étape, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien (L1-L2) peuvent être discutés en cas de contrôle de la tumeur par une chimiothérapie d'induction

Les tumeur MSI doivent dans la mesure du possible être traités dans le cadre d'un essai thérapeutique avec de l'immunothérapie

* antiVEGF = Beva ou Afli (Afli uniquement avec folfoxir) ^ΔantiEGFR = Cetux ou Pani [†]Tri/Tipi = Trifluridine/Tipiracil

Annexe 4 : Critères Recist d'évaluation radiologique de la réponse à la chimiothérapie .

	CIBLES	Non CIBLES
REPONSE COMPLETE	Disparition et ADP < 10 mm	Disparition
REPONSE PARTIELLE	? > 30% de la somme des grands diamètres lésions cibles	<i>Non progression</i>
MALADIE STABLE	ni réponse, ni progression	<i>Non progression</i>
PROGRESSION	? >20% <u>et</u> > 5mm de la somme des grands diamètres des lésions cibles ou Nouvelles lésions	Progression INDISCUTABLE De la taille des lésions

Annexe 5 : Fiche d'exploitation

I. Numéro d'entrée :

II. Identité :

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Couverture médicale :

Ramediste	Mutualiste	Sans couverture médicale
-----------	------------	--------------------------

III. Etude clinique :

- Les antécédents :

 Les antécédents personnels :

 - Médicaux :
 - Chirurgicaux :
 - Toxiques :

Tabagique chronique :	oui	non
Alcoolique :	oui	non

 Les antécédents familiaux :
- Les signes fonctionnels :

Rectorragie :	oui	non
Syndrome rectal :	oui	non
Constipation chronique :	oui	non
Alternance diarrhée / constipation :	oui	non
Douleur :	oui	non
Syndrome subocclusif :	oui	non
Fièvre au long court :	oui	non
- Les signes généraux :

Amaigrissement :	oui	non
Asthénie :	oui	non
Anorexie :	oui	non

Classification OMS :

Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
---------	---------	---------	---------	---------

- L'examen physique :

Toucher rectal

IV. Les examens complémentaires

- Coloscopie :

.....

.....

.....
- Rectosigmoidoscopie :

.....

.....

.....

V. Biopsie :

 Type histologique

☐ Adénocarcinome

☐ Carcinome épidermoïde

☐ Tumeurs neuroendocrines

☐ GIST

☐ LMNH

 Aspect Macroscopique :

☐ Aspect ulcéro-bourgeonnant

☐ Aspect bourgeonnant

☐ Aspect polypoïde



Statut génétique :

Statut RAS	oui	non
Mutation BRAF	oui	non
MSI	oui	non
VI. Les métastases :		
1. Hépatique :	oui	non
2. Carcinose péritonéal :	oui	non
3. Métastase ovarienne :	oui	non
4. Pulmonaire :	oui	non
5. Médiastinal :	oui	non
6. Osseuse :	oui	non
7. Cérébral :	oui	non
8. Les signes révélateurs :		
Découverte fortuite :	oui	non
Douleur :	oui	non
Ictère :	oui	non
Complications :	oui	non

VII. Les explorations paracliniques :

- L'échographie abdominale :
 - ☐ Métastase hépatique
 - ☐ Autres métastases
- Rx du thorax :
 - ☐ Normale
 - ☐ Pathologique
- TDM TAP :
 - ☐ Métastase hépatique (taille, nombre, contact vasculaire)
 - ☐ Carcinose péritonéale
 - ☐ Adénopathies abdomino pelviens
 - ☐ Métastase ovarienne
- IRM :
 - ☐ Faite
 - ☐ Non faite
- Scintigraphie osseuse :
 - ☐ Faite
 - ☐ Non faite
- TEP scanner :
 - ☐ Fait
 - ☐ Non fait
- TDM cérébrale :
 - ☐ Normale
 - ☐ Pathologique
- Ponction Biopsie hépatique :
 - ☐ Foie métastatique normal
 - ☐ Foie métastatique stéatosique

VIII. Classification TNM :

T :	Tx	T0	Tis	T1	T2	T3	T4
N :	Nx	N0	N1	N2			
M :	Mx	M0	M1				



Date de début de CMT :



Date de fin de CMT :

IX. Chimiothérapie :

- ☐ 5FU seul

- ☐ FOLFOX seul
- ☐ FOLFIRI seul
- ☐ FOLFOXIRI / FOLFIRINOX

X. Thérapie ciblée :

- ☐ Cétuximab
- ☐ Panitumumab
- ☐ Bévacizumab

XI. Toxicité de la chimiothérapie :

Hématologique :

- ☐ Anémie
- ☐ Thrombopénie
- ☐ Leucopénie

Digestive :

- ☐ Diarrhée
- ☐ Constipation
- ☐ Vomissements
- ☐ Hémorragie digestive

cutanée

cardiaque

rénale

XII. Grade de toxicité :

- ☐ Grade 0
- ☐ Grade 1
- ☐ Grade 2
- ☐ Grade 3
- ☐ Grade 4



Date d'évaluation :

XIII. Evolution :

- ☐ Réponse partielle
- ☐ Réponse complète
- ☐ Stabilisation
- ☐ Progression
- ☐ Conversion vers la résécabilité
- ☐ Perdu de vue
- ☐ Décédé



Date de décès :

Date de résection :

REFERENCES

- [1] Fédération française de cancérologie digestive FFCD .
Recommandations pour la pratique clinique . Prise en charge thérapeutique des
métastases hépatiques des cancers colorectaux (www.ffcd.fr); le label
méthodologique de l'ANAES 2002 .
- [2] Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage
Hepatectomy : A planned strategy to treat irresectable liver tumors . Ann Surg
2000 ; 232 : 777–85
- [3] Ohisson 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.
- [4] Laprogression d'un CCR [en ligne]. Disponible sur :
<http://image.slidesharecdn.com/crc101rats8-150818224323-lva1-app6891/95/colorectal-cancer-101-research-advocacy-training-webinar-10-638.jpg?cb=1440025459> .
- [5] Hunt et al., 2013.
- [6] Bouchet A., Cuilleret J. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle
Lyon: SIMEP (1983).
- [7] Le foie dans le corps humain. Illustrations issues du cours de M. Thiriet.
- [8] Couinaud C. Le foie : études anatomiques et chirurgicales Paris: Masson (1957).
- [9] Vilgrain V. Radioanatomie du foie et des voies biliaires. UniverRennes1 (2008).
- [10] Denis Castaing, René Adam, Daniel Azoulay, Chirurgie du foie et de
l'hypertension portale, Masson, 2006.
- [11] 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.

- [12] Weitz J, Koch M, Kienle P, Schrodel 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.
- [13] 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.
- [14] Penna C, Nordlinger B, conduit à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Encycl Méd Chir, Gastroentérologie*, 1996, 9–068–A–15.
- [14'] service d'anatomopathologie , CHU Fes .
- [14''] service de radiologie , CHU Fes.
- [15] 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.
- [16] Rapport de l'INCA 2018.
- [17] Registre de la région du grand Casablanca (RCRGC 2008–2012).
- [18] Sylvain Manfredi, MD , Come 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.
- [19] Cannata et al., 2010.
- [20] Yadav et al.2011.
- [21] Peeters et al.,2015.
- [22] Larsson et al., 2015.
- [23] Gariani et al., 2010.
- [24] Berster and Goke, 2008.

- [25] Watanabe, M. (1998). Polymorphic CYP genes and disease predisposition–what have the studies shown so far ? *Toxicol.Lett* 102–103, 167–171.
- [26] Otaniet et al., 2003.
- [27] Tsong et al., 2007.
- [28] Botterie et al., 20018.
- [29] Rodgman et al., al 2000.
- [30] Gueguen et al ., 2006.
- [31] Watanabe, 1998.
- [32] Cucina et al ., 2012
- [33] Tebra Merad S. Harrabi I , Beljouza S , Chaouache K , Bouaouina N « le cancer du rectum dans le centre de la tunisie : à propos de 165 cas » . *Annales de chirurgie* 2006 . : volume 131 : 104 – 111.
- [34] Boutalla J . Etude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de cancer colorectal colliges au service de chirurgie C Ibn Sina . Thèse Rabat 2005 : N 296 .
- [35] DIALLO OWONO (F.K.) et al : Aspects épidémiologiques et diagnostiques des cancers colorectaux à Libreville (Gabon) *MEDECINE TROPICALE* , vol. 71, n° 6 , 2011 , pages 605 – 607 , 17 réf . ISSN 0025–682X , FRA
- [36] K.KABOURI : cancer colorectal chez le sujet de moins de 40 ans thèse médicale 80 /2000
- [37] Abid I , Ali Benamara F , Bouaza A , Lachouri A « les cancers colorectaux : à roposde 269 cas » *Santé Maghreb . Com*
- [38] Mémoire de fin d'étude : Etude cilinico–épidemiologique du cancer colorectal au CHU de Tlemcen présenté par O. Dendane et al (année universitaire 2013–2014)

- [39] Sales JP, Gayral F, les résections des métastases hépatiques des cancers colorectaux . Presse médicale 1998 ; 27 : 133–139 .
- [40] Gallix B . Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré thérapeutique ? critères de qualité et résultats attendus. Gastro–enterol Clin Biol 2003 ; 27 : B25–B40.
- [41] 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 . Jmédical Ibn Sina . Vol IV, N°2, Juin 2008.
- [42] LE CANCER DU COLON
Etude de 153 cas et comparaison avec une série historique de 140
La tunisie médicale vol 77, N 12 1999.
- [43] M. POCARD D. GALLOT Y. D. RYCKE M. MALAFOSSE
Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans
Gastronterol clin bio 1997 , 21, 955–959.
- [44] Beziat C , Pilleul F , Yzebe D , Lombard –Bohas C , Mercier C , Valette PJ .
Détection de métastases hépatiques du cancer colorectal sous chimiothérapie . Journal Radiologie 2004 ; 85 : 305 –11 .
- [45] Wiering B, Krabbe PF , Jager GJ , Ruers TJ . The impact of fluoro-18–desoxyglucose positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases . Cancer 2005 , 104 : 2658–70
- [46] Lasser P .
Cancer du rectum
Encycl Méd Chir , Appareil digestif 2000 , 9–084–A–10 : 21 p .
- [47] A. N. Gordah , A . Hlali , M . Elghoui , M. Khlaifa , M. H. Manai, M. Essoussi
L'adenocarcinome rectal : Les caractéristiques cliniques et attitudes thérapeutiques , A propos de 49 cas
La tunisie Medical – 2010 : Vol 88 (n° 04)

[48] M C BOUTRON6RUAULT , P. LAURENT PUIG

Epidémiologie , cancérogenèse , facteurs de risque , prévention et dépistage du cancer colorectal

Traité de gastroentérologie 2003 Ch 47 , 538 ,549

[49] DISario JA , Burt RW , Kendrick ML , McWhorter WP

Colorectal cancers of rare histologic types compared with adenocarcinomas Dis Colon Rectum 1994 Dec ;37 (12) : 1277–80.

[50]Tamakoshi A, Nakamura K, Ukawa S, et al

Characteristics and prognosis of Japanese colorectal cancer patients : The BioBank Japan Project J Epidermiol .2017 Mar ;27 (35) : S36–S42.

[51] M . ADLOFF , J.L.ARNAUD , M.SHLOEGEL

Les cancers du colon , étude rétrospective portant sur 1122 malades opérés journal de Chirurgie 1990 , 127 , N 12 : 565–571

[52] M. Hamed–Abdelouahab ; L.Hamzi ; Z. Houa ; S. Mrerouane ; F. Mouzali ; M .

Mahiou ; M . Afiane Traitement du cancer du rectum

Expérience du service Radiothrapie du CPMC

Disponible sur : [http : //www.santetropicale.com](http://www.santetropicale.com)

[53] Hajer Abaza, Abderraouf Ghanem, Aouatef Jmal, Hamouda Boussen, Latifa Harzallah, Khaled, Rahal , Fethi, Guemira

Interet des dosages sériques de la protéine c réactive (crp), de l'antigène carcino embryonnaire (ace) et de la lacticodeshydrogenase (ldh) dans le cancer colorectal.

La tunisie Medicale–2010 ; Vol 88 (N°06) : 409–413

[54] Mansi L, Viel E , Curtit E , Medioni J , Le Tourneau C.

Tageting the RAS signalling pathway in cancer

Bull Cancer (Paris) . oct 2011 ;98(9) : 1019–28

- [55] Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. PanitumumabFOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 12 sept 2013;369(11):1023–34.
- [56] Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2015;33(7):692–700.
- [57] Bokemeyer C, Köhne C-H, Ciardiello F, Lenz H-J, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2015;51(10):1243–52
- [58] Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5931–7.
- [59] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2011;377(9783):2103–14.
- [60] Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2012;30(29):3570–7.

- [61] Korphaisarn K, Kopetz S. BRAF-Directed Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. Cancer J Sudbury Mass. juin 2016;22(3):175–8.
- [62] Ahn TS, Jeong D, Son MW, Jung H, Park S, Kim H, et al. The BRAF mutation is associated with the prognosis in colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol. nov 2014;140(11):1863–71.
- [63] L. de Calan, J .-L. Legoux, C. Penna
Recommandations de la fédération fancophone de cancérologie digestive (FFCD) Conseil scientifique de la FFCD Hépto-Gastro . Volume 12, Numéro 5, 304–74, Septembre–Octobre 2005 , Que faire devant un cancer digestif en 2005
- [64] Keli Zaineb
Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale
Thèse de doctorat en médecine , Fès 2013 , N°022
- [65] LAHMIDANI NADA
Eude épidémiologique , clinique , endoscopique , radiologique , biopathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au CHU HASSAN II Fès, Juin 2011
- [66] Christian Gouillat , Philippe Bérard , Pierre-Yves Chavatte , Jean-François Ain , Dimitri Manganas
Traitement du cancer du bas rectum par résection rectale conservatrice après irradiation pré-Opératoire Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 (8–9) 817
- [67]René A, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases : methods of improving resectability . Surg Clin N Am 2004 ; 84 : 659–671.
- [68] Rivoire M. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non résécables Gastroentol Clin Biol 2003 ; 27 : B88–B104

- [69] Benois, S, Nordlinger B. Métastases hépatiques des cancers coliques : la prise en charge multidisciplinaire est indispensable . E-mémoires de l'Académie Nationale de chirurgie 2004 ;3(2) : 8-11.
- [70] Malka D. Metastatic colorectal cancer : which treatment in the first-line setting Hepatic-Gastro et Oncologie digestive 2010 ; vol 17, n° special .
- [71] Bismuth H, Adam R, Levi F et al . Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy . Ann Surg 1996 ; 224 :509-20
- [72] De Gramont A, Figer A, Seymour 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 .
- [73] Cacheux X, Le Tourneau C, Baranger B, Mingnot L, Mariani P.
Les thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux
Métastatiques : place actuelle. J Chi Visc 2011 ; 148 : 12-19 .
- [74] Lafortune M, Lepanto L. Anatomie du foie : échographie et Doppler.
Journal de Radiologie 2002 ; 83 : 235-47.
- [75] Ye LC , Lui TS , Ren L , Wei Y , Zhu DX , Zai SY , et al . Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases . J Clin Oncol 2013 ; 31 :31 : 1931-8 .
- [76] Kopetz S, Chang GJ , Overman MJ , Improved Survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009 ;27 ;3677.
- [77] Geissler M, Martens UM, Knorrenschild R et al. mFOLFOXIRI +panitumumab versus FOLFOXIRI as first line treatment in patient in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC) :A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109).Annals of Oncology 2017.28(supp_5) :v158-v208

- [78] Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non resectable/ a phases II randomized study prodige 14- ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial.J Clin Oncol.2016 ;34 : abstr 3512.
- [79] Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I et al. Randomized, phase II study of bévacizumab with Mfolfox6 or FOLFOXIRI in patients with intially unresectable liver metastases from colorectal cancer : resectability and safety in OLIVIA.J Clin Oncol 31, 2013 (suppl ; abstr 3619).
- [80] Bismuth H, Adam R, Levi F , et al. Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1996 ;224 ;509-22 .
- [81] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by che-motherapy : a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004.240 :644-57.
- [82] Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al. Treatment with 5-fluorouracil /folinic acid,oxaliplation, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer.Ann Surg 2006 ; 13 :58-65.
- [83] Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al . Long-term survival of patients unresectable colorectal cancer liver metastases folloxing infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leuco-vorin, oxaliplatin and surgery . Ann Oncol 1999 ; 10 :663-9.
- [84] Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol 2004;15:933—9.

- [85] de la Camara J, Rodriguez J, Rotellar F, et al. Triplet the-rapy with oxaliplatin, irinotecan, 5-fluorouracil and folinic acid within a combined modality approach in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:268.
- [86] Quenet F, Nordlinger B, Rivoire M, et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) after chemotherapy (CT) with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfirinox): A prospective phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl. 14s): Abstract 3613.
- [87] Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluo-rouracil, 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—9.
- [88] Ho WM, Ma B, Mok T, et al. 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; 22:303–12.
- [89] Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases (CELIM-study). *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl.8):viii 168.
- [90] Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 27–34.
- [91] Ludwig H. Fritz E. Aneùia of cancer patients / patient selection and patient stratification for epoetin treatment . *Semin Oncol* 1998 . 25/ 35–8

- [92] Courcier M. Evaluation de la prise en charge des nausées et vomissements chimioinduits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers. Thèse en pharmacie, université d'Angers 2016.
- [93] CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, HSIEH, Ruey Kuen, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—a longitudinal analysis. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 283–291.
- [94] AL QADIRE, Mohammad. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Incidence and Management in Jordan. *Clinical Nursing Research*, 2017, p. 1–13.
- [95] GRUNBERG, Steven M., DEUSON, Robert R., MAVROS, Panagiotis, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*, 2004, vol. 100, no 10, p. 2261–2668.
- [96] HSIEH, Ruey Kuen, CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, et al. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 263–272.
- [97] Consultation multidisciplinaire de la muqueuse buccale ICR IUCT– ONCOPOLE TOULOUSE
E. Vigarios (médecine bucco-dentaire)– V. Sibaud (dermatologie).
- [98] Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodyesthesia (PPE) : a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs* 2007 ; 11 / 238–46.

- [99] M. Jouandou, C. Debarre, A. Franceschi, MC. Lanoue, H. du Portal (OMéDIT Centre-Val de Loire), C. Plichon (CHU de Tours) en collaboration avec D. Monzat et M. Lefebvre-Caussin (OMéDIT Haute Normandie)).
- [100] Lacouture ME , Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Lannotti N, Xu F, Yassine M, Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP) , a phase II , open label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010 ; 28 ; 1531-7.
- [101] Penna C.Prise en charge des patients ayant un cancer du foie : les métastases hépatiques des cancers colorectaux . Bulletin du cancer 2003 ; 90 79-83.
- [102] Société savante Des maladies et cancers de l'appareil digestif.