



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 082

Prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/04/2019

PAR

Mlle. **Lobna AJDIR**

Née Le 19 Juillet 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Métastases hépatiques – Cancers colorectaux – Prise en charge–

Chirurgie hépatique– Chimiothérapie

JURY

M.	A. ACHOUR Professeur de Chirurgie Générale	PRESIDENT
M.	R. EL BARNI Professeur de Chirurgie Générale	RAPPORTEUR
M.	K. RABBANI Professeur de Chirurgie Générale	} JUGES
M.	A. EI KHADER Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M.	M. LAHKIM Professeur agrégé de Chirurgie Générale	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي
إني تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

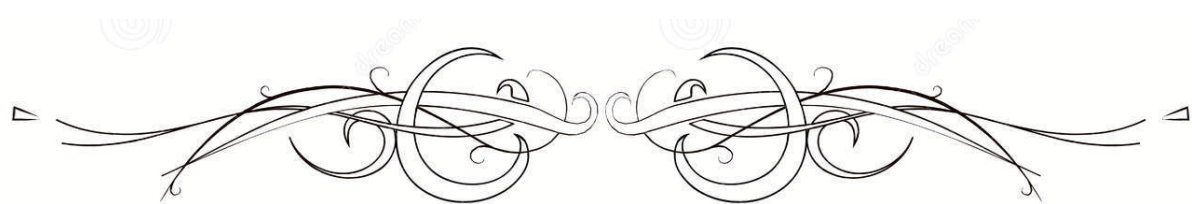
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

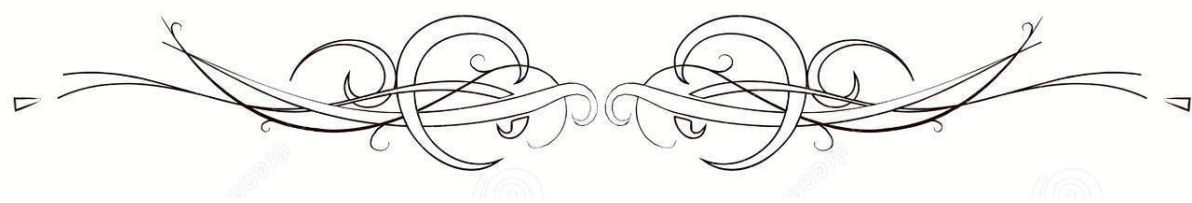
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato-orthopédie
AMAL Said	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique B	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUAITY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NARJISS Youssef	Anesthésie– réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NIAMANE Radouane	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	NOURI Hassan	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OUALI IDRISSE Mariem	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Oto–rhino– laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Traumato– orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Anesthésie– réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Urologie

EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Pédiatrie B
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SBIHI Mohamed	Microbiologie – virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SORAA Nabila	Gynécologie–obstétrique A/B
EL HAOURY Hanane	Traumato–orthopédie A	SOUMMANI Abderraouf	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Anesthésie–réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Chirurgie générale
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Imane	Psychiatrie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique A
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	GHOUNDALE Omar	Urologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT BATAHAR Salma	Pneumo–phtisiologie	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie

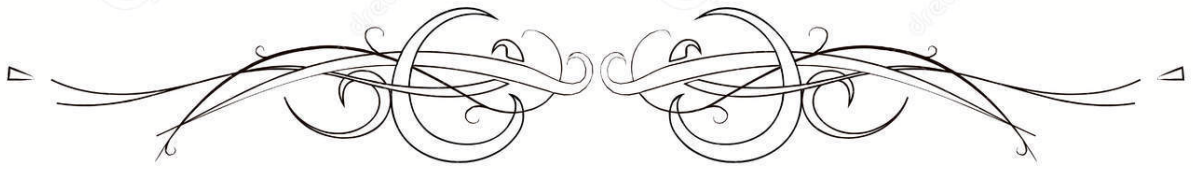
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	RADA Noureddine	Pédiatrie A
BOURRAHOUSAT Aicha	Pédiatrie B	RAFIK Redda	Neurologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie		

Professeurs Assistants

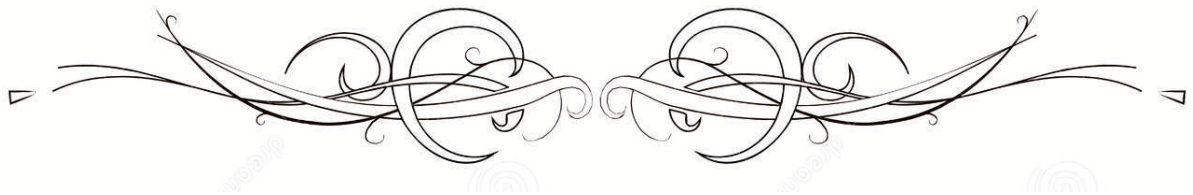
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	JALLAL Hamid	Cardiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LALYA Issam	Radiothérapie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 12/07/2018



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements
et ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

Au bon dieu

*Le tout puissant, le très miséricordieux
Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin,
Je vous dois ce que je suis devenue,
Soumission, louanges et remerciements,
Pour votre clémence et miséricorde.*

À mon très cher père SAID AJDIR

*A celui qui m'a élevé dans l'honneur, la droiture et la dignité. Rien
au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et mon bien être. Tu as toujours été un exemple
à suivre pour tes qualités humaines, ta bonté et ta sagesse. Ce travail
est ton œuvre, toi qui m'as donné tant de choses et continue à le faire,
sans jamais te plaindre. Des mots ne pourront jamais exprimer la
profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et
mon amour éternel. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la
dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.
Que Dieu te protège et te prête longue vie. Je t'aime.*

À mon adorable mère SOULFI RACHIDA

Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles. A la personne qui mérite ce diplôme plus que moi et qui a appris la médecine avec moi. Merci pour tes sacrifices, ton soutien, ton amour, ta tendresse, tes prières et tes encouragements. Tu m'as appris la vie. C'est grâce à toi et pour toi que je suis là aujourd'hui. Une vie entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion. Tu es mon exemple dans la vie. Tu es la lanterne qui éclaire ma voie. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille. Puisse dieu tout puissant te procurer longue vie et bonne santé afin que je puisse te garder à mes cotés le plus longtemps possible. Je t'aime.

À ma très chère Grand-mère HABIBA

Je te remercie pour tout le soutien exemplaire tant moral que matériel et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance. Tu n'as pas cessé de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. Merci d'être là. En témoignage des profonds liens qui nous unissent, veuillez chère grand-mère trouver à travers ce travail l'expression de mon grand amour, mon attachement et ma profonde reconnaissance.

*À la mémoire de mes grands-pères et ma grande mère paternelle et
mon cher oncle MBAREK
Que votre âme repose en paix*

*À mes très chères Tantes SALIHA ET JAMILA
Nul mot ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et
l'estime que j'ai pour vous. Merci pour vos attentions et vos
encouragements. Merci pour tout. Puisse Dieu le tout puissant vous
accorder la longévité dans la bonne santé !*

*À mes très chères Cousines GHITA et HAFSSA.
Vous êtes plus que des cousines, je dirais de vous que vous êtes mes
petite sœurs, car votre place est grande dans mon cœur. Vous êtes
les cousines parfaites ! Je vous connais mieux que quiconque et
inversement. Quelques mots valent mieux qu'un long discours pour
dire que le lien le plus important dans une famille n'est pas le lien du
sang mais le lien de l'amour.*

*À mes chers cousins et cousines : Khaoula, Zohour,
Abla, Khadija, Nawal, Ikram, Mourad, Othmane, Amine, Rachid, Hamou
da, Meryeme*

*Vous m'avez toujours entouré d'amour et de gentillesse. Merci pour
votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir
dans votre vie.*

A toute la famille AJDIR,

A toute la famille SOUFI,

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

À mes très chers amis AYOUB, AMAL et AHLAM.

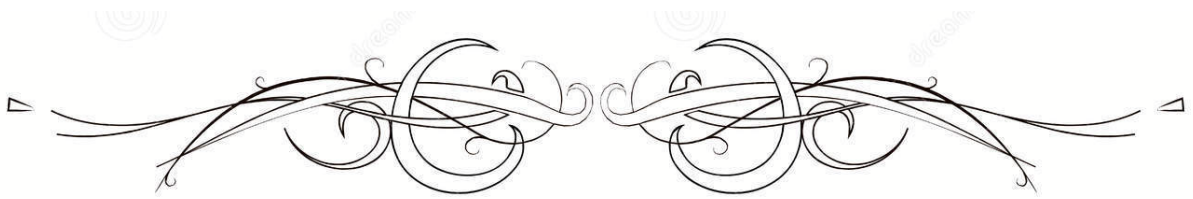
Amal et Ahlam, Le mot amitié est trop court pour décrire 14 ans de lien, parce qu'il y a des amis qui deviennent une famille. Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de l'estime que j'ai pour vous. Vous m'avez toujours soutenue, comprise et réconfortée. Nous avons marché toutes les trois à travers les étapes les plus importantes de nos vies, ensemble, et c'est une marche que j'espère ne s'arrêtera jamais. Ahlam, source de sympathie, d'amour discret et profond, merci d'avoir été là à tous les instants. Amal, source d'amour et de spontanéité, merci pour tout. Ayoub, Tu es une belle personne, que je suis fière de côtoyer. Je sens que ce n'est que le début d'une longue amitié. Je te souhaite tout le bonheur possible et je t'envoie plein de bonnes ondes et de gros bisous.

*À mes très chères amies Fatimzehra S, Fatima Ezzahra A, Chaïma,
Fadila et Hanane*

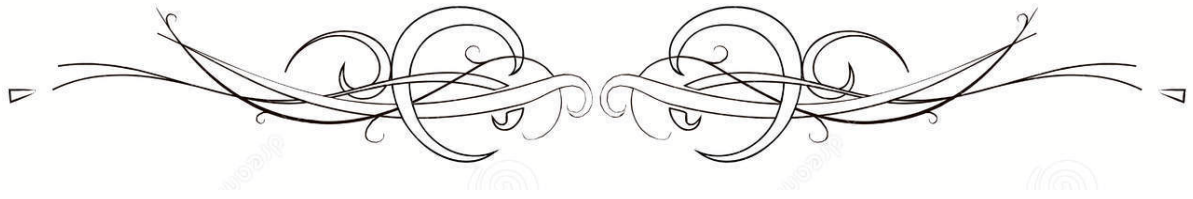
*Merci pour tout moment passé ensemble. Vous étiez toujours là pour
me soutenir, m'aider, m'écouter et surtout illuminer ma voie et mes
décisions. Vous avez tant fait pour moi. Je ne saurais trouver une
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de
fraternité que je te porte.*

*À notre groupe, en souvenir de tous les projets, les rêves, les joies, les
voyages et les difficultés qu'on a vécu ensemble et pour toutes les
surprises, les bonheurs et les partages à venir. Je vous dédie ce
travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la
vie. Je suis honorée de vous avoir dans ma vie et je vous souhaite tout
le bonheur et le succès que vous méritez.*

*A TOUS CEUX QUE J'AIME, A TOUS MES ENSEIGNANTS DU
PRIMAIRE,
SECONDAIRE ET DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE
MARRAKECH.*



REMERCIEMENTS



*À notre maître et Président de thèse Pr. Abdessamad ACHOUR
Professeur de chirurgie générale à l'hôpital militaire Avicenne
Marrakech*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la
présidence de notre jury. Votre modestie jointe à votre sérieux, à vos
compétences professionnelles et humaines seront pour nous un
exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Veuillez trouver ici, l'expression de notre respect et de notre très
haute considération.*

*À notre maître et rapporteur de thèse : Pr. Rachid EL BARNI
Professeur agrégé et chef de service de chirurgie générale à l'Hôpital
militaire Avicenne Marrakech*

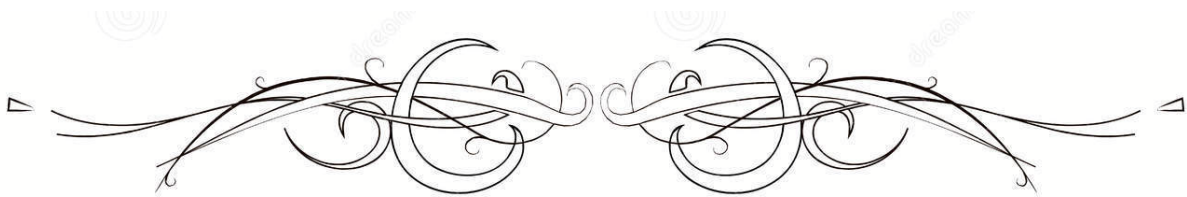
*Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Vous
m'avez fait le grand honneur de me confier ce travail et d'accepter
de le diriger en consacrant de votre temps précieux pour le parfaire.
Ce travail est le fruit de vos efforts. Soyez-en remercié du fond du
cœur et recevez, cher maître, mes sincères sentiments de
reconnaissance, de respect et de profonde sympathie. Merci pour tout
ce que vous avez fait. Merci d'avoir été si patient avec moi et de
m'avoir aidé dans les moments les plus difficiles. J'espère être digne
de votre confiance, et je vous prie, cher Maître, d'accepter ma
profonde reconnaissance et ma haute considération.*

*À notre maître et juge de thèse : Pr. Khalid RABBANI
Professeur agrégé de chirurgie générale à l'hôpital Ibn Tofaïl
Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à
exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre
simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver
ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre
sincère reconnaissance.*

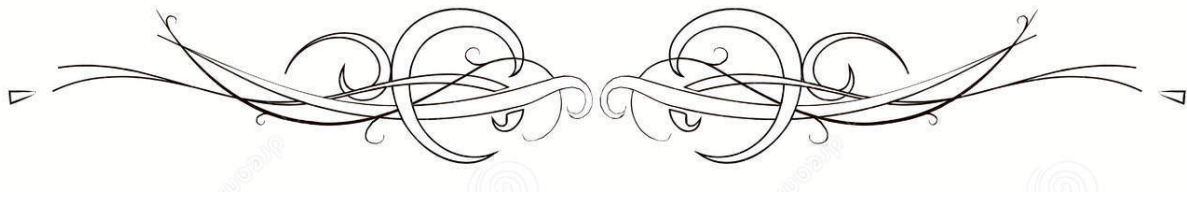
*À notre maître et juge de thèse : Pr. Mohammed Lahkîm
Professeur agrégé de chirurgie générale à l'hôpital militaire
Avicenne Marrakech
Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand
honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification
morale de notre profession. Qu'il me soit permis de vous présenter à
travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression
de ma profonde reconnaissance.*

*À notre maître et juge de thèse : Pr. Ahmed EL KHADER
Professeur agrégée de chirurgie générale à l'hôpital militaire
Avicenne Marrakech
Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. J'ai été impressionnée
par la Clarté et la Rigueur de votre enseignement. Votre modestie,
votre compétence ainsi que votre dévouement dans le travail sont
remarquables. Je vous suis très reconnaissante de l'intérêt que vous
avez porté pour ce travail.*

*À tout le personnel du service de Chirurgie viscérale et générale
Hôpital militaire Avicenne Marrakech.
À toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation
de ce travail.*



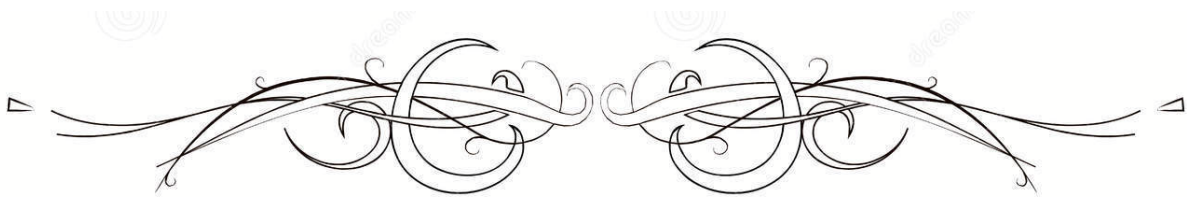
ABRÉVIATIONS



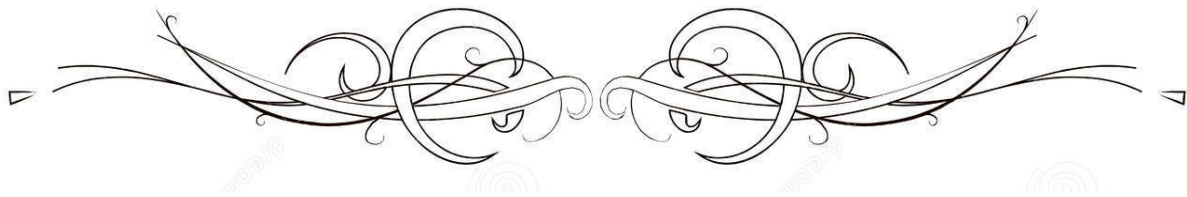
Liste des abreviations

AAP	: Amputation abdomino-périnéale
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
ADP	: Adénopathie
AF	: Acide folinique
AFC	: Association Française de Chirurgie
ALAT	: Alanine amino-transférase
APC	: Adenomatous polyposis coli
ASAT	: Aspartate amino-transférase
ATCD	: Antécédents
CA19-9	: Antigène carbohydate 19-9
CCR	: Cancer colorectal
CIAH	: Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
CT	: Chimiothérapie
DMCT	: Destruction thermique par les micro-ondes
EKG	: électrocardiogramme
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
EGF-r	: Epidermal Growth Factor receptor
GGT	: Gamma glutamine transférase
HNPCC	: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LMNH	: lymphome malin non hodgkinien
LOH	: Loss of heterozygotie
MH	: Métastases hépatiques
MHCCR	: Métastases hépatiques de cancers colorectaux
MMP	: MisMatch Repair
NFS	: Numération formule sanguine

PAL	: Phosphatase alcaline
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
PDC	: Produit de contraste
RAR	: Résection antérieur du rectum
RCC	: Radio chimiothérapie concomitante
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH	: Résection hépatique
RF	: Radio- fréquence
TCA	: Temps de cépahline activée
TDLMH	: Traitements par destruction locale des métastases hépatiques
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TEP	: Tomographie par émission de positons
TP	: Taux de Prothrombine
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
5FU	: 5 Fluoro-uracil



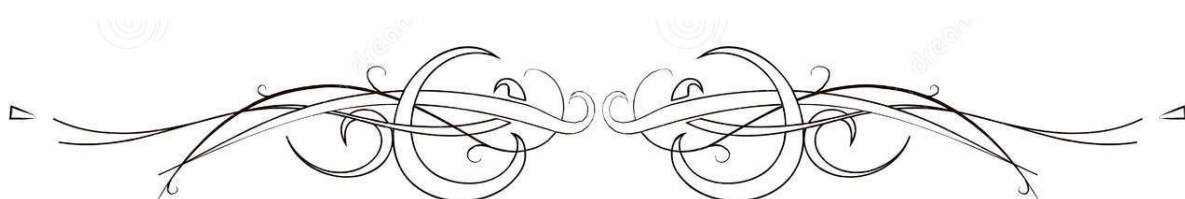
PLAN



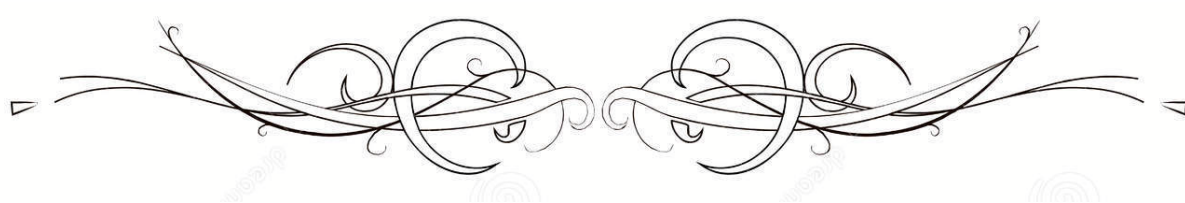
INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	3
I. Type, période et lieu d'étude.....	4
II. Population cible.....	4
III. Critères d'inclusion.....	4
IV. Critères d'exclusion.....	4
V. Sources des données.....	5
VI. Analyse statistique.....	6
VII. Considérations éthiques.....	6
RÉSULTATS	7
I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES METASTASES HEPATIQUES.....	8
1. Fréquence.....	8
2. Age.....	9
3. Sexe.....	10
4. Origine géographique.....	10
5. Antécédents.....	11
II. DIAGNOSTIC POSITIF DES METASTASES HEPATIQUES.....	11
1. Circonstance de découverte.....	11
2. Données cliniques.....	12
2.1 Signes d'appel.....	12
2.2 Signes physiques.....	14
3. Données para-cliniques.....	15
3.1 Bilan morphologique.....	15
3.2 Bilan biologique.....	20
III. ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES METASTASES HEPATIQUES.....	21
1. Caractères anatomo-pathologiques de la tumeur primitive.....	21
1.1. Siège de la tumeur primitive.....	21
1.2. Types histologiques.....	23
2. Caractères anatomo-pathologiques des métastases hépatiques.....	24
2.1. Siège des métastases hépatiques.....	24
2.2. Nombre des métastases hépatiques.....	25
2.3. Taille des métastases hépatiques.....	25
IV. BILAN D'EXTENSION ET PRE-THERAPEUTIQUE.....	26
1. Bilan d'extension extra-hépatique.....	26
2. Opérabilité.....	29
3. Résécabilité.....	29
V. TRAITEMENT DES METASTASES HEPATIQUES.....	30
1. Chirurgie.....	30
1.1 Chirurgie de la tumeur primitive.....	30
1.2 Chirurgie des métastases hépatiques.....	32
2. Chimiothérapie.....	34
3. Radiofréquence/ Embolisation portale.....	35

VI. RESULTATS.....	35
1. Résultats à court terme.....	35
2. Résultats à moyen et long terme.....	36
VII. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE.....	36
1. Surveillance immédiate.....	36
2. Surveillance à long terme.....	37
VIII. SURVIE.....	37
DISCUSSION.....	38
I. RAPPELS.....	39
1. Rappel anatomique et fonctionnel du foie.....	39
2. Rappel physiologique.....	50
3. Rappel histologique.....	51
II. PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLORECTAUX.....	53
1. Le cancer colorectal à l'origine des métastases hépatiques.....	53
2. La dissémination métastatique hépatique.....	57
III. EPIDEMIOLOGIE DES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLORECTAUX.....	58
1. Fréquence.....	58
2. Age.....	60
3. Sexe.....	60
4. Distribution géographique.....	61
5. Facteurs de risque du CCR.....	61
IV. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	62
1. Caractères anatomo-pathologiques de la tumeur primitive.....	62
2. Caractère anatomo-pathologique des métastases hépatiques.....	66
V. DIAGNOSTIC POSITIF DES METASTASES HEPATIQUES.....	69
1. Circonstance de découverte.....	69
2. Données cliniques.....	70
3. Données para-cliniques.....	71
VI. BILAN PRE-THERAPEUTIQUES DES METASTASES HEPATIQUES.....	80
1. Bilan d'opérabilité.....	80
2. Bilan de résecabilité.....	81
2.1 Bilan d'extension.....	81
2.2 Volumétrie et évaluation de la fonction hépatique.....	82
2.3 Critères de résecabilité.....	83
VII. TRAITEMENT DES METASTASES HEPATIQUES.....	90
A-But du traitement.....	90
B- Moyens thérapeutiques.....	91
1. La résection chirurgicale des métastases hépatiques.....	91
1.1. La résection chirurgicale.....	91
1.2. Exploration abdominale et échographie per-opératoire.....	99
1.3. Contrôle vasculaire.....	100
1.4. Clampage vasculaire.....	101
1.5. Section parenchymateuse.....	102

1.6. Traitement de la tranche d'hépatectomie.....	103
1.7 Curage ganglionnaire.....	103
1.8 Stratégie chirurgicale.....	103
2. Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques (TDLMH).....	106
2.1 Ablation par radiofréquence.....	107
2.2 Thermo-ablation par cryothérapie.....	109
2.3 Photo-ablation interstitielle par laser.....	109
2.4 Thermo-ablation par les micro-ondes (MCT).....	109
3. La chimiothérapie.....	110
3.1. Chimiothérapie systémique.....	111
3.2. Chimiothérapie intra -artérielle hépatique.....	115
3.3 Chimiothérapie intra-péritonéale.....	116
3.4 Chimiothérapie intra-portale.....	116
3.5 Chrono-chimiothérapie.....	116
4. L'embolisation portale.....	117
5. Autres moyens thérapeutiques.....	118
5.1 La chimio-embolisation.....	118
5.2 L'alcoolisation.....	118
5.3 La radiothérapie conventionnelle.....	118
5.4. La ligature de l'artère hépatique et désartérialisation.....	119
C- Les indications thérapeutiques.....	119
1. Métastases hépatiques d'emblée résécables.....	119
2. Métastases hépatiques initialement non résécables rendues résécables.....	122
3. Métastases hépatiques récidivantes après une résection hépatiques.....	127
4. Métastases hépatiques non résécables.....	127
VIII. RESULTATS.....	130
1. Immédiats : Mortalité et morbidité.....	130
2. Au long court : Les récides après la résection hépatique.....	131
IX. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE.....	132
1. Surveillance immédiate.....	132
2. Surveillance à long terme.....	133
X. SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES.....	133
1. Survie.....	133
2. Facteurs pronostiques.....	134
CONCLUSION.....	138
RÉSUMÉS.....	140
ANNEXES.....	147
BIBLIOGRAPHIE.....	154



INTRODUCTION



Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde représentant un grave problème de santé publique mondial, il occupe le troisième rang en termes de fréquence après celui du poumon et du sein, et le quatrième rang en termes de mortalité par cancer. [1].

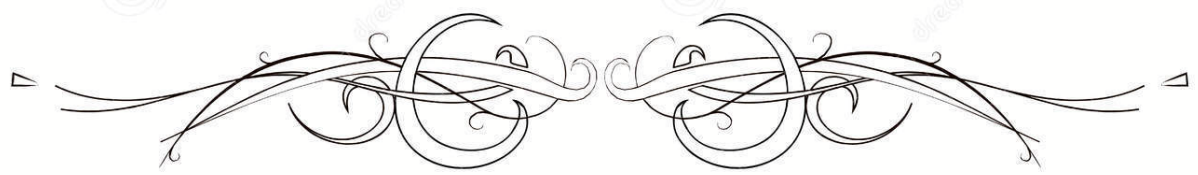
La survenue des métastases viscérales va compliquer 40 à 50% des cas de CCR, ce qui en constitue toute la gravité [2]. Le foie demeure le premier site métastatique dans 50 à 70%, dont 10 à 25% des patients présentent déjà des métastases hépatiques au moment du diagnostic du cancer primitif et 20 à 50% en auront secondairement [3.4].

La prise en charge des MHCCR nécessite une approche multidisciplinaire et une discussion entre chirurgien, oncologue, gastro-entérologue, radiologue et anatomopathologiste [5].

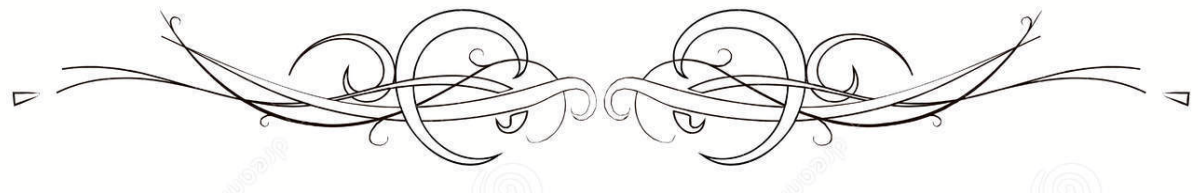
A l'heure actuelle, le traitement classique à visée curative est la chirurgie [6], mais seuls 5 à 20% des patients sont éligibles pour une résection hépatique [7].

Le défi actuel consiste à mettre au point des stratégies innovantes combinant la résection chirurgicale à d'autres techniques de destruction tumorale avec l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie, afin de rendre résécables des métastases qui initialement ne l'étaient pas.

A travers une étude rétrospective s'étendant sur 10 ans, nous rapportons l'expérience du service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech en matière de prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux et nous allons la mettre en perspective par rapport aux données récentes de la littérature.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type, période et lieu d'étude:

Notre étude est une étude rétrospective étalée sur une période de 10 ans s'étendant de janvier 2006 à décembre 2015. Elle concerne des malades hospitalisés au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

II. Population cible

Notre étude concerne 55 patients présentant des MHCCR au niveau du service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

III. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus tous les patients qui ont présenté des métastases hépatiques d'un cancer colique ou rectal hospitalisées entre janvier 2006 et décembre 2015 au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

IV. Critères d'exclusion :

Notre étude a exclus tous les patients qui ont présenté des lésions hépatiques suspectes et chez qui, les examens complémentaires ont permis d'éliminer la nature maligne de ces lésions ou chez qui l'examen anatomopathologique après exérèse des lésions hépatiques est revenu en faveur d'un parenchyme hépatique indemne de prolifération tumorale ainsi que les dossiers inexploitable.

V. Sources des données :

Pour la réalisation de ce travail nous avons consulté :

- ✓ Les registres d'hospitalisation des malades au service de chirurgie générale de l'HMA Marrakech,
- ✓ Les dossiers médicaux,
- ✓ Les comptes-rendus d'anatomie pathologique,
- ✓ Les comptes-rendus opératoires.

Pour tous les patients concernés, nous avons exploité les dossiers selon une fiche préétablie (Annexe I), de telle façon à préciser les données épidémiologiques, les caractéristiques de la maladie initiale, de la maladie métastatique et les modalités thérapeutiques. Les paramètres étudiés étaient :

- L'âge.
- Le sexe.
- Les antécédents personnels et familiaux.
- Le délai de survenue des métastases.
- Le tableau clinique de la tumeur primitive et des métastases.
- Le bilan paraclinique (diagnostique, pré-thérapeutique et d'extension).
- Les caractéristiques anatomopathologiques des MHCCR.
- Les modalités thérapeutiques des MHCCR.

Certaines contraintes de la collecte :

- Absence de certains examens complémentaires dans certains dossiers.
- Absence de précision de certaines variables.

VI. Analyse statistique :

Pour l'étude statistique, nous avons rapporté les données sur un tableau Excel.

Les résultats ont été rapportés sous forme de graphiques et de tableaux.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages

Les variables quantitatives ont été décrites par des mesures de tendance centrale (moyenne+/- écart type) ou (médiane, étendue) et de dispersion.

VII. Considérations éthiques :

Notre étude a bien veillé sur, l'anonymat ainsi que la confidentialité des données collectées à partir des dossiers.



RÉSULTATS



I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Fréquence :

Entre janvier 2006 et décembre 2015, nous avons recensé 317 malades atteints de CCR admis au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (Tableau1).

Tableau I : Répartition annuelle des cas de CCR hospitalisés au service.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Colon	15	22	20	16	18	12	17	15	19	23	177
Rectum	17	12	24	14	11	13	13	9	13	14	140
Total	32	34	44	30	29	25	30	24	32	37	317

Durant cette période, 66 patients avaient des cancers colorectaux métastatiques dont 55 ont présenté des métastases hépatiques avec une proportion de 17,35% (55/317), soit une moyenne de 5 malades par an.

En fonction de l'admission annuelle, les métastases hépatiques des CCR étaient plus fréquentes en 2009 avec 9 cas soit 30% (9/55), et moins fréquentes en 2012 avec 3cas soit 10% (3/55). (Tableau II ; Figure1)

Tableau II : Répartition annuelle des cas de MH des CCR.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Nombre de patients porteurs de CCR	32	34	44	30	29	25	30	24	32	37	317
Nombre de patients porteurs de CCRM	5	6	8	10	7	4	4	6	7	9	66
Nombre de patients porteurs de MH des CCR	4	5	6	9	5	3	3	6	6	8	55
Pourcentage %	12,5	14,7	13,64	30	17,24	12	10	25	18,75	21,62	17,35

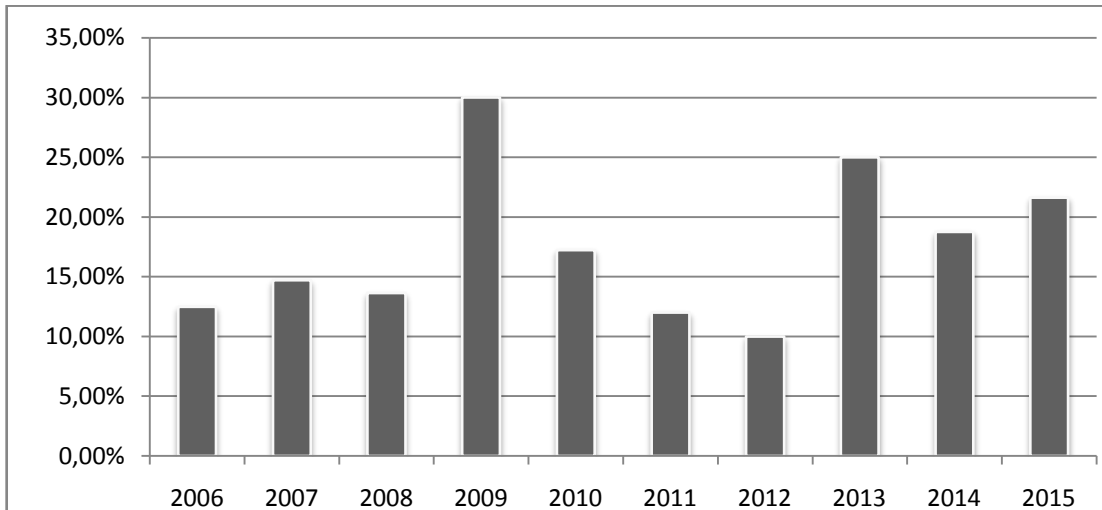


Figure 1 : Répartition annuelle des cas de MH des CCR.

2. Age

La moyenne d'âge des patients de notre série était de 57,01 ans avec des extrêmes de 30 et 80 ans.

La proportion d'âge inférieur à 40 ans était de 10,91% (6 /55).

Concernant la répartition selon la tranche d'âge, on note un pic de fréquence entre 51 et 60 ans, soit un pourcentage de 43,64% (24/55). (*Figure 2*)

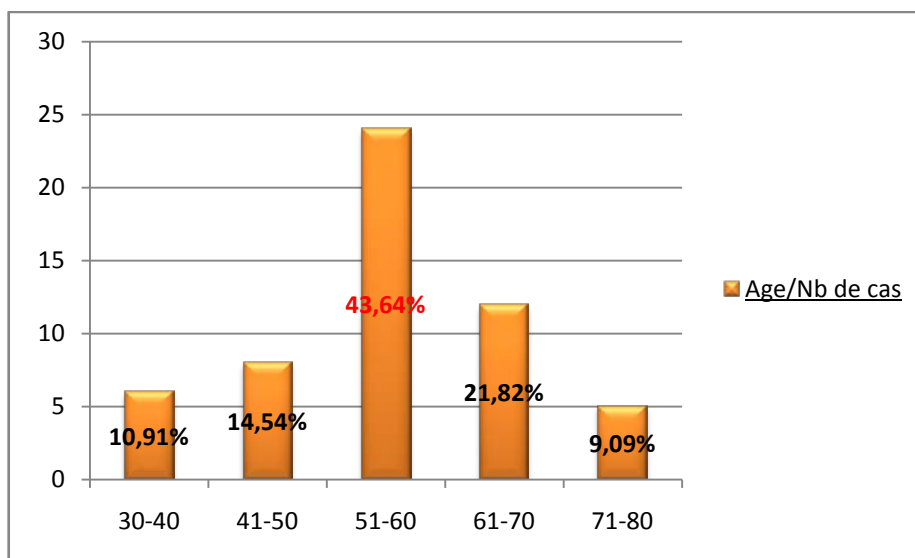


Figure 2 : Répartition des malades par tranches d'âges (n=55)

3. Sexe

L'analyse statistique de nos résultats a objectivé une prédominance masculine avec 30 hommes contre 25 femmes, soit un *sex-ratio* de 1,2. (*Figure 3*)

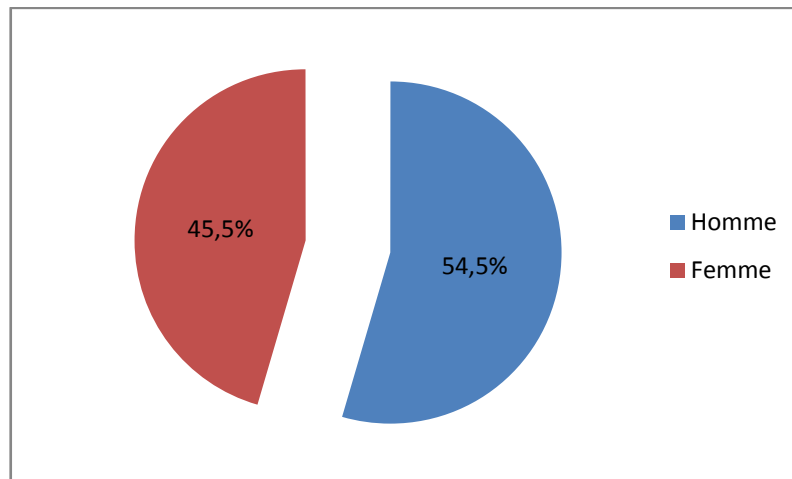


Figure 3: Répartition des malades selon le sexe (n=55)

4. Origine géographique :

Milieu de provenance des patients : (*Figure 4*)

- 46 de nos patients sont d'origine urbaine soit 84% des cas.
- 9 patients sont d'origine rurale soit 16%.

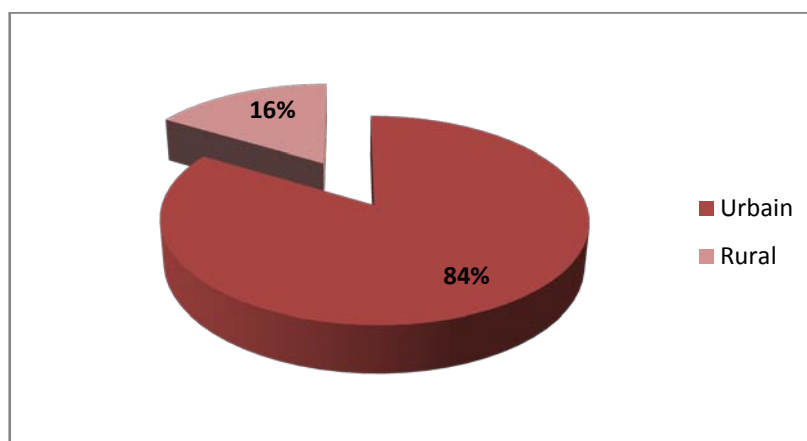


Figure 4: Répartition selon l'origine géographique

5. Antécédents

Tableau III: Répartition selon les antécédents des patients

ATCDs pathologiques	Effectif	Pourcentage
ATCDs personnels:		
HTA	9	16,36%
Diabète type2	10	18,18%
Tuberculose pulmonaire	2	3,63%
Toxique:		
Tabac	12	21,81%
Alcool	3	5,45%
Chirurgicaux:		
Cholécystectomie	4	7,27%
Appendicectomie	1	1,81%
Familiaux:		
CCR	3	5,45%
Autres cancers	2	3,63%

II. Diagnostic positif des métastases hépatiques :

1. Circonstances de découverte

Dans notre étude, les métastases hépatiques étaient synchrones chez 42 patients soit dans 76% des cas de MH (42 /55), métachrones chez 11 patients soit dans 20% des cas de MH (11 /55), et inaugurales chez 2 patients soit dans 4% des cas de MH (2 /55). *(Figure 5)*

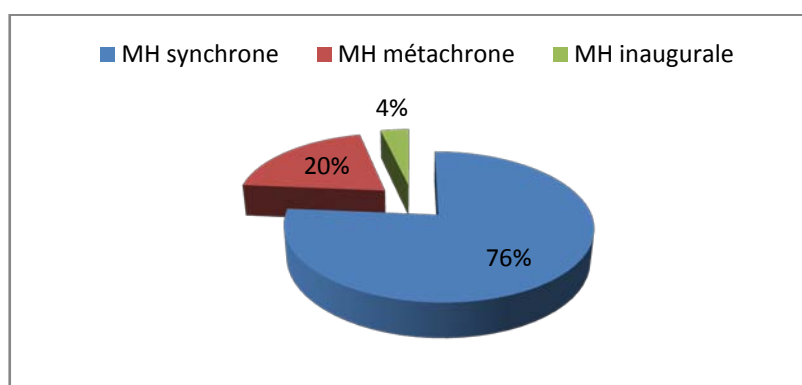


Figure 5: Circonstances de découverte des métastases hépatiques

Concernant les métastases hépatiques métachrones, le délai de survenue était variable avec un délai moyen d'apparition de 15 mois avec des extrêmes de 3 et 42 mois. (Tableau IV)

Tableau IV: Répartition des malades selon le délai d'apparition des MH

Métastases	Synchrones	Inaugurales	Métachrones		Total
			< 15 mois	> 15 mois	
Tumeur primitive					
Colon	27 (77,14%)	2	4	2	35
Rectum	15 (75%)	0	3	2	20
Total	42 (76,36%)	2	7	4	55

2. Données cliniques :

2.1. Signes d'appel :

Les différents motifs de consultation ou d'hospitalisation de nos patients ayant des métastases hépatiques synchrones (42/55 = 76,36%), sont dominés par les signes cliniques du cancer primitif qui sont représentés dans le tableau V.

Tableau V: les symptômes du cancer primitif au cours des métastases hépatiques synchrones (n= 42)

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Hémorragie digestive basse	32	76,19%
Altération de l'état général	21	50,00%
Douleur abdominale	19	45,23%
Troubles du transit	14	33,33%
Syndrome rectal	13	30,95%
Arrêt des matières et des gaz	10	23,80%
Syndrome anémique	3	7,14%

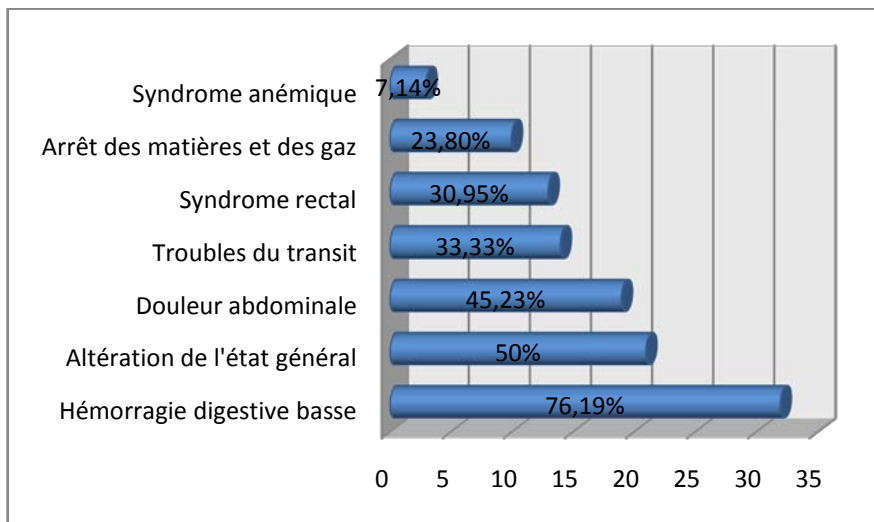


Figure 6: Les symptômes du cancer primitif avec des métastases hépatiques synchrones (n= 42)

Au cours du suivi post-thérapeutique de la tumeur primitive, le diagnostic des métastases hépatiques métachrones a été posé chez 11 patients soit dans 20% des cas (11/55). Les éléments d'orientation de ce diagnostic étaient l'élévation des marqueurs tumoraux et /ou l'apparition d'anomalies radiologiques dans 73% des cas (8/11), contre 27% des cas (3/11) dont le diagnostic était orienté par l'apparition des signes cliniques (*Figure 7*).

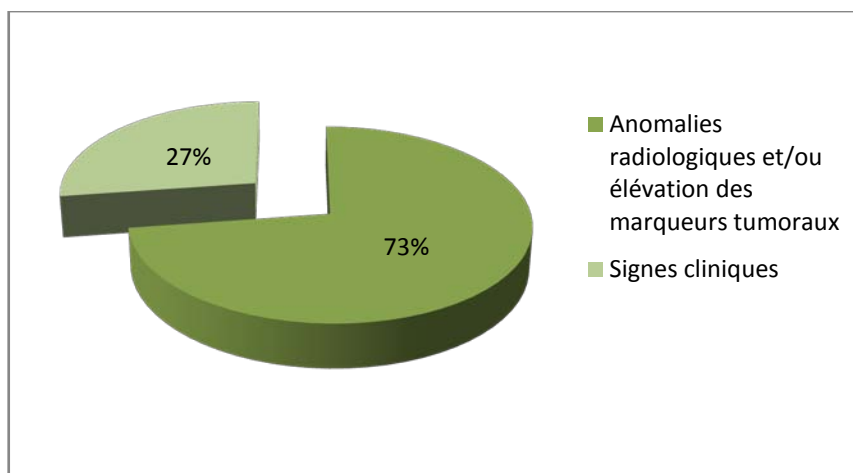


Figure 7: Circonstances de découverte des métastases métachrones (n=11).

Les différentes circonstances de découverte des métastases hépatiques métachrones sont résumées dans le tableau VI.

Tableau VI : Circonstances de découverte des métastases hépatiques métachrones (n=11).

	Effectif	Pourcentage(%)
Anomalies radiologiques et /ou élévation des marqueurs tumoraux	8	73
Douleurs de l'hypochondre droit	2	18
Ictère	1	9
Total	11	100

Concernant les métastases hépatiques inaugurales, les circonstances de découverte étaient l'apparition de douleurs de l'hypochondre droit (n=2), soit dans 3,64% des cas.

2.2. Signes physiques :

L'examen clinique initial complet combiné au toucher rectal était normal ou pauvre chez 30 cas soit 54,6%, ainsi il a permis d'objectiver une tumeur du bas rectum chez 9 patients soit dans 16,4% des cas (9/55), une hépatomégalie dans 6 cas soit dans 11% des cas (6/55), une sensibilité/contracture dans 5 cas soit dans 9% (5/55), un ictère cutanéomuqueux dans 3 cas soit dans 5% (3/55), une ascite chez un cas soit dans 2% (1/55), un ganglion de Troisier chez un cas soit dans 2% (1/55). (Figure 8)

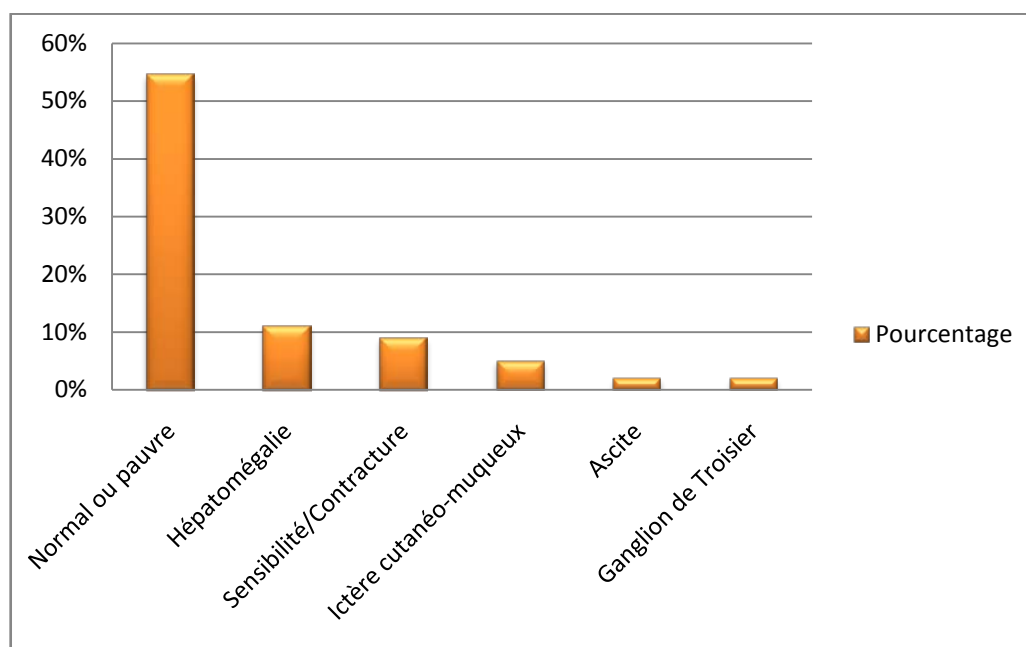


Figure 8: Répartition des malades selon l'examen clinique

- Le toucher rectal a été pratiqué systématiquement chez tous nos malades.
- L'évaluation de l'état général a été estimée et classée selon l'indice de Karnofsky (Annexe II).
- Dans notre série, 71% (39/55) de nos malades étaient en assez bon état général, contre 29% (16/55) dont l'état général était altéré au moment de l'atteinte métastatique.

3. Données para-cliniques :

3.1. Bilan morphologique :

a. Echographie hépatique :

Elle a été réalisée chez 52 patients soit dans 94,5% des cas (52/55).

Elle a montré des métastases hépatiques (MH) chez 38 patients soit dans 73% des cas (38/52), tandis qu'elle a été normale chez 14 patients soit 27% des cas. (*Figure 9*)

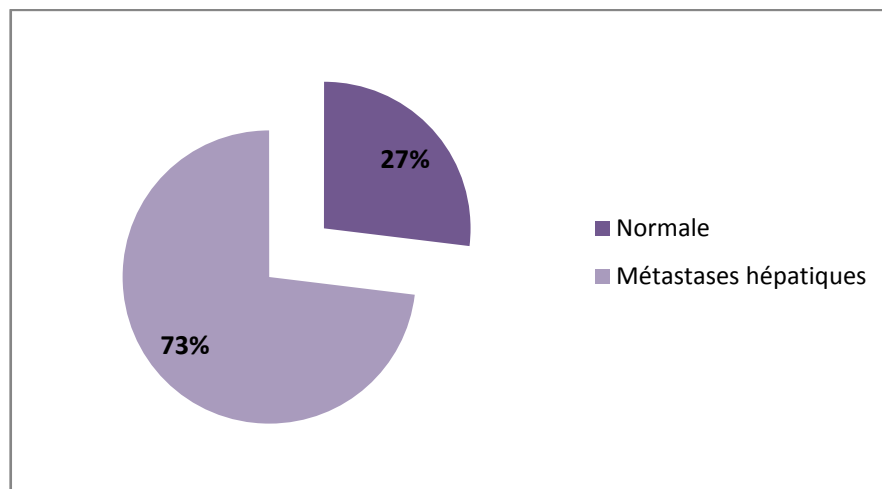


Figure 9: Résultats de l'échographie abdominale (n = 52)

Les métastases hépatiques étaient sous forme de : (*Figure 10*)

- Lésion hépatique unique dans 8 cas soit dans 21% des cas de métastases hépatiques (8/38). (*Figure 11*)
- Lésions hépatiques multiples dans 30 cas soit dans 79% des cas de MH (30/38).

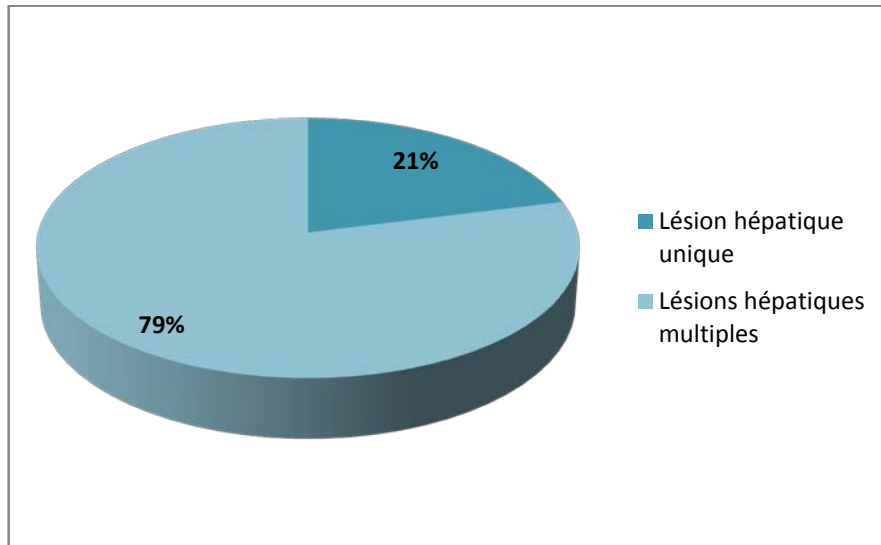


Figure 10: Répartition des métastases hépatiques selon le nombre à l'échographie

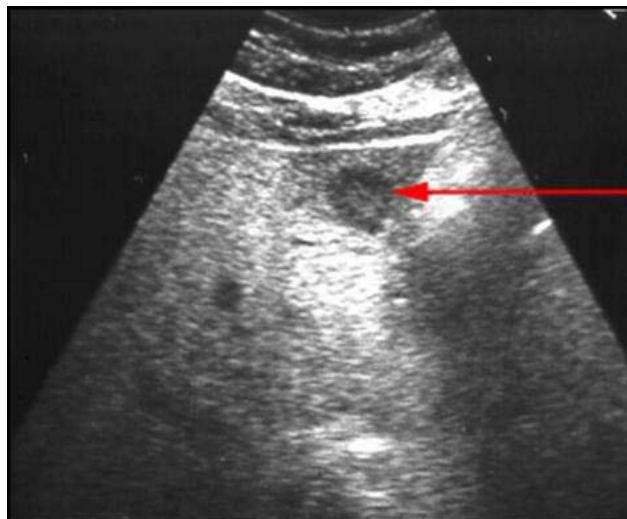


Figure 11 : Image échographique en cocarde d'une MH unique d'un cancer colique chez un patient de notre étude.

Tableau VII : Aspects échographiques des métastases hépatiques

	Effectif	Pourcentage
Lésions hypo-échogènes	16	42,11%
Lésions hyper-échogènes	12	31,58%
Lésions hétérogènes	8	21,05%
Lésions hyper-échogènes avec halo hypo-échogène	2	5,26%
Total	38	100%

b. TDM abdominale :

La TDM abdominale a été pratiquée chez tous les malades de notre série (n=55), elle a détecté des MH chez tous les patients en permettant de :

- Poser le diagnostic des MH chez 41 cas.
- Confirmer le diagnostic après une échographie hépatique normale chez 14 cas.

Ces MH étaient sous forme de lésions de taille variable, de densité tissulaire, souvent mal limitées ou de forme arrondie ou ovalaire avec rehaussement le plus souvent hétérogène parfois périphérique après injection de produit de contraste. (*Figure 12*)



Figure 12 : Coupe scannographique axiale de l'abdomen après injection de produit de contraste montrant des MH chez un patient de notre étude.

Ces lésions étaient uniques chez 8 patients (14,6%), multiples chez 47 patients (85,4%), et elles étaient doubles dans 11 cas, triples dans 13 cas, et dépassant 3 lésions dans 23 cas. (*Figure 13*)

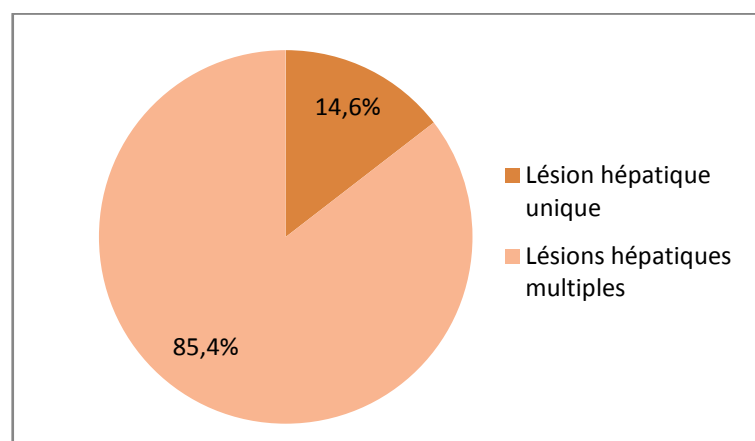


Figure 13 : Nombre de métastases hépatiques à la TDM abdominale

Les localisations les plus fréquentes des MH étaient respectivement des segments VII, VIII, VI, IV, V, III, I, II. (Tableau VIII).

Tableau VIII : Sièges des MH à la TDM

	Effectif	Pourcentage
Segment I	2	3,6%
Segment II	1	1,8%
Segment III	2	3,6%
Segment IV	8	14,6%
Segment V	5	9,1%
Segment VI	10	18,2%
Segment VII	15	27,3%
Segment VIII	12	21,8%
Total	55	100%

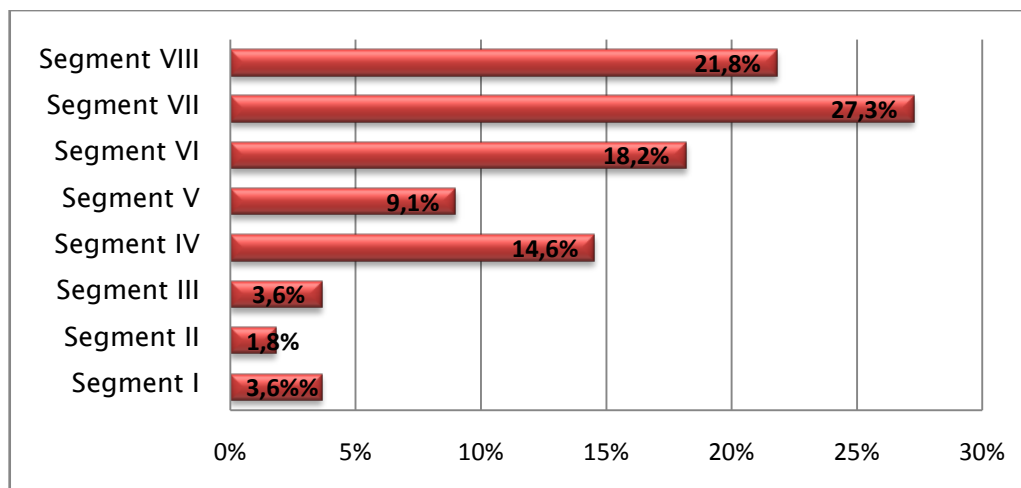


Figure 13 : Sièges des métastases hépatiques

c. IRM hépatique :

Une IRM hépatique a été pratiquée chez 16 malades soit dans 29,1% des cas (16/ 55), et elle a objectivé des MH chez tous ces patients.

Les indications de la réalisation de l'IRM hépatique étaient :

- La présence des MH infra-centimétriques qui étaient difficiles à caractériser sur la TDM.
- L'évaluation de l'extension des lésions au niveau hépatique.
- Le calcul de la volumétrie hépatique.

d. TEP – Scan (Tomographie par émission de positons) :

Cet examen a été réalisé dans 1 cas soit 1,8% des cas (1/55).

Il a objectivé des métastases hépatiques au niveau du lobe gauche du foie de grande taille fortement hypermétaboliques associées à des petites formations hypodenses et non hypermétaboliques du segment VI d'allure kystique chez un patient ayant une tumeur sigmoïdienne. (*Figure 14*).

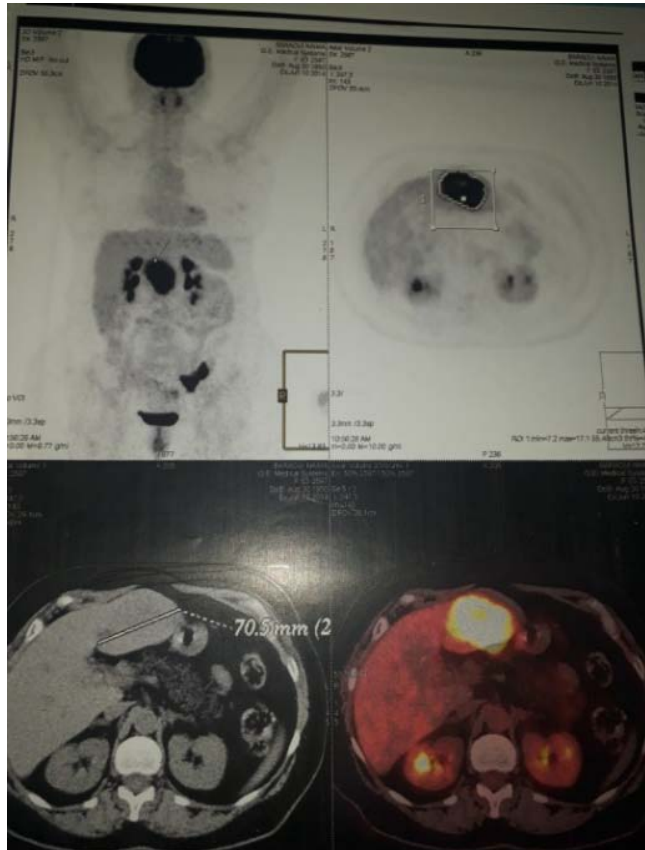


Figure 14 : Image sur TEP scan d'une MH au niveau du lobe gauche du foie d'un patient de notre étude.

e. Biopsie hépatique percutanée écho-guidée :

Cet examen invasif a été réalisé chez 2 patients qui ont présenté des MH inaugurales soit dans 3,6% des cas (2/55), elle a objectivé une localisation hépatique secondaire d'un adénocarcinome bien différencié compatible à des MH avec une limite d'exérèse nette dans un cas, et un parenchyme hépatique siège d'un petit foyer de carcinome dans l'autre cas.

3.2. Bilan biologique :

a. NFS :

Une NFS a été réalisé chez tous les malades (n=55).

Elle était normale chez 41 malades soit dans 74,5% des cas.

Une anémie a été observée chez 14 cas soit dans 25,5% des cas, dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 11 g/dl. Parmi ces patients, 5 ont nécessité une transfusion sanguine pré-opératoire en raison d'un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl.

b. TP (Taux de prothrombine) :

Il était supérieur à 70% chez 53 patients (96,4%), inférieur à 70% chez 2 patients (3,6%).

c. Bilan hépatique :

Une augmentation du taux des PAL, de GGT et une hypertransaminasémie étaient les perturbations les plus observées au bilan hépatique en cas de MH.

Une hypertransaminasémie a été notée chez 21 patients soit dans 38,2% des cas (21/55), une élévation du taux de PAL chez 15 patients soit dans 27,3% des cas (15/55) et une élévation du taux de GGT dans 10 cas soit dans 18,2% des cas (10/55).

d. Marqueurs tumoraux :

d.1. Taux d'ACE :

Ce paramètre a été étudié chez tous les malades.

Le taux d'ACE dosé était élevé chez 43 malades soit dans 78,2 % des cas (43/55), alors qu'il était normal chez 12 malades soit dans 21,8 % des cas (12/55).

d.2. Taux de CA19-9 :

Le taux de CA19-9 au moment du diagnostic des métastases était élevé chez 25 patients soit dans 45,5 % des cas (25/55), alors qu'il était normal chez 30 patients soit dans 54,5 % des cas (30/55).

AU TOTAL: La figure 15 résume les différents examens paracliniques qui ont été réalisés chez nos malades :

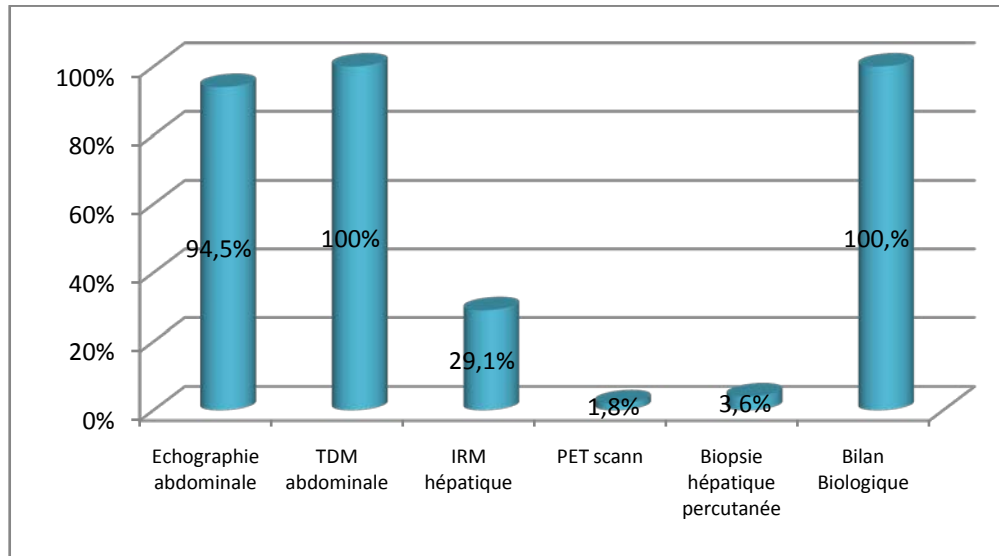


Figure 15 : Les bilans réalisés chez les malades de notre étude (n=55)

III. Aspects anatomo-pathologiques des métastases hépatiques

1. Caractères anatomo-pathologiques de la tumeur primitive :

1.1. Siège de la tumeur primitive :

Dans notre étude, la localisation la plus fréquente de la tumeur primitive était colique dans 29 cas soit dans 52,7% des cas, puis rectale dans 20 cas soit dans 36,4% des cas, et recto-sigmoïdienne dans 6 cas soit dans 10,9% des cas. (Figure 16)

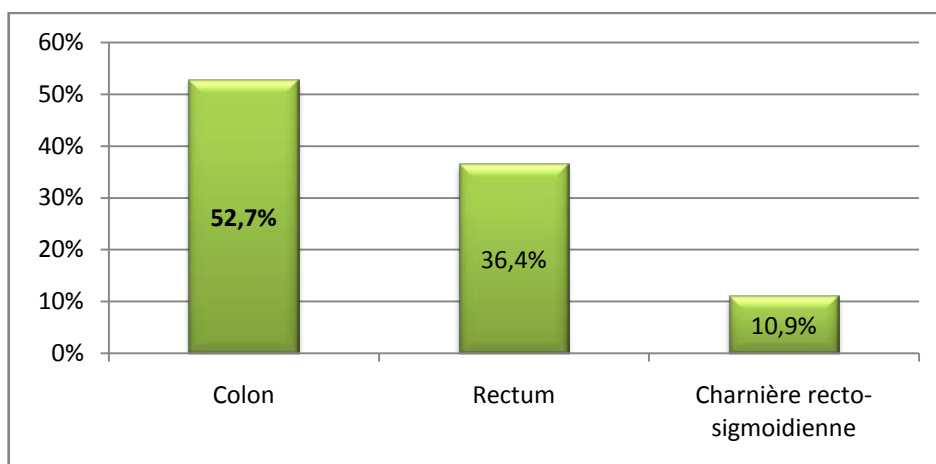


Figure 16: Répartition selon la topographie de la tumeur primitive

Pour la localisation colique, la tumeur primitive était au niveau du sigmoïde chez 12 patients soit dans 41,4% des cas (12/29) , au niveau du colon droit chez 8 patients soit dans 27,6% des cas (8/29), au niveau du colon gauche chez 5 patients soit dans 17,2% des cas (5/29), et au niveau du colon transverse chez 4 patients soit dans 13,8% des cas (4/29). *(Figure 17)*

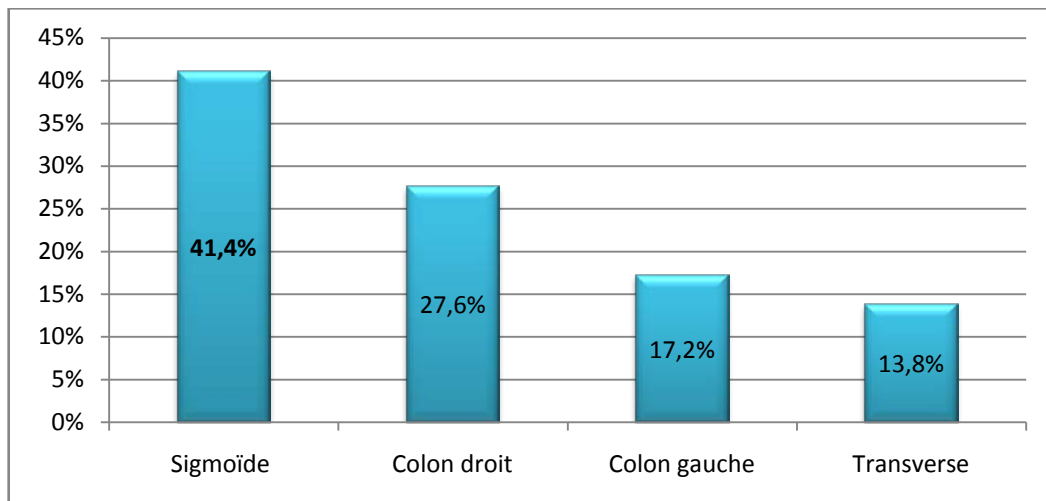


Figure 17 : Répartition des tumeurs coliques

Pour la localisation rectale, la tumeur primitive siégeait au niveau du bas rectum chez 9 patients soit dans 45% des cas (9/20), au niveau du moyen rectum chez 6 patients soit dans 30% (6/20), et au niveau du haut rectum chez 5 patients soit dans 25% (5/20). *(Figure 18)*

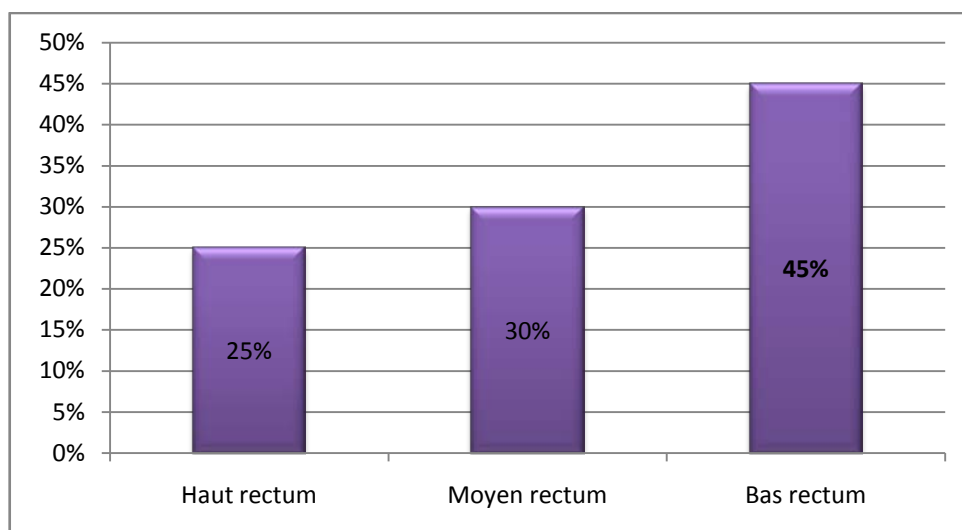


Figure 18 : Répartition des tumeurs rectales

1.2. Types histologiques :

Dans notre série de cas, l'étude histologique de la biopsie endoscopique de la tumeur primitive a permis de confirmer le type anatomo-pathologique en pré-opératoire chez 46 patients et en post-opératoire chez 9 patients. Parmi ces derniers, 7 ont été opérés en urgence pour un syndrome occlusif et 2 cas pour une péritonite par perforation colique.

Le type histologique prédominant était l'adénocarcinome qui a été retrouvé chez 53 malades soit dans 96,4% des cas. Par ailleurs, on a retrouvé 2 cas de lymphome malin type B soit dans 3,6% des cas. (*Figure 19*)

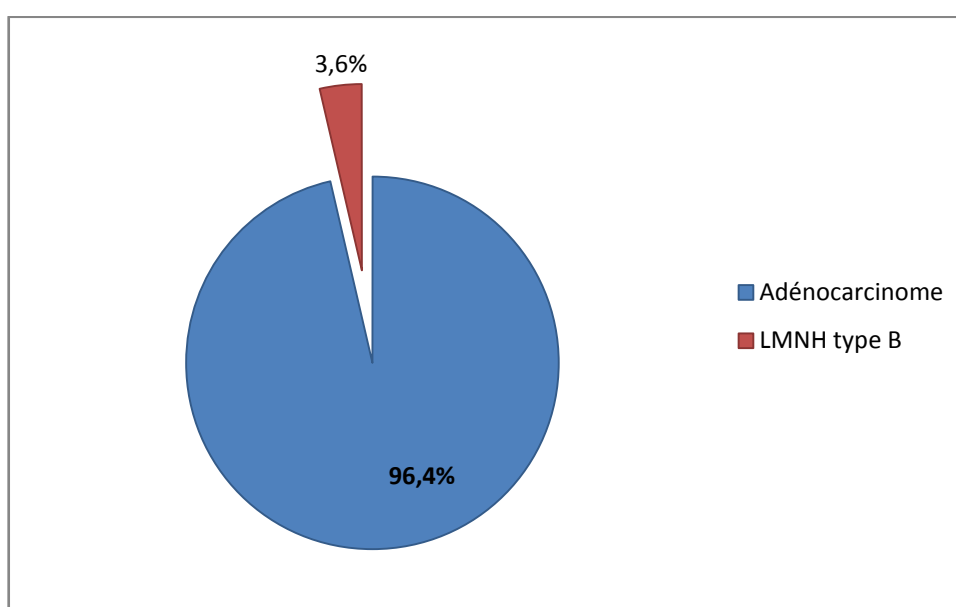


Figure 19 : Répartition selon le type histologique

L'analyse de la différenciation des adénocarcinomes colorectaux a objectivé : (*Tableau IX*)

Tableau IX: Degré de différenciation des adénocarcinomes (n=53).

Type histologique	Effective	Pourcentage
<u>ADK lieberkuhnien :</u>	51	96,2%
-Bien différencié	18	34%
-Moyennement différencié	31	58,4%
-Indifférencié	2	3,8%
<u>ADK mucineux</u>	2	3,8%
Total	53	100%

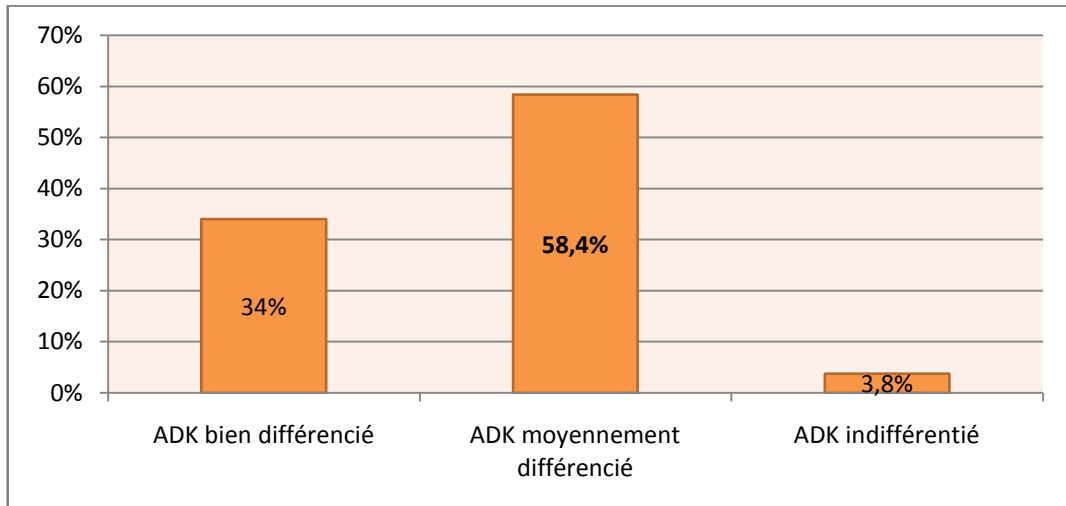


Figure 20: Degré de différenciation des ADK lieberkuhnien

2. Caractères anatomo-pathologiques des métastases hépatiques :

2.1. Siège des métastases hépatiques :

Dans notre étude la localisation la plus fréquente des métastases hépatiques était bilobaire observé chez 32 malades soit dans 58,2% des cas, suivie par la localisation au niveau du foie droit chez 17 malades soit dans 30,9% des cas, puis au niveau du foie gauche chez 6 malades soit dans 10,9% des cas. (*Figure 21*)

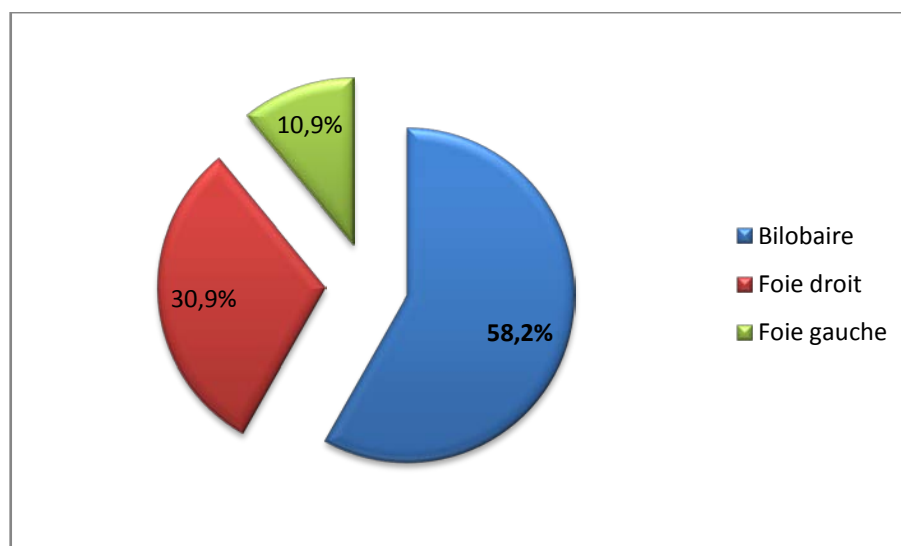


Figure 21: Répartition selon le siège des métastases hépatiques

2.2. Nombre de métastases hépatiques :

Les métastases hépatiques étaient sous forme d'une lésion unique chez 8 cas soit dans 14,6% des cas, entre 2 et 3 lésions chez 24 cas soit dans 43,6% des cas, et plus de 3 lésions observées chez 23 patients soit dans 41,8% des cas. (Figure22)

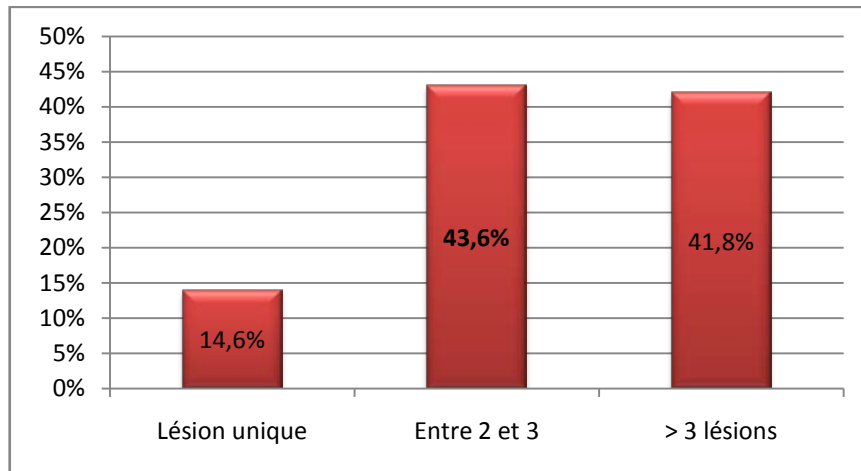


Figure 22 : Répartition selon le nombre des métastases hépatiques

2.3. Taille des métastases hépatiques :

Les métastases hépatiques étaient de taille <2cm chez 19 cas soit dans 34,5% des cas, entre 2 et 5cm chez 22 cas soit dans 40% des cas, plus que 5cm chez 14 cas soit dans 25,5% des cas.

La taille moyenne des métastases hépatiques chez les patients de notre série était de 32mm avec des extrêmes de 08mm et 81mm. (Figure 23)

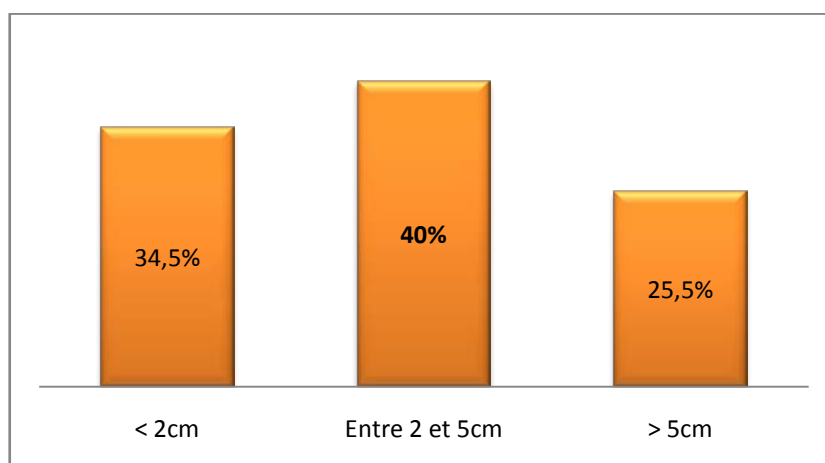


Figure 23 : Répartition selon la taille des métastases hépatiques

IV. Bilan d'extension et pré-thérapeutique :

1. Bilan d'extension extra-hépatique :

1.1. Radiographie du thorax

Réalisée systématiquement chez tous les malades de notre étude.

Elle s'est révélée normale chez 49 patients soit dans 89,1% des cas, alors qu'elle a objectivé des métastases pleuro-pulmonaires chez 6 patients soit dans 10,9% des cas, dont 3 cas étaient sous forme d'opacité ronde intra-parenchymateuse soit dans 5,5% des cas et 1 cas d'image en lâcher de ballon soit dans 1,8% des cas. (*Figure 24*)

L'atteinte pleurale a été observée sous forme de pleurésie bilatérale prédominante à droite dans 1 cas soit dans 1,8% des cas, et sous forme de pleurésie unilatérale gauche dans un autre cas soit dans 1,8% des cas.



Figure 24 : Radiographie du thorax montrant une image en lâcher de ballon chez un patient de notre étude.

Tableau X : Résultats de la radiographie du thorax (n=55).

Aspect radiologique	Effectif	Pourcentage
Normale	49	89,1%
Métastase pleuro-pulmonaire	6	10,9%
-Opacité intra-parenchymateuse.	3	5,5%
-Images en lâcher de ballon.	1	1,8%
-Pleurésie.	2	3,6%

1.2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)

La TDM TAP a été réalisée chez tous les malades dans le cadre du bilan d'extension locorégionale et à distance.

Les métastases hépatiques étaient isolées dans 40 cas soit dans 72,8% des cas, associées à d'autres sites métastatiques extra-hépatiques dans 15 cas soit dans 27,2% des cas.

(Figure 25)

Parmi ces métastases extra-hépatiques on note : (Tableau XI)

Tableau XI : Répartition selon l'atteinte métastatique extra-hépatique

Site métastatique	Effectif	Pourcentage
Atteinte isolée :	40	72,8%
Atteinte associée :	15	27,2%
-Foie + péritoine	4	7,3%
-Foie + poumon	5	9,1%
-Foie + ganglions	1	1,8%
-Foie + surrénale	1	1,8%
-Foie + poumon + péritoine	2	3,6%
-Foie + poumon + surrénale	1	1,8%
-Foie + poumon + os + péritoine	1	1,8%
Total :	55	100%

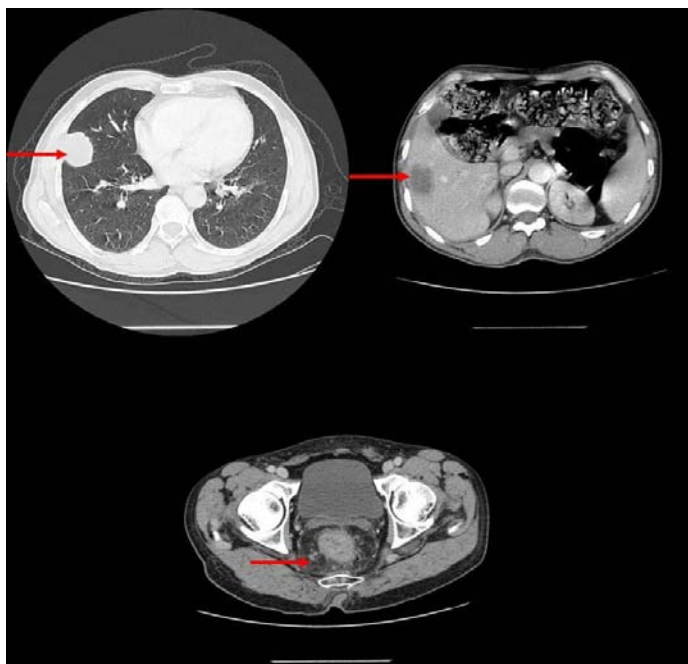


Figure 25 : Images tomodensitométriques des MH et pulmonaires avec ADP du mésorectum chez un patient de notre étude ayant un cancer du bas rectum

L'atteinte d'un seul site métastatique extra-hépatique associée au MH a été retrouvée chez 11 patients soit dans 73,3% des cas (11/15), alors que l'atteinte de plusieurs sites métastatiques a été objectivée dans 26,7% des cas (4/15). (Tableau XII)

Tableau XII : Répartition selon le nombre de site métastatique associé au MH (n=15).

Site métastatique extra-hépatique	Effectif	Pourcentage
1 site	11	73,3%
2 sites	3	20%
3 sites	1	6,7%
Total	15	100%

1.3. Scintigraphie osseuse :

Elle a été réalisée chez un patient de notre série soit dans 1,8% des cas (1/55), et elle a objectivé des métastases osseuses en montrant une hyperfixation osseuse.

1.4. Bilan biologique :

Tous les malades de notre étude ont bénéficié d'un bilan biologique dans le cadre du bilan d'opérabilité fait de numération formule sanguine (NFS) avec un taux de plaquettes, un

bilan d'hémostase (TP, TCA), un ionogramme sanguin (urée, créatininémie, glycémie, natrémie, kaliémie et calcémie), ainsi qu'un bilan hépatique contenant le taux des transaminases (ASAT, ALAT), phosphatase alcaline (PAL), gamma glutamine transférase (GGT) et le taux d'albumine.

Le bilan biologique comportait aussi un dosage sérique des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9.

2. Opérabilité

Tous nos patients (55/55) n'avaient pas de contre-indications anesthésique ou opératoire et aucun d'eux ne présentait une insuffisance hépato-cellulaire. Ainsi, le taux d'opérabilité était de 100%.

3. Résécabilité :

Au terme du bilan d'extension, 14 malades ont bénéficié d'une résection de MH soit un taux de résécabilité de 25,4% (14/55).

2.1. Métastases hépatiques synchrones (n = 42)

La résécabilité des MH synchrones était de 18,2% (10/55) :

- D'emblée dans 14,6% des cas (n=8/55).
- Après une chimiothérapie néoadjuvante dans 3,6% des cas (n=2/55)
- Les raisons de non résécabilité des métastases hépatiques synchrones étaient :
 - Lésions hépatiques multiples chez 22 patients.
 - Foie truffé de métastases avec carcinose péritonéale dans 1 cas.
 - Métastases hépatiques associées à des métastases pulmonaires chez 2 patients.
 - Métastases hépatiques associées à des métastases surrenaliennes chez 1 patient.
 - Tumeur primitive colorectale à un stade avancé avec MH et pulmonaire dans 1 cas.
 - Tumeur primitive colique envahissant le duodénum avec MH et pulmonaire dans 1 cas.

- Tumeur primitive rectale fixée au pelvis avec MH dans 2 cas.
- Age avancé et tares associés dans 1 cas.
- Refus de traitement dans 1 cas.

2.2. Métastases hépatiques métachrones (n = 11)

La résécabilité des métastases hépatiques métachrones était de 5,45% (n=3/55).

- Les raisons de non résécabilité des métastases hépatiques métachrones étaient :
 - Foie truffé de métastases chez 4 patients.
 - Métastases hépatiques + Métastases surrénaliennes dans 1 cas.
 - Métastases hépatiques + Métastases pulmonaires dans 2 cas.
 - Abstention chirurgicale suite à la découverte per opératoire d'une carcinose péritonéale chez 2 patients.

2.3. Métastases hépatiques inauguales (n = 2)

La résécabilité des métastases hépatiques inauguales était de 1,8% (n=1/55).

- La raison de non résécabilité des métastases hépatiques inauguales était :
 - Foie truffé de métastases associé à un poumon emphysémateux dans 1 cas.

V. Traitement des métastases hépatiques :

1. Chirurgie :

1.1. Chirurgie de la tumeur primitive :

Le traitement chirurgical de la tumeur primitive était curatif ou palliatif en fonction de son siège ainsi son extirpabilité.

Parmi les 55 patients pris en charge, 46 ont eu une laparotomie soit un taux d'opérabilité de 83,6% (46/55).

Parmi les 46 patients opérés, 33 ont eu une résection de la tumeur primitive soit un taux de résécabilité de 71,7% (33/46). (Tableau XIII)

Tableau XIII : Répartition des cas selon leur opérabilité et la résécabilité de la tumeur primitive (n=55).

	Effectif	Pourcentage
Malades opérables	46	83,6%
– Tumeur réséquée	33	71,7% (33/46)
– Tumeur non réséquée	13	28,3% (13/46)
Malades non opérables	9	16,4%
Total	55	100%

a. Tumeurs rectales :

Parmi les 20 patients pris en charge pour un cancer rectal, une intervention chirurgicale a été réalisée chez 16 patients soit un taux d’opérabilité de 80%, et une résection chirurgicale a été faite dans 11 cas soit un taux de résécabilité de 68,7%. (Tableau XIV)

La résection antérieure du rectum (RAR) avec anastomose colorectale a été réalisée dans 7 cas. La proctectomie par retournement suivie d’anastomose colo-anale a été pratiquée dans 2 cas. Deux patients ont bénéficié d’une amputation abdomino-périnéale (AAP) avec confection d’une colostomie iliaque gauche définitive. (Tableau XIV)

Tableau XIV : Les différents types de résection chirurgicale des cancers rectaux.

Technique	Effectif	Pourcentage
RAR + Anastomose colorectale	7	63,6%
Proctectomie +Anastomose colo-anale	2	18,2%
AAP	2	18,2%
Total	11	100%

b. Tumeurs coliques et recto-sigmoïdiennes :

Parmi les 35 patients pris en charge, 30 ont eu une laparotomie soit un taux d’opérabilité de 85,7%.

Parmi ces 30 patients opérés, 22 ont bénéficié d’une résection chirurgicale soit un taux de résécabilité de 73,3%.

Plusieurs types de résection ont été réalisés (en fonction de la localisation de la tumeur, sa taille et son évolutivité) : (Tableau XV)

Tableau XV : Les différents types de résection chirurgicale des cancers coliques.

Technique	Effectif	Pourcentage
Hémi-colectomie droite	9	40,9%
Colectomie transverse	1	4,55%
Hémi-colectomie gauche	7	31,8%
Sigmoïdectomie	4	18,2%
Sigmoïdectomie étendue au rectum	1	4,55%
Total	22	100%

1.2. Chirurgie des métastases hépatiques :

a. Voies d'abord

Dans notre série de cas, la voie d'abord la plus utilisée pour la résection des métastases hépatiques était :

- Une incision médiane chez 9 patients soit dans 64,3% des cas (9/14)
- Une incision sous-costale droite chez 5 patients soit dans 35,7% des cas (5/14)
- Aucun abord coelioscopique n'a été pratiqué.

b. Résection chirurgicale

La résection hépatique a consisté en :

- Une métastasectomie chez 7 malades soit dans 50% des cas. (*Figure 26,27,28*)
- Une hépatectomie réglée chez 2 malades soit dans 14,3% des cas.
- Une segmentectomie chez 4 malades soit dans 28,6% des cas.
- Une lobectomie chez 1 patient soit dans 7,1% des cas.



Figure 26 : Pièce d'AAP + deux pièces de métastasectomie d'un patient de notre étude

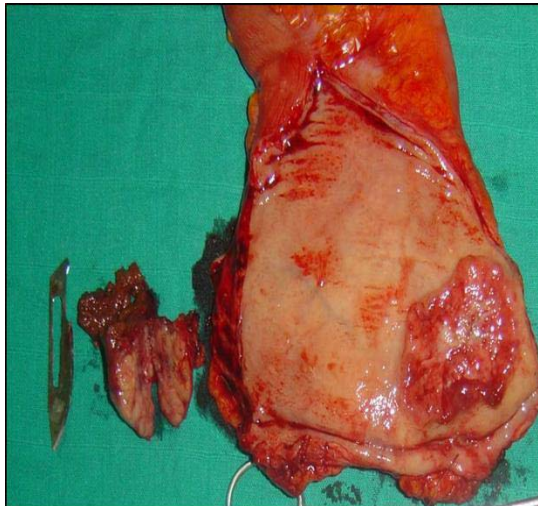


Figure 27 : Pièce ouverte de RAR + une pièce de métastasectomie d'un patient de notre étude

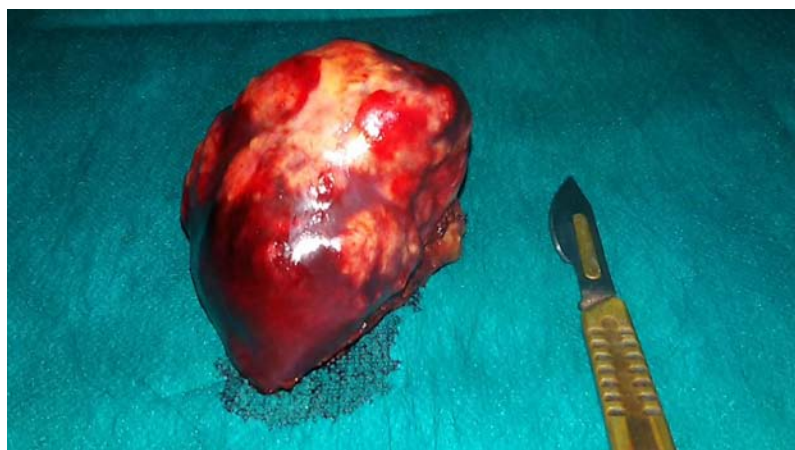


Figure 28 : Pièce de segmentectomie I réalisée chez un patient de notre étude

2. Chimiothérapie

La chimiothérapie a été prescrite chez 54 patients, il s'agissait soit d'une :

- Chimiothérapie adjuvante indiquée chez 8 patients.
- Chimiothérapie néo-adjuvante indiquée chez 6 patients.
- Chimiothérapie palliative indiquée chez 40 patients devant la multiplicité et/ou la non résecabilité des métastases hépatiques.
- Radio chimiothérapie concomitante (RCC) pratiquée chez 8 malades lors d'une résection hépatique combinée à la tumeur primitive.

La chimiothérapie était réalisée si les PNN > 1500/mm³, les plaquettes > 100000/mm³ et en absence d'effets secondaires non hématologiques.

2.1. Protocoles :

Dans notre étude, la chimiothérapie a été réalisée selon :

Le protocole FUFOL, administré chez 24 patients selon 2 schémas :

- Schéma de Mayo-Clinic ou FUFOL faible utilisé dans 14 cas.
- Schéma de Gramont ou LV5FU2 utilisé dans 10 cas.
 - Le protocole FOLFOX4 a été administré chez 5 malades, alors que 11 malades ont bénéficié du protocole FOLFOX 4 - AVASTIN.
 - Le protocole XELOX a été administré chez 6 malades, alors que 6 malades ont bénéficié du protocole XELOX - AVASTIN.
 - Le protocole FOLFIRI-AVASTIN a été prescrit chez 2 malades.
 - Le traitement antiangiogénique par le bevacizumab (AVASTIN®) a été administré chez 19 patients.

2.2. Complications :

Au cours du traitement par chimiothérapie, 18 patients ont présenté des complications.

Ces complications étaient en fonction de chaque protocole :

- **FUFOL Mayo Clinic** : une diarrhée dans 2 cas, des nausées–vomissements dans 2 cas et une neutropénie dans 2 cas.
- **LV5FU2** : une diarrhée dans 2 cas, des nausées–vomissements dans 1 cas et une neutropénie dans 2 cas.
- **FOLFOX4** : une diarrhée dans 2 cas et une neutropénie dans 1 cas.
- **FOLFOX–AVASTIN** : une neutropénie dans un cas et une neuropathie périphérique dans 1 cas.
- **FOLFIRI–AVASTIN** : une hypertension artérielle associée à une neuropathie périphérique dans un cas et une neutropénie avec altération de la fonction rénale dans un cas.
 - L'aggravation de la neuropathie périphérique a conduit au changement du protocole chez un malade.
 - Un autre patient a présenté une atteinte rénale avec œdème généralisé et altération de l'état général conduisant à l'arrêt définitif de la chimiothérapie.
 - Les autres effets adverses ont conduit généralement à espacer les doses (neutropénie) et/ou prise d'un traitement symptomatique (ralentissement du transit en cas de diarrhée) ou (antiémétiques en cas de vomissements).

3. Radiofréquence / Embolisation portale :

Aucun patient dans notre étude n'a bénéficié d'une embolisation portale ou de radiofréquence

VI. RESULTATS

1. Résultats à court terme:

1.1. Mortalité opératoire :

Parmi les 14 malades ayant bénéficié d'une résection des MH, 1 patient est décédé par choc septique en post opératoire immédiat soit une mortalité opératoire de 7% (n=1/14).

1.2. Morbidité :

En post opératoire immédiat, 4 patients ont présenté des complications d'ordre infectieuses et biliaires soit dans 28,5% des cas opérés (4/14), on note :

- ✓ Une suppuration de l'orifice du drain chez 2 malades ayant nécessité une antibiothérapie avec des soins locaux soit dans 14,3% des cas.
- ✓ Une cystite à Escherichia coli traitée par antibiothérapie chez 1 malade soit dans 7,1% des cas.
- ✓ Une fistule biliaire chez 1 malade soit dans 7,1% des cas.

2. Résultats à moyen et long terme :

Parmi les 14 malades opérés, 5 patients ont présenté une récurrence des MH soit dans 35,7% des cas, dont 3 cas ont bénéficié d'une seconde résection, tandis que 2 cas ont été décédés.

La récurrence des métastases hépatiques étaient après une durée moyenne de 9 mois avec des extrêmes de 5-24 mois.

VII. Surveillance post-thérapeutique

1. Surveillance immédiate

La surveillance à court terme s'est effectuée dans les 24h post opératoire chez tous nos patients opérés, elle comporte un examen général par une évaluation des constantes (FC, FR, T°, TA), une glycémie capillaire, l'état du drainage et de la cicatrice, et un examen cardiaque, pleuro-pulmonaire et abdominal, elle comporte aussi un bilan biologique fait d'une numération formule sanguine avec taux de plaquette, un bilan d'hémostase, un ionogramme sanguin, ainsi qu'un bilan hépatique contenant le taux des transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines (PAL), gamma glutamine transférase (GGT) et le taux d'albumine.

2. Surveillance à long terme :

La surveillance à long terme s'est effectuée chez 13 malades opérés, elle comporte un bilan clinique tous les 3 mois, ainsi qu'un bilan paraclinique tous les 6 mois fait d'une échographie abdominale, TDM TAP, et un bilan biologique par le dosage des marqueurs tumoraux (l'antigène carcino-embryonnaire : ACE).

VIII. Survie

Dans notre étude, 42 patients sont décédés, 13 patients ont été perdus de vue.

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

La patiente qui a refusé le traitement est décédée après 5 mois.

La survie globale des patients de notre étude était de 12 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 4 à 36 mois.



DISCUSSION



I. Rappels :

1. Rappel anatomique et fonctionnel du foie :

1.1. Morphologie du foie :

a. Situation :

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale dans l'étage sus-mésocolique, sous la coupole diaphragmatique droite et masquant l'estomac [8]. (*Figure 29*)

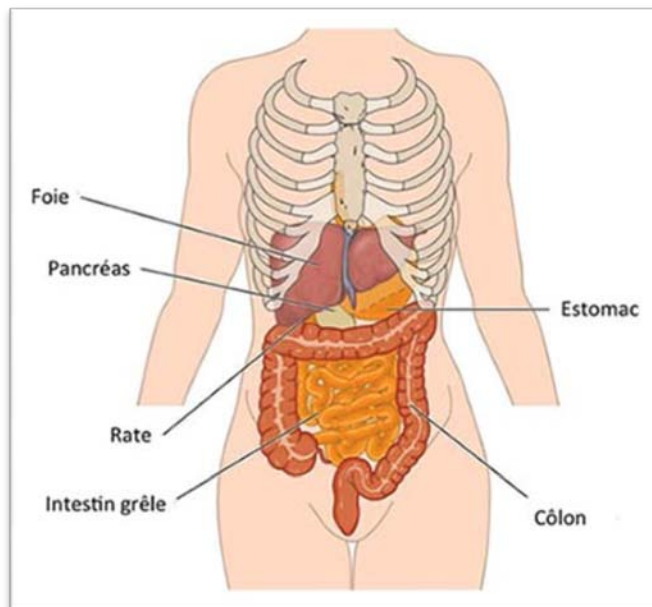


Figure 29: Position du foie dans le corps [9].

b. Forme et consistance :

C'est un organe de couleur rouge brun, sa surface est recouverte en grande partie de péritoine et d'une capsule fibreuse (*la capsule de Glisson*), sa consistance est assez ferme et discrètement élastique, 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 [8]. Ovoïde asymétrique, très développé à droite, il est à grand axe transversal, mesurant environ 28 cm de large, 8 cm de haut et 16 cm d'avant en arrière [10].

c. Configuration extérieure :

Le foie présente 3 faces : supérieure, inférieure et postérieure. Ces 3 faces sont séparées par 3 bords : antérieur, postéro-supérieur et postéro-inférieur, (dont seul le bord antérieur est individualisable [8,11]).

c.1. Les faces du foie:

– La face supérieure : Convexe, lisse, elle se moule en haut sur la cavité du diaphragme. Cette face est divisée à l'union des 2/3 droits et du 1/3 gauche en deux lobes, l'un droit volumineux, l'autre gauche, par un repli du péritoine constituant le ligament falciforme, également appelé ligament suspenseur du foie [11]. *(Figure 30)*

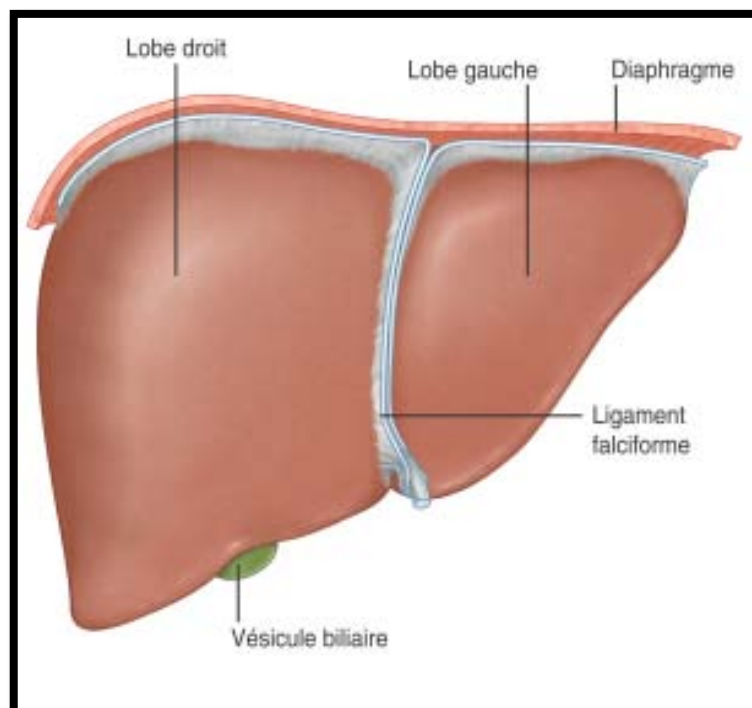


Figure 30 : Face diaphragmatique du foie [12]

- La face inférieure (Figure 31) : Irrégulièrement plane, oblique en bas et en avant, elle présente 2 sillons antéropostérieurs, réunis par un sillon transversal qui est le hile hépatique : (Dessinent grossièrement la lettre H)
- le sillon antéro–postérieur droit : constitue le lit de la vésicule biliaire ou fossette cystique.
 - le sillon antéro–postérieur gauche ou sillon ombilical ou encore sillon longitudinal principal, qui présente 2 segments :
 - Un segment antérieur : contient le cordon fibreux, appelé ligament rond, qui résulte de l'atrophie de la veine ombilicale.
 - Un segment postérieur : se prolonge vers la face postérieure par le sillon d'Arantius.
 - le sillon transverse (hile du foie) : étendu entre les 2 sillons antéro–postérieurs, il reçoit le pédicule hépatique.

Ces trois sillons découpent la face inférieure du foie en quatre lobes :

- ✓ le lobe gauche, à gauche du sillon ombilical.
- ✓ le lobe droit, à droite du sillon falciforme (sillon longitudinal droit).
- ✓ le lobe carré, en avant du sillon transverse.
- ✓ le lobe Spiegel ou lobe caudé, en arrière du sillon transverse

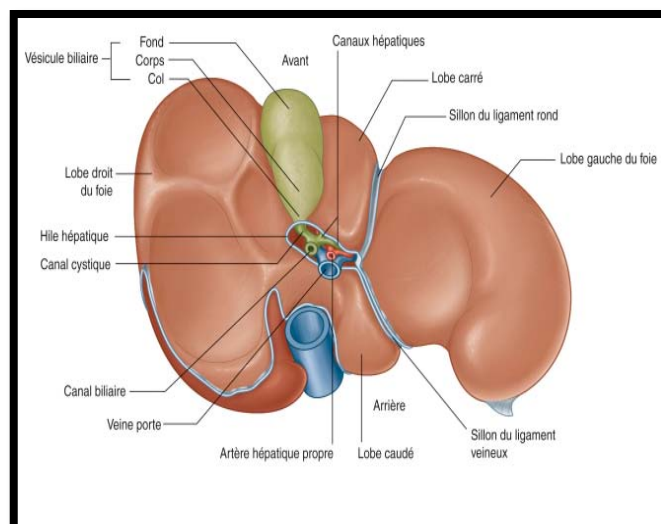


Figure 31: Face viscérale du foie [12]

– La face postérieure : Étroite, située dans un plan vertical, elle est concave et se moule sur la veine cave inférieure et sur la convexité de la colonne vertébrale. Elle est limitée en haut par le bord postéro-supérieur et en bas par le bord postéro-inférieur et présente deux dépressions, l’empreinte surrénale, à droite, et la gouttière œsophagienne à gauche [11]. Cette face est parcourue par deux sillons verticaux:

- le sillon vertical droit ou sillon de la veine cave inférieure (VCI), dont les parois ménagent des orifices qui livrent passage aux veines sus-hépatiques.
- le sillon vertical gauche ou sillon du canal d'Arantius, prolongeant le sillon antéropostérieur gauche de la face inférieure.

c.2. Les bords du foie [8,11]

➤ Le bord antérieur :

Il sépare la face supérieure de la face inférieure. Il est fin et tranchant, et présente 2 échancrures l’une au niveau du lit vésiculaire, l’autre à l’extrémité antérieure du sillon ombilical où s’insère le ligament rond.

➤ Le bord postéro-inférieur :

Épais et mousse. À droite de la veine cave inférieure, il est marqué par l’empreinte de la surrénale. À gauche d’elle, il est constitué par le bourrelet bi-tuberculeux.

d. Les moyens de fixation du foie :

Le foie est un organe solidement fixé par l'intermédiaire des ligaments péritonéaux, du ligament phréo-hépatique et des pédicules vasculaires [8].

d.1. Ligaments péritonéaux:

Ces ligaments réunissent le foie en haut et en arrière au diaphragme, à gauche à l'estomac, en avant à l'ombilic. Ils sont représentés par le ligament falciforme, le ligament coronaire et le petit épiploon [8,11].

- Le ligament falciforme ou ligament suspenseur du foie tendu sagittalement entre la face supérieure du foie et le diaphragme, il est constitué par deux feuillets qui sont formés par la réflexion du péritoine viscéral hépatique sur le péritoine diaphragmatique. Il contient sous le foie le ligament rond [13].
- Le ligament coronaire unissant la face postérieure du foie au diaphragme, il comprend deux feuillets : antéro-supérieur et inférieur. Ces deux feuillets se réunissent et s'accolent latéralement pour former deux prolongements, ce sont les deux ligaments triangulaires droit et gauche [8,11].
- Le petit épiploon : C'est une lame péritonéale à deux feuillets, qui unit les faces postérieure et inférieure du foie à l'œsophage abdominal, à l'estomac et à la première portion du duodénum. On distingue 3 parties dans le petit épiploon: supérieure (la pars condensata), moyenne (la pars flaccida) et inférieure (la pars vasculosa). Cette dernière contient les éléments du pédicule hépatique [13].
- Les récessus (étymologiquement « petites cavités ») sont des prolongements de la grande cavité péritonéale déterminés par les lignes de réflexion du péritoine pariétal sur le péritoine viscéral au niveau de l'insertion des différents ligaments du foie.

(Figure 32)

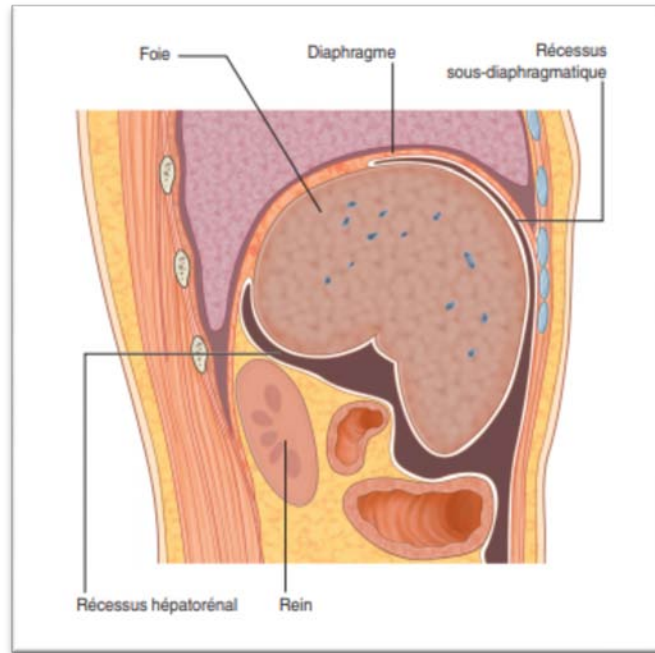


Figure 32: Faces du foie et récessus associés au foie [12]

d.2. Ligament phréno-hépatique:

C'est une zone d'adhérence de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme à laquelle l'organe est uni par un feutrage celluleux dans l'aire du ligament coronaire. Ce ligament représente un important moyen de fixité.

d.3. Les pédicules vasculaires:

- La veine cave inférieure, à laquelle le foie adhère par l'intermédiaire des courtes veines sus hépatiques, représente le moyen de fixité principal.
- Le pédicule hépatique porte, qui aborde le foie à la partie moyenne de la face inférieure, ne constitue qu'un moyen de fixité accessoire [8].

1.2. Les rapports du foie [14] :

a. Face supérieure :

Elle a des rapports diaphragmatiques et pleuro-pulmonaires.

a.1. Les rapports diaphragmatiques :

La face supérieure répond au diaphragme par deux feuillets péritonéaux: le péritoine viscéral hépatique et le péritoine pariétal diaphragmatique, qui sont réunis par le ligament suspenseur. Ce dernier sépare l'espace inter-hépto-diaphragmatique en deux loges :

- la loge inter-hépto-diaphragmatique droite : se continue en bas et à droite avec la gouttière pariéto-colique droite.
- la loge inter-hépto-diaphragmatique gauche : se prolonge en avant vers l'estomac et à gauche vers la rate.

a.2. Les rapports pleuro-pulmonaires :

Le foie répond à la face inférieure de la plèvre et la face inférieure du poumon droit par l'intermédiaire du diaphragme. Plus en dedans, cette face répond au péricarde, à la face inférieure du cœur et à la face inférieure du poumon gauche.

b. Face inférieure:

Entièrement péritonisée, dirigée obliquement en bas et en avant, elle répond au pédicule hépatique, à la vésicule biliaire et au canal cystique. Cette face forme une sorte de couvercle descendant sur les viscères de l'étage sus-mésocolique de l'abdomen. Elle répond ainsi de droite à gauche à:

- l'angle colique droit
- la partie droite du côlon transverse.
- l'extrémité droite du ligament gastro-colique et du méso-côlon transverse.
- la tête du pancréas, le premier et le deuxième duodénum, le pylore, à l'antrum pylorique et au petit épiploon.

c. Face postérieure :

Elle répond à la partie postérieure verticale du diaphragme, à la VCI, à la surrénale droite et au pôle supérieur du rein droit. Au niveau du lobe gauche, elle répond également à l'œsophage abdominal.

1.3. Vascularisation du foie

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 33*). 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. Le débit sanguin hépatique est de l'ordre de 1,5 litre par minute.

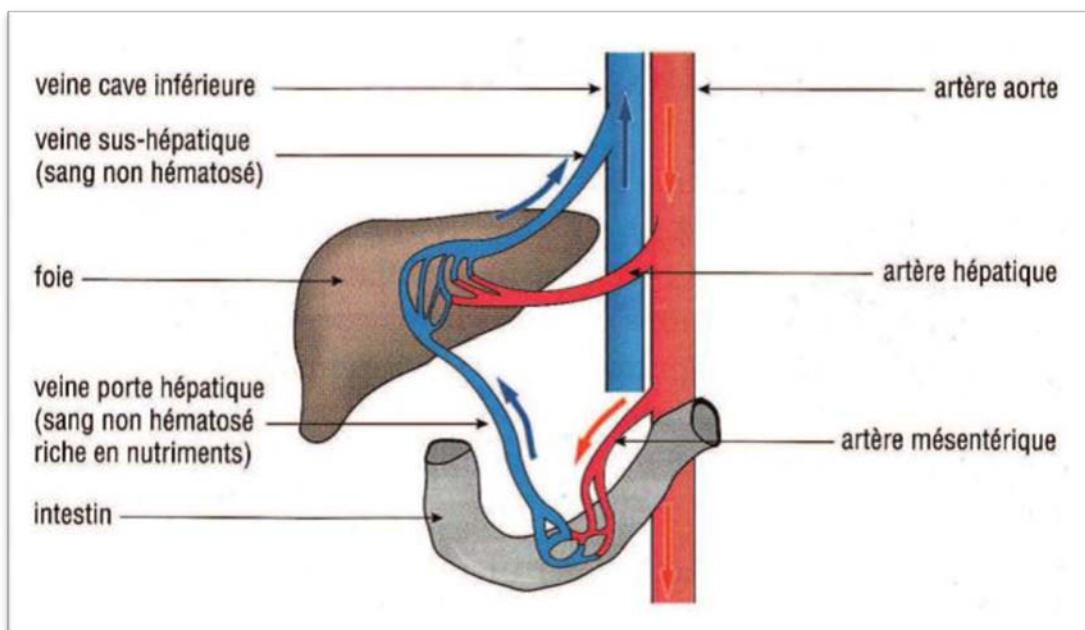


Figure 33 : Schéma de la circulation du sang dans le foie [15].

a. La veine porte:

La veine porte est très volumineuse, environ 75% du sang afférent [16], elle se divise dans le hile en deux branches droite et gauche. La branche droite est plus courte que la gauche, elle donne deux collatérales pour le lobe de Spigel, et se ramifie dans le lobe droit. La branche gauche, avant de pénétrer dans le lobe gauche, envoie également quelques collatérales aux lobes carré et de Spigel.

Les branches de la veine porte se ramifient dans le foie suivant un mode très irrégulier, donnant sans ordre de gros et de petits rameaux. Tous ces rameaux cheminent avec une

ramification l'artère hépatique et un conduit biliaire, dans une gaine de la capsule de Glisson jusqu'aux espaces portes, où chaque ramification se divise en plusieurs rameaux inter-lobulaires qui s'anastomosent autour des lobules en formant des réseaux péri-lobulaires.

b. L'artère hépatique propre:

L'artère hépatique se divise normalement au-dessous du hile et notablement au-dessous de la bifurcation de la veine porte, en deux branches terminales :

- La branche gauche qui se divise très souvent, en dehors du foie, en trois branches secondaires destinées au lobe carré, au lobe de Spigel et au lobe gauche.
- La branche droite, plus volumineuse que la gauche, peut rester indivise jusqu'à son entrée dans le parenchyme hépatique, ou bien elle se divise, après avoir donné l'artère cystique, en deux à trois rameaux.

L'artère hépatique se ramifie de la même manière que la veine porte, chacun de ces rameaux chemine dans une gaine de la capsule de Glisson avec un rameau porte et un conduit biliaire.

c. Les veines sus-hépatiques:

Le sang apporté aux lobules hépatiques par l'artère hépatique et la veine porte sort du lobule par les veines intra-lobulaires qui se jettent en dehors des lobules dans les veines sub-lobulaires. Ces dernières se réunissent et forment des vaisseaux de plus en plus volumineux qui reçoivent à la fois des veines de gros calibre et les veines sub-lobulaires voisines. En définitive, tout le sang veineux du foie est ramené à la veine cave inférieure par les troncs collecteurs appelés veines sus-hépatiques.

Il existe trois veines sus-hépatiques principales qui s'abouchent dans la veine cave : la veine sus-hépatique gauche, la veine sus-hépatique médiane et la veine sus-hépatique droite.

- La veine sus-hépatique gauche est située entre les deux secteurs postérieur et antérieur du lobe gauche qu'elle draine. Elle est formée par la réunion de plusieurs

veines. Le tronc est généralement court et postérieur, avec parfois une partie supérieure extra-parenchymateuse. Elle adhère en arrière au ligament d'Arantius. Le plus souvent, elle rejoint le tronc de la veine sus-hépatique médiane pour former un court tronc commun. Ce tronc commun peut recevoir une veine diaphragmatique inférieure gauche.

- La veine sus-hépatique médiane est formée par la jonction de deux branches droite et gauche à la partie moyenne du foie, dans le plan du hile. Elle chemine dans la scissure principale du foie qui sépare le foie droit du foie gauche dont elle reçoit une partie du sang.
- La veine sus-hépatique droite est un très gros tronc veineux (parfois très court) qui se jette au bord droit de la veine cave. Elle draine les secteurs antérieur et postérieur du foie droit.

d. Les vaisseaux lymphatiques:

On distingue au foie des vaisseaux lymphatiques superficiels et des vaisseaux profonds.

– Réseaux lymphatiques superficiels : Ils sont sous-capsulaires, provenant des espaces inter-lobulaires superficiels. Ils se drainent essentiellement vers le pédicule hépatique.

– Réseaux lymphatiques profonds : Ils se drainent :

- soit vers le pédicule hépatique en suivant les pédicules portes à l'intérieur de la capsule de Glisson ;
- soit vers les ganglions latéro-caves sus-diaphragmatiques en suivant le trajet des veines sus-hépatiques.

1.4. Innervation:

Le foie reçoit ses nerfs du plexus solaire, du pneumogastrique gauche et aussi du phrénique droit par le plexus diaphragmatique.

1.5. Segmentation de Couinaud

Claude Couinaud est un chirurgien et anatomiste français qui a apporté des contributions significatives dans le domaine de la chirurgie hépatobiliaire. Il a réalisé des études anatomiques détaillées du foie et était le premier pour décrire son anatomie segmentaire [17]. (*Figure 34*)

La chirurgie hépatique moderne est basée sur le concept de la division anatomique vasculaire du foie de Couinaud, Tung et Bismuth [18].

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

Les veines sus-hépatiques délimitent le foie en secteurs :

- La veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral du secteur paramédian gauche.
- La veine sus-hépatique médiane sépare le foie droit du foie gauche, c'est-à-dire le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit (ou secteur paramédian droit).
- Quant à la veine sus-hépatique droite, elle sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou secteur latéral droit).

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

- **Le segment I** qui correspond au lobe de Spiegel ou segment du lobe Caudé.
- **Le segment II** correspond au secteur postérieur gauche.
- **Le segment III** correspond au secteur antérolatéral gauche.
- **Le segment IV** ou segment du lobe carré correspond au secteur paramédian gauche.
- **Le segment V** ou segment paramédian droit ventral correspond à la partie inférieure.
- **Le segment VI** ou segment antéro-latéral droit correspond à la partie inférieure du secteur postérieur droit
- **Le segment VII** ou segment postéro-latéral correspond à la partie supérieur du secteur postérieur droit.
- **Le segment VIII**, il correspond à la partie supérieure du secteur antérieur droit.

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

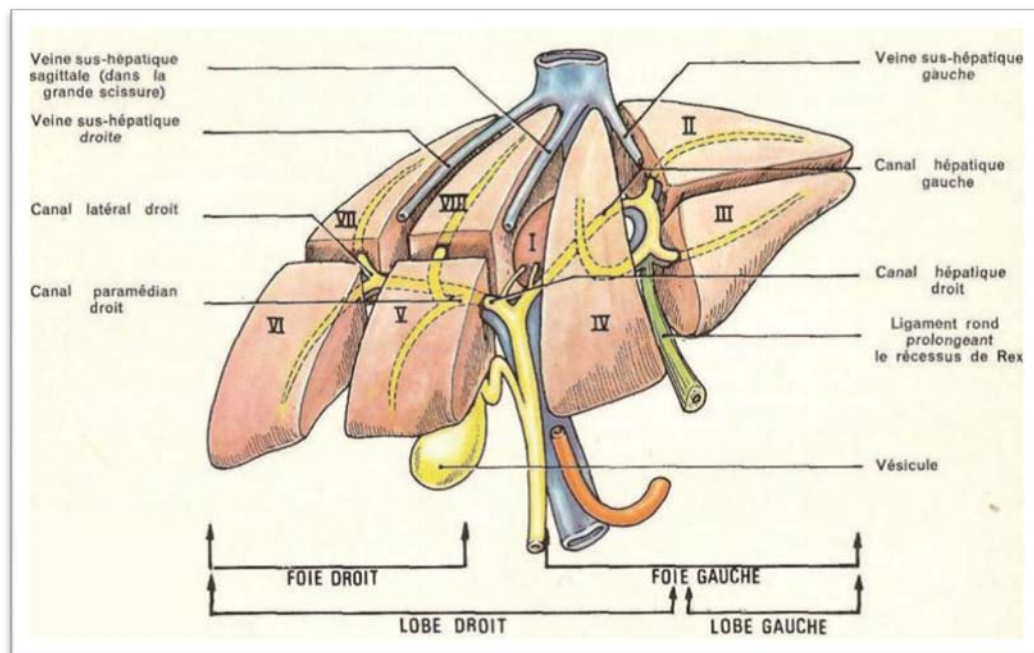


Figure 34: Les huit segments du foie dans la segmentation de Couinaud [19].

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

- Le lobe droit (deux tiers du volume) et qui comprend le foie droit plus le segment IV.
- Le lobe gauche (un tiers du volume), constitué du foie gauche moins le segment IV. Il contient donc les segments II et III.

2. Rappel physiologique :

Le foie assure trois fonctions vitales : une fonction d'épuration, une fonction de synthèse et une fonction de stockage. Il effectue l'essentiel des fonctions métaboliques, traitant les métabolites issus du petit intestin et du reste du corps, enlevant les molécules toxiques du sang et assurant une importante fonction immunitaire. L'essentiel des fonctions métaboliques suivantes sont réalisées par les hépatocytes :

- ✓ décomposition de l'insuline et d'autres hormones.

- ✓ formation de glucose à partir d'acides aminés et de glycogène.
- ✓ synthèse des acides aminés.
- ✓ synthèse de cholestérol.
- ✓ dégradation du cholestérol en acide biliaire. Le foie est le seul organe permettant l'élimination du cholestérol.
- ✓ production de triglycérides.
- ✓ stockage des vitamines liposolubles (A, D, K, E) ainsi que le glycogène.
- ✓ production des facteurs de coagulation.
- ✓ destruction des toxines et médicaments.
- ✓ conversion de l'ammoniac en urée.

Le foie tient un rôle majeur dans le métabolisme humain.

3. Rappel histologique [9] :

Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent :

- les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent.
- canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules.

Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centro-lobulaire collecte le sang qui quitte le lobule.

Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang.

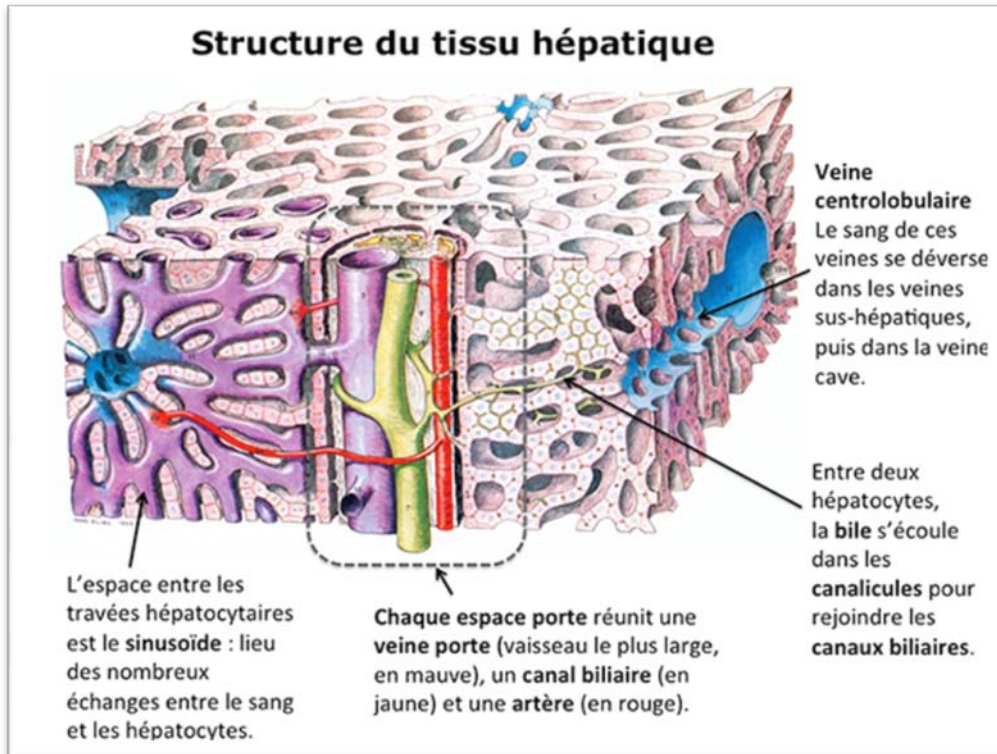


Figure 35 : Structure du tissu hépatique

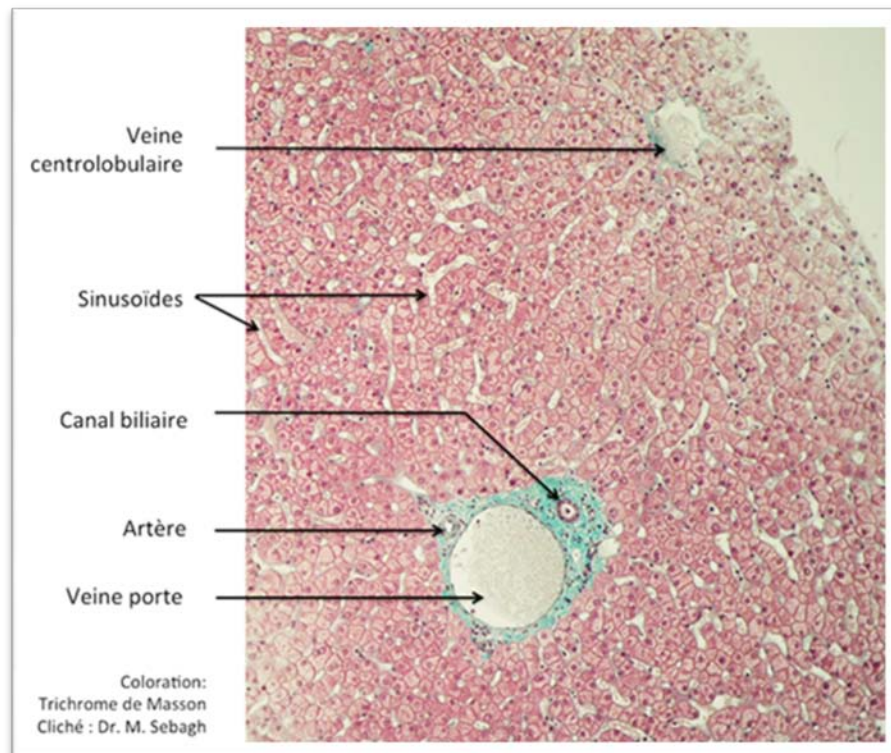


Figure36 : Coupe histologique d'un fragment du lobule hépatique

II. Physiopathologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux:

À l'état physiologique, l'homéostasie tissulaire requière une balance finement régulée entre prolifération contrôlée et mort cellulaire programmée, via des échanges inter-cellulaires constants. Le régulateur majeur de ces échanges est la membrane extra cellulaire. Elle agit comme un tuteur de la membrane basale, permet des échanges entre les différents types cellulaires et délivre par sa destruction des facteurs de croissance et des signaux de différenciation [20]. La rupture de cet équilibre conduit à la perte de la régulation de la croissance et à un excès de prolifération cellulaire, première étape de la cancérisation.

La carcinogenèse colorectale et la dissémination métastatique hépatique sont des processus multi-étapes complexes faisant intervenir différentes voies de signalisation et interactions cellulaires dont la compréhension est fondamentale puisque source d'intérêt thérapeutique.

1. Les cancer colorectaux à l'origine des métastases hépatiques :

Les cancers primitifs colorectaux ont la faculté de se propager à travers l'organisme, sous forme de métastases pour coloniser des organes autres que celui d'origine [21]. Ils se développent d'abord à travers la muqueuse intestinale, puis dans les couches musculaires de l'intestin. Sans intervention, ils finissent par perforer la paroi intestinale et par atteindre d'autres organes sous forme de métastases. Les métastases semblent investir certains sites de façon préférentielle, sites communément appelés «organes cibles». (*Figure37*)

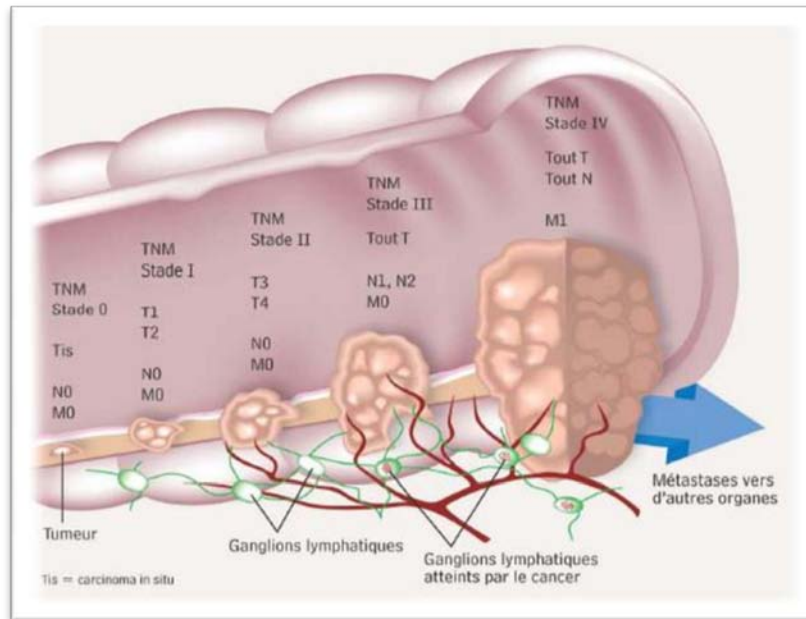


Figure 37 : Stades de développement d'un cancer colorectal [22].

À l'échelle moléculaire, la carcinogenèse colorectale est maintenant bien décrite et explique l'acquisition d'un phénotype tumoral par les cellules épithéliales glandulaires au niveau des cryptes de la muqueuse intestinale. Deux voies principales existent : *(Figure38)*

- a. **L'instabilité chromosomique**, est la voie la plus fréquemment impliquée (environ 80% des CCR). Elle est caractérisée par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, APC, SMAD4...) ou de proto oncogènes comme la protéine KRAS et participent ainsi à l'inactivation bi-allélique de ces gènes, phénomène connu sous le nom de perte d'hétérozygotie ou LOH (Loss Of Heterozygoty).

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 [23].

- b. L'instabilité génétique,** est caractérisée par la présence d'une instabilité des « microsattellites » et est impliquée dans 12 à 15% des CCR sporadiques. Ces dernières sont des séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs à type de mésappariements lors de sa réplication. Ces erreurs sont habituellement réparées par un complexe de protéines appartenant au système MMR (MisMatch Repair) comprenant les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. La voie MSI est liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN survenu au cours de la réplication. Ce dernier est lié à une inactivation bi-allélique de gènes du système MMR (gènes MLH1, MSH2, MSH6,

PMS2). Cette inactivation peut être due à une hyperméthylation somatique des îlots CpG de la région promotrice du gène MLH1 ou à une mutation survenant dans un des gènes du complexe. Cette déficience du système de réparation induit une accumulation de mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral (TGFβRII, BAX, TCF-4...). Le phénotype tumoral est alors appelé MSI ou dMMR (déficient MisMatch Repair), en opposition aux tumeurs à microsatellites stables (MSS).

Ce mécanisme de carcinogenèse est aussi en cause dans les tumeurs développées dans le cadre d'un syndrome de Lynch défini par l'existence d'une mutation germinale constitutionnelle d'un gène MMR. Ce syndrome est rare et ne représente que 3 à 5% de tous les cancers colorectaux.

En l'absence de traitement, un adénome colorectal va évoluer vers un adénocarcinome au cours d'une cascade d'altérations génétiques successives. Une fois ces mutations génétiques acquises et la prolifération tumorale débutée, des clusters de cellules malignes vont se détacher de la membrane basale et de la tumeur primitive pour migrer par voie lymphatique ou hématogène vers d'autres organes cibles, comme le foie et/ou le poumon, sous la forme de micro ou de macro métastases.

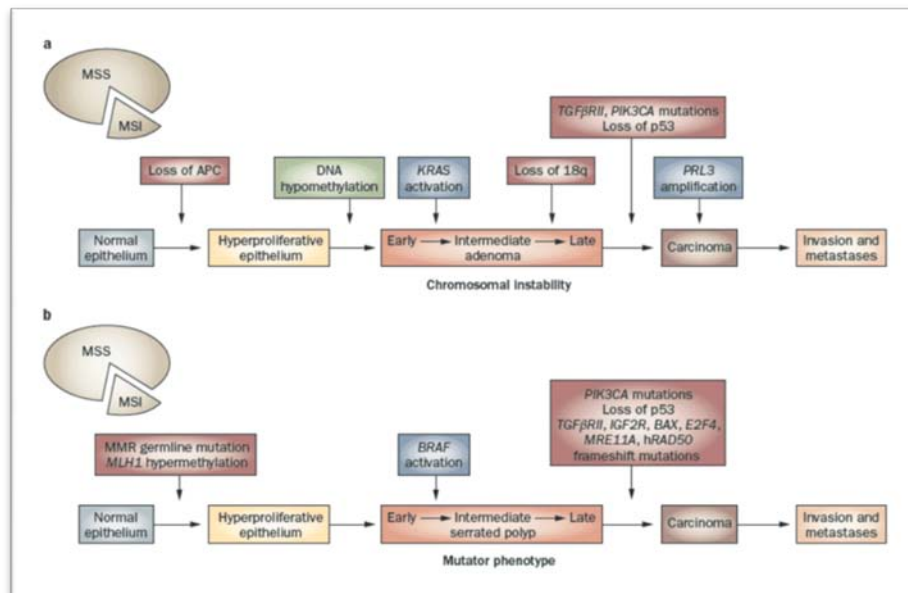


Figure 38 : Les deux voies principales de la carcinogenèse colo rectale.

2. La dissémination métastatique hépatique :

L'apparition de MHCCR est la conséquence d'un essaimage de cellules tumorales par voie portale à partir du cancer colorectal [24].

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 [25]. Parmi ces oncogènes, le MMP-7 (matrilysin) est la protéine qui participe directement au processus d'invasion et à l'apparition de métastases [26]. 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. Le VEGF-A est le principal facteur impliqué dans ce phénomène, par le biais de son récepteur Tie1. C'est ce qu'on appelle le 'switch angiogénique' décrit par Folkman en 1971. Cette phase de néoangiogenèse est la cible du bévacizumab, un anticorps ciblant les deux formes solubles du VEGF-A et B et qui, en association à la chimiothérapie à base de 5Fu, a permis un gain en survie notable [27].

Une métastase peut se détacher de la tumeur primitive à tout moment à condition qu'il existe au sein ou autour de la tumeur des vaisseaux sanguins (les néo-vaisseaux) susceptibles de transporter ces cellules métastatiques potentielles vers d'autres lieux. De ce fait, la propagation tumorale au foie se fait par la voie portale.

La dissémination se fait en 3 étapes [28] :

- 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 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 (TGFb angiogenin, BFGF...) et de facteurs de croissance dont certains sont autocrines. Elle nécessite l'échappement aux systèmes de surveillance et de défense de l'hôte.

III. Epidémiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux :

Elle est directement liée à l'épidémiologie des cancers colorectaux (CCR).

1. Fréquence :

A l'échelle mondiale, le cancer colorectal (CCR) est responsable de 1 400 000 nouveaux cas et de plus de 600 000 décès chaque année, dont les deux tiers sont liés aux métastases hépatiques [29].

C'est un problème majeur de santé publique. De plus, en Asie, notamment au Japon, en Chine, en Corée du Sud et à Singapour, l'incidence du CCR a augmenté de deux à quatre fois au cours des deux dernières décennies [30]. Chez les patients atteints de CCR, le foie est le siège le plus fréquent de métastases et environ la moitié des patients développent des métastases hépatiques au cours de leur maladie [31].

Les métastases hépatiques synchrones sont découvertes lors du bilan ou du traitement d'un cancer colorectal dans 10% à 25 % des cas [32;33]. Dans l'étude rétrospective de l'AFC, 12,6% des 5026 patients ayant un cancer du rectum avaient des métastases hépatiques synchrones [34]. Dans l'étude rétrospective de Kune portant sur 1105 malades [33], 20,5% des patients opérés de cancer colique et 17,8% des patients opérés de cancer rectal avaient des métastases hépatiques synchrones.

Le risque de voir survenir des métastases métachrones au cours de la surveillance postopératoire diminue avec le recul. Dans une enquête menée dans le département de la côte d'Or portant sur 663 cancers coliques et 483 cancers rectaux, ce risque était de 6% à 1 an, de 17% à 3 ans et de 20,2% à 5 ans. Le risque de survenue de métastases hépatiques métachrones était corrélé à l'extension pariétale du cancer colo-rectal, à l'atteinte d'organes de voisinage, à la taille du cancer primitif et à l'existence d'une atteinte ganglionnaire. En analyse multi variée, seules l'atteinte ganglionnaire et l'extension pariétale étaient significativement corrélées à un risque accru de métastases hépatiques [35].

Dans notre étude :

- La fréquence des MH dans les CCR était de 17,35 % (55/317).
- Les métastases hépatiques synchrones représentent 13,25 % des cas du CCR (n= 42/317).
- Les métastases hépatiques métachrones représentent 3,47 % des cas (n=11/317), 2,21% sont apparus à un délai inférieur à 15 mois, et 1,26% sont apparus à un délai supérieur à 15 mois.
- Les métastases hépatiques inaugurales représentent 0,63 % des cas (n= 2/317).

Dans notre série, on remarque que le taux des MH synchrones était pratiquement équivalent à celui de la littérature.

Par contre on remarque que la fréquence des MHCCR d'une façon globale est beaucoup plus basse que les données de la littérature, de même que les MH métachrones. Ceci est due au fait que plus de 50% de nos patients avaient un recul de moins de 2 ans, ainsi que difficulté du suivie avec perte de vue après quelques mois de suivi.

2. Age :

Il n'y a pas de corrélation entre l'apparition des MH et l'âge des patients dans le rapport du congrès de chirurgie de 1992, en analyse multi variée, il n'existait aucune différence statistiquement significative pour l'âge des malades [28 ; 36].

Dans notre étude : l'âge moyen de nos malades est de 57,01 ans avec des extrêmes d'âge de 30 et 80 ans. Ce qui rejoint les données de la littérature.

Tableau XVI : Age moyen des patients atteints de MHCCR selon différentes études.

Etude	Age moyen	Nombre de patients
Wong et al [37]	64	170
Fong et al [41]	61	1001
Shaheen et al [40]	60	662
Ueno et al [39]	60,2	85
Bramhall et al [38]	62	212
Hoch G [51]	62,4	225
Bennouna J [49]	64,5	737
Hansen TF [50]	65	88
Notre étude	57,01	55

3. Sexe :

Dans notre étude : le nombre de cas de MH de CCR chez les hommes dépasse le nombre des cas de CCR chez les femmes avec un sex-ratio de 1,2. Cette prédominance masculine observée dans plusieurs séries est rattachée à la tumeur primitive colorectale. Il n'y a pas de relation entre l'apparition des MHCCR et le sexe des patients [42].

Tableau XVII : Répartition des cas de MHCCR selon le sexe dans différentes études

Etude	Femme (%)	Homme (%)	Nombre de patients
Wong et al [37]	38%	62%	170
Fong et al [41]	42%	58%	1001
Shaheen et al [40]	39%	61%	662
Ueno et al [39]	31,77%	68,23%	85
Hoch G [51]	37,3%	62,7%	225
Bennouna J [49]	40,03%	59,97%	737
Hansen TF [50]	39,77%	60,23%	88
Notre étude	45%	55%	55

4. Distribution géographique :

L'incidence la plus élevée du CCR (30 à 50/100.000) pour les deux sexes, est notée dans les régions d'Amérique du Nord (Etats- Unis et Canada), Australie, l'Europe de l'Ouest et Japon. Cette incidence baisse en se déplaçant vers l'Afrique, l'Asie dans des pays comme l'Inde et la Thaïlande, et l'Amérique du Sud, arrivant jusqu'à 3-7 /100 000 habitants [44]. Ces différences d'incidence d'une région à l'autre sont beaucoup plus marquées pour le cancer du colon que pour le cancer du rectum. Les métastases hépatiques des CCR suivent la même répartition [43].

Cela peut être expliqué par différents facteurs, la variété des facteurs de risque dont les plus importants sont les facteurs génétiques et environnementaux, la différence dans les méthodes de collecte des données, dans l'accès aux services de santé, et dans les techniques de diagnostic et de dépistage [44,45].

5. Facteurs de risque du CCR : [46, 47, 48] :

Les CCR sporadiques représentent 88 à 94 % des CCR, alors que les cancers héréditaires représentent 5 à 10 %, les CCR survenant dans le cadre des maladies inflammatoires intestinales chroniques représentent 1 à 2 %.

5.1. CCR sporadique :

Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 50 ans, consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées, le tabagisme, régime pauvre en fibres, folate et calcium, l'obésité, la sédentarité, la cholécystectomie...

Dans notre série, 12 patients étaient tabagiques chroniques (21,81%), 3 éthyliques (5,45%), et 4 cas avaient un antécédent de cholécystectomie (7,27%).

5.2. CCR héréditaires :

La présence des antécédents familiaux de CCR est l'un des principaux facteurs de risque, actuellement identifiés. L'existence d'un gène prédisposant, et ainsi parler des cancers

héréditaires, doit être systématiquement évoquée devant l'une de ces trois situations : l'âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic, antécédents tumoraux personnels ou antécédents familiaux de CCR ou cancer sur d'autres sites (sein, ovaire, utérus).

Les CCR héréditaires comportent les syndromes polyposiques (polypose adénomateuse familiale (PAF), syndrome de Gardner, syndrome de Turcot), les cancers colorectaux héréditaires non polyposiques (HNPCC), et les syndromes des hamartomes polyposiques (syndrome Peutz-Jeghers, syndromes de polyposes juvéniles, syndrome Cowden).

Dans notre série, 3 cas avaient des antécédents familiaux de CCR (5,45%).

5.3. CCR sur une maladie inflammatoire intestinale chronique :

- Maladie de Crohn.
- La recto-colite hémorragique (RCH).

Nous n'avons noté aucun cas avec une maladie inflammatoire intestinale chronique.

IV. Anatomie pathologique :

1. Caractères anatomo-pathologiques de la tumeur primitive :

1.1. Siège de la tumeur primitive :

Dans notre étude : les MH étaient secondaire à un cancer colique observé chez 29 malades soit dans 52,7% des cas, suivies de la localisation rectale chez 20 malades soit dans 36,4% des cas, puis recto-sigmoïdienne chez 6 malades soit dans 10,9% des cas. Aucun patient n'avait une double localisation (colique et rectale), contrairement à l'étude faite par Hansen TF [35], qui a noté 2 cas. Ces résultats concordent parfaitement avec ceux rapportés dans la littérature comme illustre le tableau ci-dessous.

Tableau XVIII : Topographique du cancer primitif au cours des MH.

Etude	Nombre de cas	Siège		
		Rectum (%)	Colon(%)	La charnière recto-sigmoïdienne (%)
Fong et al [41]	1001	26%	74%	-
Shaheen et al [40]	662	25%	75%	-
Bennouna J [49]	737	25,2%	57%	16,7%
Ueno et al [39]	85	16%	84%	-
Hansen TF [50]	88	60%	38%	-
Hoch G [51]	225	28%	72%	-
Notre étude	55	36,4%	52,7%	10,9%

1.2. Macroscopie :

Trois formes anatomiques sont décrites : la forme végétante (*Figure 39*), la forme infiltrante et la forme ulcéreuse.



Figure 39 : Aspect végétant d'un cancer du sigmoïde chez un patient de notre étude.

1.3. Microscopie :

a. Adénocarcinome :

L'adénocarcinome représente la forme histologique la plus fréquente (95%) [52].

Il représente 97% des cas dans l'étude de DiSario JA [53] et plus de 95% des cas dans celle de Tamakoshi A [54].

Dans notre série, il a représenté 96,4% des cas. Ce résultat est très proche des données de la littérature.

a.1. Adénocarcinome lieberkühnien :

Selon le degré de muco-sécrétion et les caractères d'organisation des cellules tumorales, on distingue : (Tableau XIX)

➤ **Adénocarcinomes bien différenciés :**

Ils ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale. Dans notre série, ils ont représenté 34% des cas. Ce résultat se rapproche des données de l'étude de Tomašević R [56] qui les a décrit dans 31,5% des cas .Par contre , ils étaient moins fréquents dans l'étude de Tang XM[55] et de Missaouia N[57].

➤ **Adénocarcinomes moyennement différenciés :**

Ils comportent des tubes glandulaires, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins. Dans notre série, ils étaient les plus fréquents et ont été observés dans 58,4% des cas. Les auteurs Tomašević R [56], Tang XM [55] et Missaouia N [57] ont été unanimes sur la prédominance de ce type histologique ce qui est concordant avec les données de notre étude.

➤ **Adénocarcinomes indifférenciés :**

Ils n'ont que de rares structures glandulaires, avec de très nombreuses mitoses au sein de cellules pluristratifiées et une mucosécrétion réduite. Dans notre série, ils ont représenté 3,8 % des cas.

Tableau XIX : Degré de différenciation des adénocarcinomes colorectaux.

Etude	ADK bien différencié	ADK moyennement différencié	ADK peu différencié
Tang XM [55]	4,84%	77,42%	17,74%
Tomašević R [56]	31,5%	59,7%	8,8%
Missaouia N [57]	15,9%	76,6%	7,2%
Notre série	34 %	58,4%	3,8%

a.2. Adénocarcinome colloïde muqueux :

Il se caractérise par une importante muco-sécrétion avec de larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes : l'aspect macroscopique est gélatineux, colloïde. Il peut exister différentes plages d'aspect différent dans une même tumeur, et c'est la plage la plus péjorative qui conditionne le pronostic.

Il est présent dans 9,4% des cas dans la série de Missaouia N [57].

Il a été noté dans seulement 3,8% des cas de notre étude.

Au total : L'ADK moyennement différencié était le plus fréquent dans notre étude, ce qui est concordant avec la littérature.

b. Tumeurs Carcinoïdes :

Ils représentent 1,5% des tumeurs gastro-intestinales et leur degré de malignité est très variable. Les localisations coliques ont un pronostic plus défavorable que les autres, avec une survie de 50 % à 5 ans, dont le site de prédilection est le cæcum [58,59].

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas.

c. Lymphomes :

Les lymphomes coliques sont rares à peine 1% de toutes les tumeurs malignes du colon [60,61]. Les localisations coliques ne s'observent que dans 10 à 20% des lymphomes digestifs. Dans notre série, 2 cas de lymphome malin type B ont été noté soit dans 3,6% des cas.

d. Mélanome malin :

Il représente 0,1% des cas, le diagnostic est parfois évoqué lorsqu'il s'agit d'une tumeur pigmentée noire, mais les formes atypiques ne sont pas rares [58]. Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas.

e. Sarcome :

Il s'agit d'une tumeur rare (0,09%), née à partir du tissu conjonctif, elle se présente habituellement sous forme d'une masse sous-muqueuse qui a tendance à se développer vers la lumière rectale [58]. Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas.

2. Caractères anatomo-pathologiques des métastases hépatiques :

2.1. Macroscopie :

Dans les séries chirurgicales, les métastases hépatiques (MH) sont le plus souvent uniques. Par contre, dans les séries autopsiques, on note une prédominance des formes bilatérales.

Dans les 700 cas rapportés par Coppa [67], 75% des patients avaient une métastase unique. De même pour Wanebo [68] deux tiers des 217 patients avaient une lésion solitaire. Par contre, dans les séries autopsiques, on note une prédominance des formes bilatérales [69]. Les métastases sont plus fréquentes dans le foie droit (60%) et ce quelque soit l'origine droite ou gauche du cancer colique. Sous capsulaire dans environ 50% des cas [62], elles échappent à un examen externe du foie dans près de 15% des cas. Macroscopiquement, les MHCCR se présentent le plus souvent comme des nodules arrondies ou polycycliques ombiliqués, de couleur gris beige et de consistance ferme (*Figure 40*). Elles sont généralement plus dures que le parenchyme hépatique adjacent. 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 [28].

Au terme de siège, nombre et taille des MH, nous avons réalisé une comparaison entre les caractéristiques des lésions métastatiques de notre étude avec celles rapportées dans la littérature.

Tableau XX : Siège et nombre des MH selon les différentes études

Etudes		Minagawa et al [63] (%)	Iwatsuki et al [65](%)	Gayowski et al [64] (%)	Notre étude (%)
Siège des MH	Unilobaires	68%	65,5	60,78	41,8
	Bilobaires	32%	34,5	39,22	58,2
Nombre des MH	Uniques	46,8%	69,5	44,60	14,6
	Entre 2-3	30,65%	--	35,80	43,6
	> 3 (%)	22,55%	30,5	19,60	41,8

Tableau XXI : Taille des MH selon les différentes études

Etude		Minagawa et al [63] (%)	Iwatsuki et al [65] (%)	Notre étude (%)
Taille des MH	< 2cm	23,00	5,00	34,5
	Entre 2-5cm	48,00	50,66	40
	> 5cm	29,00	44,34	25,5

Tableau XXII : Taille moyenne des MH selon les différentes études

Etude	Nombre de cas	Taille Moyenne des MH
Fong et al [41]	1001	42mm
Shaheen et al [40]	662	45mm
Ueno et al [39]	85	39mm
Notre étude	55	32mm

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

- Localisations bilobaires des MH.
- MH ayant un nombre entre 2 et 3.

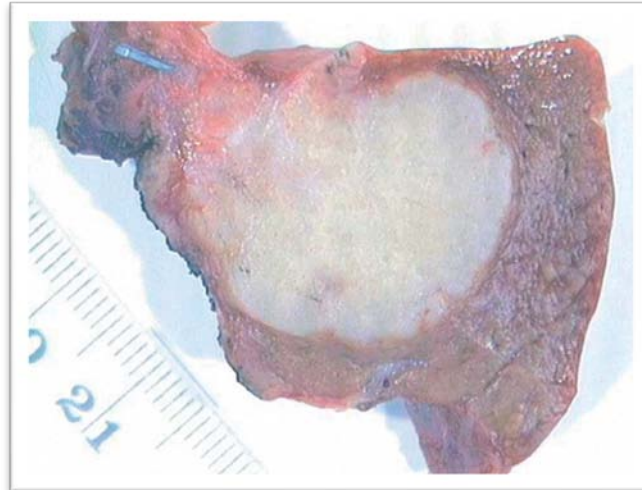


Figure 40: Aspect en macroscopie à la coupe d'une métastase hépatique colorectale [66]

2.2. Microscopie :

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. Les cas difficiles sont les métastases de cancers peu ou pas différenciés. L'immuno-histochimie intervient en permettant de détecter l'ACE et orienter vers l'origine colorectale de la maladie (les adénocarcinomes colorectaux expriment le plus souvent les cytokératines CK20 + et CK7-, également positifs pour le marqueur nucléaire CDX2). Ainsi, une mucosécrétion doit être recherchée par le bleu alcian. Sa positivité permet de confirmer l'origine adénocarcinomateuse de la métastase.

La MH d'un adénocarcinome doit faire évoquer par ordre décroissant un cancer de l'appareil digestif (à l'exception, bien sûr, de l'oesophage 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.

Les MH ont, par ailleurs, un aspect vasculaire mixte souvent artériel prédominant avec un drainage veineux altéré. Les micrométastases (<200µ) n'ont pas de vascularisation artérielle propre.

Dans notre étude :

- L'adénocarcinome moyennement différencié était le plus fréquent chez nos patients porteurs de MHCCR, mais en terme de pourcentage ou de valeur absolue, le taux de survenue des MH selon le degré de différenciation histologique est presque le même.

V. Diagnostic positif des métastases hépatiques :

1. Circonstances de découverte :

Les MH n'ont pas de symptomatologie spécifique. Leur recherche doit être systématique lors de la découverte du CCR. Ces MHCCR peuvent être découvertes :

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

Tableau XXIII: Circonstance de survenue des MH selon différentes études

Etude	<u>MH synchrones</u> (%)	<u>MH métachrones</u> (%)	<u>MH inaugurales</u> (%)	Nombre de cas
Wong et al [37]	49,40	50,60	-	170
Fong et al [41]	28,67	71,33	-	1001
Shaheen et al [40]	33,40	66,60	-	662
Ueno et al [39]	30,58	69,42	-	85
Hoch G [51]	52,9	47,1	-	225
Notre étude	76	20	4	55

Dans notre étude :

- 76 % des MH étaient synchrones (n=42 /55).
- 20% étaient métachrones (n= 11/55) découvertes après un délai moyen de 15 mois avec des extrêmes de 3 -42 mois).

-4% étaient inaugurales (n= 2/55).

On note une prédominance des MH synchrones (76%) par rapport aux MH métachrones (20%) contrairement aux données de la littérature où on retrouve que la fréquence de survenue de MH métachrones est supérieure à celle des MH synchrones. Cette prédominance des métastases synchrones peut être expliquée par le retard diagnostique et le manque de dépistage. Ainsi, La fréquence de survenue des MH inaugurale est faible, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

2. Données cliniques :

Les métastases hépatiques des CCR sont habituellement infra-cliniques [70]. Elles sont rarement révélatrices et s'observent surtout dans les formes avancées [71]. Leur traduction clinique est très variable en fonction de leur siège et extension au niveau du foie [72]. Le signe fonctionnel le plus souvent retrouvé est la douleur de l'hypochondre droit, très évocatrice si le malade est connu porteur d'un CCR. Parfois, la compression des structures adjacentes (voie biliaire principale, branche portale, veines sus-hépatiques, veines cave inférieure) par les métastases ou des adénopathies pédiculaires peut déterminer un ictère cholestatique, une hypertension portale ou un syndrome de Budd-chiari [71].

L'examen clinique recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme, sensible, avec un thrill à la palpation et un souffle à l'auscultation et surtout des anomalies en rapport avec le cancer primitif : ascite, nodules ombilicaux ou dans le cul de sac de Douglas traduisant une carcinose péritonéale, ganglion de Troisier [71]. Il faudra également apprécier le retentissement sur l'état général qui conditionnera largement les indications thérapeutiques.

Dans notre étude : Tous les patients ayant eu des MH synchrones ne présentaient aucune manifestation clinique en dehors de celle de la tumeur primitive, alors que l'ictère et la douleur de l'hypochondre droit ont permis de révéler des MH métachrones dans respectivement 9 et 18 % des cas lors du suivi post-thérapeutique. Concernant les MH inaugurales, elles ont été révélées

par l'apparition de douleurs de l'hypochondre droit. L'examen clinique a mis en évidence une hépatomégalie dans 11% des cas, une sensibilité/contracture dans 9% des cas, un ictère généralisé dans 5% des cas, une ascite dans 2% et un ganglion de Troisier dans 2% des cas. L'état général était assez bon dans 71% des cas, tandis qu'elle était altéré dans 29% des cas.

3. Données para-cliniques :

3.1. Bilan morphologique :

a. Echographie hépatique :

L'échographie est l'examen de base dans la pathologie hépatique, souvent à l'origine de la découverte des MH. Elle doit être réalisée en première intention. Elle permet de préciser les caractères sémiologiques des lésions hépatiques (nombre, localisation, taille et écho-structure), de définir les rapports de la (ou des) lésion(s) avec les structures vasculo-biliaires, de donner des renseignements précieux pour choisir le type de résection chirurgicale, d'analyser la morphologie et l'écho-structure du foie et de détecter la présence d'un épanchement ou des adénopathies. Cet examen peut déceler des métastases péritonéales, ovariennes ou ganglionnaires rétro-péritonéales [73].

Les MH ont le plus souvent l'aspect de masses arrondies ou polylobées, à contours flous, échogènes, avasculaires avec un halo périphérique hypo-échogène. Parfois, elles peuvent avoir un centre liquidien en cas de nécrose ou de sécrétion mucoïde réalisant le classique aspect en « cocarde ». Beaucoup plus rarement, les lésions sont anéchogènes voire hyper-échogènes [71].

Les avantages de l'échographie : simplicité, innocuité, faible coût, accessibilité et reproductibilité, en font l'examen de première intention dans le dépistage ou le bilan de lésions secondaires hépatiques. L'examen peut cependant être rendu difficile par l'obésité, la stéatose, les gaz digestifs ou un foie haut situé et surtout son interprétation dépend de l'opérateur. L'échographie a une spécificité comprise entre 85 et 95% [74], alors que sa sensibilité dépend de la taille des MH, elle est de 95% pour les lésions supérieures à 2cm et de 60% pour les lésions de taille inférieure [75].

Afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de cet examen morphologique, il est possible de réaliser une injection de produit de contraste. Cette dernière permet de repérer la lésion et de l'analyser de manière plus précise [76].

En effet, après l'injection du produit de contraste (PDC), le radiologue visualise en continue le rehaussement de la lésion qui traduit le comportement vasculaire de la tumeur [77]. A la phase artérielle, environ 45 secondes après l'injection du (PDC), le radiologue visualise un rehaussement précoce périphérique, suivi d'une hypo-échogénicité relative de la lésion métastatique par rapport au foie adjacent.

A une phase tardive, la lésion secondaire est toujours hypo-échogène, témoignant de son incapacité à conserver les marqueurs du fait de l'absence de sinusoides et de cellules de Kupffer en intra-tumoral [78]. La sensibilité de l'échographie de contraste est augmentée et évaluée à plus de 80% selon les études [79]. Toujours est-il, l'échographie doit être complétée par d'autres investigations dans le cadre du bilan préopératoire afin de planifier au mieux le geste chirurgical.

Dans notre série : l'échographie abdominale a été réalisée dans 94,5% des cas. Elle a montré des MH dans 73% des cas avec prédominance des lésions hypo-échogènes dans 42,11%.



Figure 41 : Echographie conventionnelle pour métastases hépatiques



Figure 42 : Aspect des métastases 3 minutes après injection du produit de contraste

b. TDM abdominale :

La TDM est actuellement la modalité d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients suspects de MH. Elle est initialement réalisée sans puis avec injection de produit de contraste permettant l'analyse de la lésion hépatique et de son rehaussement. En particulier la majorité des lésions de plus de 1 cm sont détectées par cette technique d'imagerie. Cependant, les petites lésions infra centimétriques sont difficiles à caractériser [80].

La TDM permet de préciser les caractéristiques des lésions hépatiques: le nombre, la taille, la densité avant et après injection du produit de contraste et les rapports vasculaires. Elle nous permet aussi de préciser la morphologie et la densité du foie, d'explorer la totalité de la cavité abdominale à la recherche d'adénopathies profondes, de récurrence de la tumeur primitive ou d'autres localisations tumorales ainsi la recherche de signes évocateurs d'une carcinose péritonéale et la mise en évidence d'une thrombose portale. Elle permet également de juger la résecabilité de la lésion en mesurant le volume hépatique restant si une résection large est prévue [81].

Classiquement, les lésions sont multiples, hypodenses par rapport au foie sain, en raison d'un déficit en glycogène et d'un excès d'eau extracellulaire. Avant injection de produit de contraste, leur hypodensité est faible, de l'ordre de 15 à 20 unités Hounsfield. Après injection de produit de contraste, on visualise au temps précoce une couronne hypervasculaire mince à

contours flous [82]. Les lésions hépatiques secondaires sont principalement visibles sur le temps portal : les lésions métastatiques sont nettement hypodenses car les lésions prennent moins le contraste que le parenchyme sain. Les lésions peuvent parfois être hyperdenses en cas d'hémorragie ou de calcification.

La sensibilité du scanner est évaluée entre 75 et 85%, pour une spécificité de 85 à 97% [83].

Les inconvénients de cet examen sont liés à l'injection d'un produit de contraste qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale importante ou en cas d'allergie prouvée aux produits de contraste iodés en l'absence de préparation spécifique. L'autre inconvénient classique est lié à l'utilisation de rayons gamma, impliquant des mesures de radioprotection qui limitent son utilisation répétée dans le dépistage de lésions métastatiques synchrones ou métachrones.

Dans notre série : la TDM abdominale était plus performante que l'échographie dans la détection des MH, elle a pu déceler des MH non diagnostiquées par l'échographie chez 14 malades.

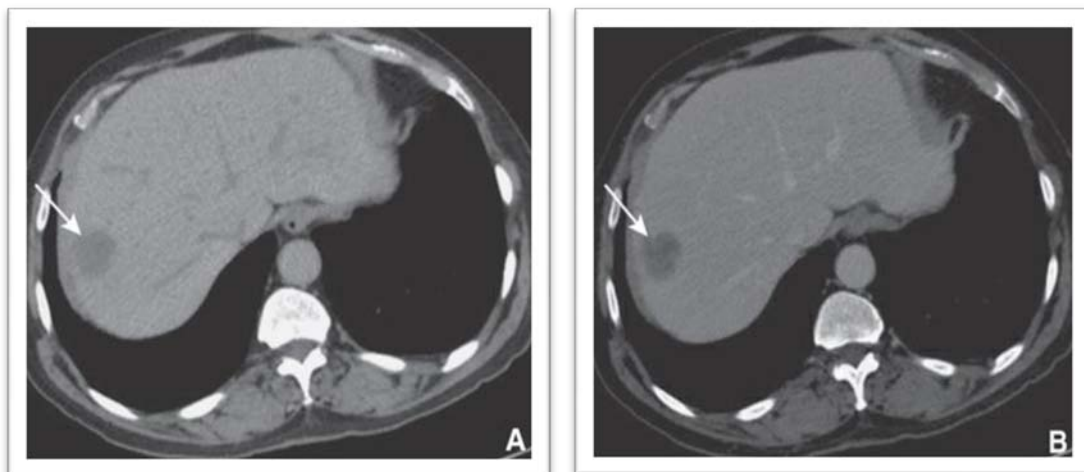


Figure 43 : Métastase hépatique de cancer colique au scanner abdominal : acquisition avant injection de produit de contraste (A) et acquisition au temps portal (B) d'une injection de produit de contraste iodé. Une métastase est visible sous la forme d'une lésion hypodense (flèche blanche) [84].

c. IRM hépatique :

L'IRM hépatique avec injection de produit de contraste est l'examen préopératoire le plus sensible pour la détection et caractérisation des lésions hépatiques secondaires [74.85]. Comme pour le scanner, l'IRM permet de préciser les caractéristiques des lésions tumorales (nombre,

taille, rapports,...), de rechercher une hémorragie intra-lésionnelle, d'évaluer la composition en eau et en graisse de la lésion et évaluer aussi le volume du foie en préopératoire grâce aux reconstructions bi ou tridimensionnelle à partir des coupes horizontales, frontales et sagittales [82]. La cholangio-IRM permet, quant à elle, de réaliser une cartographie des voies biliaires, qui autorise la recherche d'une atteinte biliaire par une lésion hépatique, ou l'existence d'anomalies anatomiques pouvant modifier la stratégie chirurgicale. Les lésions sont le plus souvent en hyposignal T1 et en hypersignal T2 modéré, comparativement au tissu hépatique adjacent. Cette caractérisation peut toutefois être modifiée soit du fait d'une lésion hémorragique (hyper T1), fibreuse (hypo T2) ou de la présence de mucine au sein de la lésion (tumeur mucineuse en hyper T2 franc).

L'IRM est un examen qui a une spécificité proche de 95% pour une sensibilité de 85%. Cet examen est non irradiant et ne nécessite pas d'injection de produits de contraste iodés. Les inconvénients sont plus liés à l'accessibilité, qui reste limitée vu le coût élevé de l'examen, la durée de l'examen, de la durée de son interprétation et du coût de la machine.

En somme cet examen est inadapté pour le dépistage des lésions métastatiques et n'est utilisé qu'en 3ème place après l'échographie et la TDM.

Dans notre étude : 16 patients (29,1%) ont bénéficié d'une IRM hépatique pour avoir une meilleure caractérisation des MH. L'IRM a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas en visualisant des lésions tissulaires souvent mal limitées, hypo signal en T1, hyper signal en T2 prenant le contraste de façon hétérogène plus souvent accentuée en périphérie.

d. PET-Scann (Tomographie par émission de positons) :

Le pet-scanner (Positon Emission Tomography) est un procédé d'imagerie basé sur l'injection chez le patient d'un traceur moléculaire, associée à un atome radioactif, émetteur de positons. La détection de l'émission des positons permet de réaliser la cartographie des zones consommant en quantité importante le traceur moléculaire. On utilise habituellement le FDG 18 qui possède une demi-vie d'environ 2 heures. Ce traceur, qui a été rendu émetteur de positons,

est capté par les cellules qui présentent une activité glycolytique intense, comme les lésions tumorales, mais aussi les cellules de l'inflammation, du myocarde et du cerveau. L'activité glycolytique intense est liée à l'importante consommation d'énergie des lésions mitotiques pour leur prolifération cellulaire.

Les lésions métastatiques de plus de 10mm sont hyperintenses et fixent intensément le capteur. Certaines lésions sont toutefois peu prolifératives, captent moins le traceur, et sont donc moins intenses. A l'inverse, les abcès hépatiques peuvent représenter des faux positifs car les cellules de l'inflammation captent également intensément le traceur.

La sensibilité de l'examen est de presque 90%, tandis que sa spécificité approche les 90%.

Les inconvénients sont principalement le coût élevé de l'examen, et son inégale répartition en termes d'accessibilité sur le territoire. Le pet-scanner semble être particulièrement indiqué lors du bilan initial de métastases hépatiques d'un cancer colorectal lorsqu'une prise en charge curative est envisagée. Il en est de même au cours de la surveillance d'un patient opéré d'un cancer colorectal avec une augmentation de l'ACE, après examens de première ligne normaux (TDM et IRM), ou inversement suspicion clinique de récurrence mais avec des examens classiques normaux dont un ACE normal [86]. Certaines études ont également comparé une surveillance habituelle avec une surveillance régulière par Pet-scanner, en montrant une augmentation significative de la résectabilité lors d'une récurrence hépatique [87], du fait d'une plus grande précocité du diagnostic de récurrence.

Dans notre étude : 1 cas a bénéficié de cette exploration, soit dans 1,8% des cas.

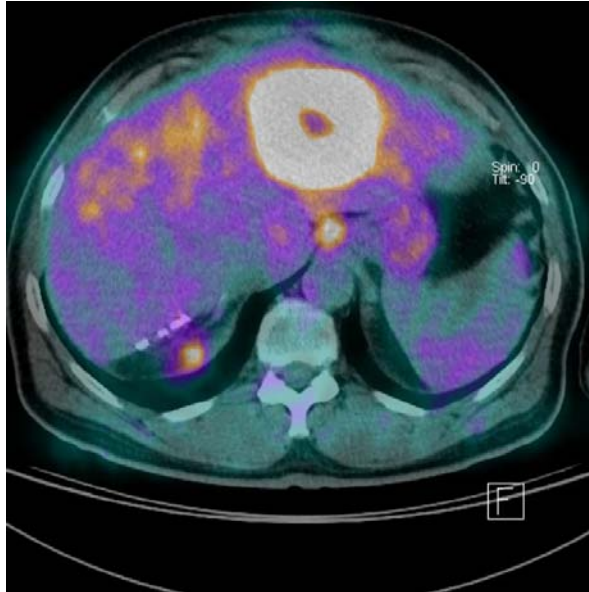


Figure 44 : Pet-scanner avec une hyperfixation de la lésion et découverte d'une adénopathie interhépatico-gastrique.

e. Laparoscopie :

Introduite récemment dans le bilan d'opérabilité du foie afin d'éviter une laparotomie chez des patients inopérables [88]. C'est un examen plus invasif que l'imagerie pré-opératoire, son efficacité est limitée à l'observation de la surface du foie et du péritoine. En outre plusieurs études ont montré que la laparoscopie était plus sensible pour la détection des métastases superficielles et péritonéales, mais ne renseigne que très peu sur les lésions profondes [88, 89, 90]. Sur un ventre cicatriciel, cette laparoscopie est pratiquement impossible.

f. La biopsie hépatique percutanée écho-guidée ou guidée par écho-laparoscopie :

La confirmation histologique n'est indiquée que si la métastase est découverte avant la tumeur primitive ou lorsque le contexte et/ou l'imagerie; en particulier l'IRM avec injection de gadolinium ; ne suffisent pas à la caractérisation d'une lésion hépatique. La réalisation de biopsie hépatique dans un contexte néoplasique nécessite cependant des précautions particulières : utiliser des aiguilles coaxiales, éviter les ponctions répétées et la biopsie des tumeurs sous capsulaires sans interposition de parenchyme sain [91]. Même si le risque de dissémination tumorale sur le trajet de ponction est minime (<1%), il mérite d'être signalé.

Dans notre étude : Cet examen invasif a été réalisé chez 2 patients dans le cadre de MH inaugurales soit dans 3,6% des cas.

g. Autres :

g.1. L'échographie peropératoire :

Elle fournit au chirurgien des informations supplémentaires sur la structure interne du foie, méconnu par les autres explorations morphologiques, permettant ainsi d'identifier parfaitement les rapports vasculaires et biliaires des métastases. Plusieurs études ont montré que sa sensibilité (95–99%) et spécificité (95–100%) étaient significativement supérieures à celles de l'échographie et de la TDM préopératoires [92].

Pourtant, l'utilisation systématique de l'échographie per-opératoire lors d'une résection colorectale n'a jamais été recommandée, même si de nombreuses études ont clairement montré son intérêt et bien qu'elle soit en revanche recommandée en cas de chirurgie des métastases [93].

g.2. La radio-immunodétection au moyen d'anticorps mono-Clonaux :

Son principe est de diriger un isotope gamma-émetteur sur les cellules tumorales au moyen d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène tumoral. Les résultats pour les MH sont décevants car bien que la spécificité soit souvent supérieure à 90%, la sensibilité est faible de l'ordre de 50 à 70% [28]

g.3. L'artériographie :

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

3.2. Bilans biologiques :

a. Bilan hépatique :

Les anomalies biologiques sont peu spécifiques et peu sensibles. Elles traduisent une cytolyse et/ou une cholestase sans aucune corrélation avec le volume ou le nombre de métastases hépatiques.

Le bilan hépatique englobe les phosphatases alcalines (PAL), les transaminases (ASAT, ALAT), la bilirubine, la lactico-deshydrogénase (LDH) et la GGT. Tous ces examens sont peu sensibles et peu spécifiques, leur élévation traduit presque toujours une forme évoluée [71]. Il est peu sensible et peu spécifique dans la détection des MH: 34% de faux positifs ont été décrits [94].

L'augmentation concomitante de l'ACE et des PAL a une sensibilité de 88% pour la détection des MH. Un taux très élevé de PAL ou de LDH est de plus un facteur de mauvais pronostic [94].

Dans notre étude : l'augmentation du taux des PAL, de GGT et une hypertransaminasémie étaient les perturbations les plus observées du bilan hépatique en cas de MH.

b. Marqueurs tumoraux :

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 rétros péritonéaux que les récives locales, pulmonaires ou péritonéales [95]. 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 [62].

Deux études prospectives portant sur 71 et 305 patients ont retrouvé une sensibilité proche de 100% dans la confirmation du diagnostic de MH si le dosage de l'ACE était associé à une image échographique d'une lésion au niveau du foie et un taux élevé de gamma glutamyl transférase (GGT) [96, 97].

Dans notre étude : au moment du diagnostic des MH, 78,2% des patients avaient un taux sérique élevé de l'ACE alors que 21,8% avaient un taux normal, ce qui rejoint les données de la littérature. (Tableau XXIV)

Tableau XXIV : Taux de l'ACE selon les différentes études.

Etude	Taux d'ACE normal (%)	Taux d'ACE élevé(%)
Ueno et al [39]	25,88	74,12
Wong et al [37]	38,30	61,70
Shaheen et al [40]	42,00	58,00
Notre étude	21,8	78,2

VI. Bilan pré-thérapeutiques des métastases hépatiques:

Une fois le diagnostic des MHCCR posé, le choix du traitement dépendra du bilan d'extension et du bilan d'opérabilité.

Le bilan pré-thérapeutique doit être précédé d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux afin d'évaluer le statut OMS (Organisation Mondiale de la Santé) du patient, et d'évaluer les possibilités de prise en charge des lésions métastatiques.

1. Bilan d'opérabilité :

Ce bilan est essentiel, comme avant tout type de chirurgie. La réalisation d'une chirurgie hépatique nécessite une prise en charge anesthésique de qualité, comprenant une prise en charge préopératoire spécifique. Les modifications hémodynamiques peropératoires sont fréquentes. Elles peuvent faire suite au clampage du pédicule hépatique ou de la veine cave en cas d'exclusion hépatique complète. Elles peuvent également être liées à une hémorragie peropératoire parfois importante nécessitant une prise en charge anticipée [101].

L'appréciation pré-opératoire de la fonction respiratoire par radiographie thoracique et EFR est importante du fait du retentissement de la chirurgie hépatique sur le lobe pulmonaire droit, de la paralysie diaphragmatique et des troubles de la mécanique ventilatoire consécutifs à la laparotomie.

L'évaluation de l'état du cœur par ECG et échographie cardiaque est aussi capitale et a pour but d'apprécier les possibilités de tolérance cardiaque à une éventuelle exclusion vasculaire.

Le bilan d'opérabilité doit être réalisé précocement lors de la découverte de lésions métastatiques car la prise en charge préopératoire (examens, type de chimiothérapie) est différente selon la stratégie ultérieure envisagée. La recherche d'une dénutrition fait également partie du bilan préopératoire et peut bénéficier d'une prise en charge spécifique (compléments alimentaires, immunonutrition entérale, nutrition parentérale,...)

2. Résécabilité :

2.1. Bilan d'extension :

La résection chirurgicale complète est le seul traitement des MHCCR susceptible d'être curatif. C'est pour cette raison qu'il est indispensable de s'appuyer sur un bilan optimal détectant l'ensemble de la maladie tumorale intra et extra-hépatique.

a. Clinique :

L'examen clinique doit être complet à la recherche de signes de métastases extra-hépatiques : examen abdominal et toucher rectal à la recherche d'une récurrence de la tumeur primitive, d'une carcinose péritonéale, palpation des aires ganglionnaires à la recherche d'un ganglion de Troisier.

b. Paraclinique :

b.1. Radiographie du thorax :

Elle permet de rechercher des métastases pulmonaires associées dans moins de 5% des cas, elle peut être complétée par une TDM thoracique au moindre doute (Il est recommandé de réaliser la TDM thoracique au même temps que l'exploration abdomino-pelvienne) [95].

Dans notre étude : elle a été réalisée chez tous les malades, elle a objectivé des lésions évocatrices de métastases pulmonaires chez 6 cas soit dans 10,9%.

b.2. TDM thoraco-abdomino-pelviennne (TDM TAP):

Le scanner évalue sur un plan hépatique le nombre de lésions, leurs tailles, leurs rapports avec les éléments vasculaires glissoniens, biliaires et sus-hépatiques.

Elle permet de rechercher des métastases extra-hépatiques notamment une extension thoracique, des signes en faveur d'une carcinose péritonéale, une évolution ganglionnaire, y compris dans le pédicule hépatique. D'après l'étude de Guren TK [98], les MH étaient le plus souvent associées à d'autres localisations soit dans 74,46% des cas, et étaient isolées dans 25,54 % des cas, également dans l'étude de Price T [99], les MH isolées étaient peu fréquentes et retrouvées que dans 10,21% des cas. Contrairement à notre étude qui a noté une prédominance des MH isolées retrouvées dans 72,8% des cas et associées à d'autres localisations dans 27,2% des cas.

b.3. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été classiquement acceptée comme méthode de choix pour le diagnostic des métastases osseuses. Elle permet d'évaluer simultanément l'ensemble du squelette osseux, de classer les différentes lésions et d'évaluer la réponse au traitement. Elle a une sensibilité plus élevée que les radiographies pour la détection des métastases. Néanmoins, les lésions ostéolytiques pourraient ne pas apparaître sur la scintigraphie en raison d'un manque de réaction ostéoblastique chez certaines tumeurs solides [100].

Elle a été réalisée chez un seul malade soit dans 1,8% des cas.

2.2. Volumétrie et évaluation de la fonction hépatique

Le scanner permet de réaliser une reconstruction tri-dimensionnelle avec volumétrie afin d'évaluer le volume du futur foie restant. Sur chaque coupe, les contours des différents segments hépatiques sont tracés. Ces mesures sont réalisées de l'extrémité supérieure du dôme hépatique jusqu'à l'extrémité inférieure du foie. En fonction du type de chirurgie prévue, on peut estimer le pourcentage que représente le futur foie restant, correspondant au volume du foie restant sur le volume hépatique total. Si le résultat est supérieur à 40%, la volumétrie ne contre-indique pas le geste chirurgical. Si le résultat est inférieur à 25%, le geste ne peut pas être réalisé d'emblée du fait du risque élevé d'insuffisance hépatique post-opératoire.

-La fonction hépatique :

Elle est systématiquement évaluée par la biologie hépatique : bilirubine libre et conjuguée et le reste du bilan hépatique à la recherche d'une cholestase, d'une cytolyse. On recherche également une insuffisance hépatique par le dosage de l'albuminémie, le dosage du facteur V et surtout du Taux de Prothrombine (TP).

En cas de résultats de volumétrie hépatique intermédiaire (entre 25% et 40% pour le volume du futur foie restant), il peut être licite d'évaluer la fonction hépatique par la clairance du vert d'indocyanine. Cette clairance est évaluée par l'administration intraveineuse de vert d'indocyanine (habituellement 0.5 mg/kg). Des mesures sanguines sont réalisées 5, 10 et 15 minutes après l'injection. La clairance hépatique du vert d'indocyanine est calculée à partir de la décroissance des concentrations sanguines. Il est alors possible d'évaluer la clairance hépatique du futur foie restant en multipliant cette clairance hépatique totale par le pourcentage du volume du foie restant. Cette mesure est importante car elle permet de dépister des sujets chez qui l'hépatectomie majeure est à haut risque d'insuffisance hépatique post-opératoire malgré un volume de foie restant considéré comme suffisant.

2.3. Critères de résécabilité :

Deux postulats sont déjà établis [103]:

- la résection chirurgicale complète des métastases hépatiques des cancers colorectaux (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 [104].

La résécabilité des 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.

a. Evaluation technique de la résécabilité

a.1. Méthodes :

L'évaluation de la résécabilité des MHCCR comporte:

- une évaluation préopératoire optimale : la détection de toute la masse tumorale intra et extra-hépatique ainsi que les rapports vasculaires de la ou des tumeurs hépatiques sont les éléments déterminants de la résécabilité [102,105].
- une évaluation per-opératoire aussi complète que possible : exploration visuelle et palpatoire systématique du foie et de la cavité abdominale et échographie per-opératoire, indispensable pour l'évaluation finale de la résécabilité.

L'exploration laparoscopique avec écho-laparoscopie peut être proposée dans le bilan de résécabilité notamment en cas de forte suspicion préopératoire d'irrésécabilité (évaluation du futur foie restant, suspicion de carcinose), évitant ainsi des laparotomies inutiles.

a.2. Définition « technique » de la résécabilité :

Les MHCCR sont techniquement résécables si :

- ✓ l'hépatectomie laisse un parenchyme restant intact avec sa 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 morbidité opératoires prévisionnelles sont minimales [97].

✚ Evaluation de la faisabilité anatomique de la résection :

En cas de tumeur unique ou de tumeurs multiples uni lobaires, les contre-indications d'ordre technique sont exceptionnelles. En cas de tumeurs multiples bilatérales:

- Le nombre et la localisation des métastases peuvent être un facteur de non résécabilité. L'hépatectomie totale pour éradiquer l'ensemble des lésions avec transplantation ne peut être retenue.
- Les rapports vasculaires des différentes tumeurs sont souvent le facteur limitant : atteinte des deux pédicules portaux droit et gauche, envahissement d'un pédicule portal par une métastase et de la ou des veines sus-hépatiques controlatérales par une autre lésion, enfin atteinte même partielle des trois veines sus-hépatiques [106].

La gestion de ces problèmes vasculaires peut faire appel à des techniques d'hépatectomies complexes avec reconstructions vasculaires qui ne peuvent être réalisées et évaluées que dans des cas sélectionnés au sein d'une équipe spécialisée.

✚ Evaluation volumétrique et fonctionnelle :

L'évaluation fonctionnelle du parenchyme restant doit être faite en terme quantitatif (calcul volumétrique validé à partir de la tomодensitométrie) et qualitatif, sachant que les estimations de ce volume tolérable résiduel dans la littérature vont de 25 à 40%. On dispose aujourd'hui de moyens fiables et validés pour faire ce calcul. Les volumes sont extrapolés à partir des images de la TDM et les progrès de l'imagerie ont amélioré la précision de ces calculs (TDM à Acquisition rapide, reconstructions en trois dimensions, logiciels intégrés) [107,108].

✚ Evaluation du risque opératoire :

L'évaluation anesthésique doit prendre en compte le geste prévisionnel et le mode de clampage. L'âge en soi ne doit pas être une contre-indication à la réalisation d'une hépatectomie : Seul l'âge physiologique doit être pris en compte.

La technique opératoire (étendue de l'exérèse, clampages, contrôles vasculaires) doit viser à prévenir les principaux risques des hépatectomies : insuffisance hépatocellulaire et hémorragie [117]. La résecabilité technique dans le cas des réhépatectomies doit reposer sur le même raisonnement anatomique et volumétrique que la première hépatectomie.

Au terme de cette évaluation technique, on peut définir 2 niveaux de difficulté (*figure 45*):

- ❖ **RESECABILITE DE CLASSE I** : résecabilité évidente: par une hépatectomie classique (hépatectomie conventionnelle de 4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel).
- ❖ **RESECABILITE DE CLASSE II** : résecabilité possible: par une hépatectomie complexe ou très large requérant une procédure difficile et/ou risquée.

La chirurgie des MHCCR doit être réalisée par un chirurgien expérimenté disposant d'un échographe per-opératoire dans une structure de soins adaptée au risque du geste.

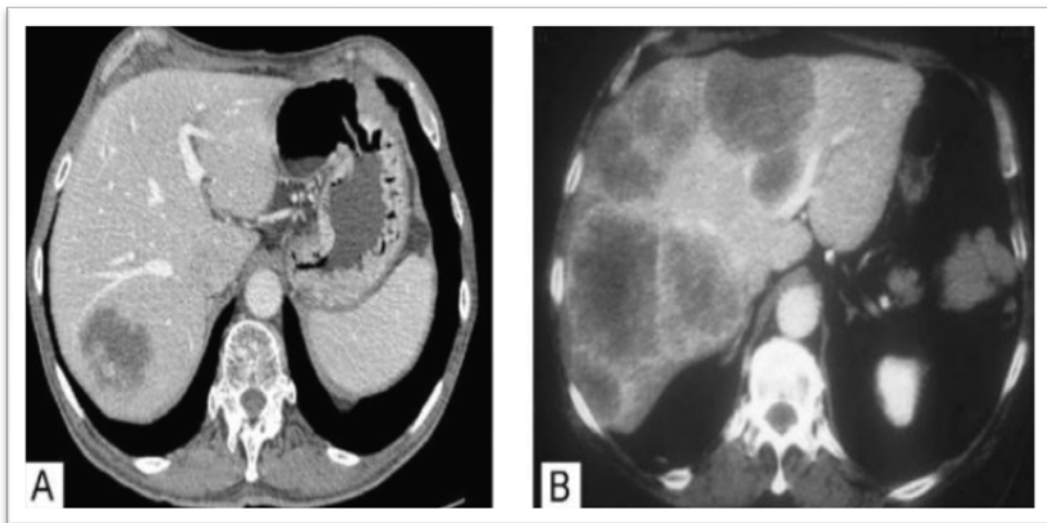


Figure 45 [109]: Métastase hépatique unique du secteur postéro-latéral du foie (Classe I) (A). Métastases multiples volumineuses et bilobaires potentiellement résecables b (Classe II) (B).

b. Critères carcinologiques de résecabilité :

La décision de réséquer d'emblée des MHCCR doit prendre en compte tous les caractères carcinologiques de la maladie [108].

b.1. Facteurs dépendant de la maladie initiale :

En cas de métastase(s) synchrone(s), l'exérèse hépatique peut être faite dans le même temps opératoire que la tumeur primitive (exérèse combinée) si les compétences sont réunies [110]. La réalisation d'une exérèse combinée reste donc à l'appréciation du chirurgien mais elle n'est pas recommandée dans les circonstances suivantes: intervention colique dans un contexte d'urgence, maladie colorectale localement avancée ou maladie hépatique de résécabilité de classe II [111]. En cas de métastase(s) métachrone(s), le stade de la tumeur primitive ne doit pas influencer sur la décision.

b.2. Facteurs en rapport avec la maladie hépatique :

En cas de résécabilité de classe I, aucun des critères suivants, même s'ils sont reconnus individuellement comme des facteurs pronostiques péjoratifs, ne doit limiter l'indication opératoire: taille, nombre, caractère bilobaire des MCR, envahissement vasculaire ou biliaire, taux d'ACE.

Par contre, en cas de résécabilité de classe II, l'association de plusieurs de ces facteurs péjoratifs peut faire discuter un traitement chimiothérapique préopératoire en concertation multidisciplinaire, au mieux dans le cadre d'un essai clinique [108].

Une ré-hépatectomie est justifiée sur les mêmes critères que pour la première hépatectomie.

b.3. Facteurs en relation avec la technique chirurgicale :

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

Des études ont suggéré que la marge de résection doit être d'au moins de 1cm pour assurer un taux de survie à 5ans de l'ordre de 45% [112]. Ambiru et coll. étudiant les pièces de résection de 168 patients réséqués ont trouvé des micrométastases dans 31% des cas situées à une distance moyenne de 3mm [113]. Et une équipe japonaise a récemment montré que 80% des récurrences locales se développent dans une marge de 2mm par rapport à la métastase [114]. Une marge de 2mm pourrait donc s'avérer suffisante dans la majorité des cas.

A la lumière de ces résultats, Il est recommandé d'avoir une marge prévisionnelle d'au mieux 1 cm (recommandations existantes FFCD), et au moins de 5 mm.

b.4. Facteurs dépendant de la maladie extra hépatique :

✚ L'atteinte ganglionnaire pédiculaire ou coeliaque [115] :

Le diagnostic certain pré opératoire d'adénopathie(s) métastatique(s) locorégionale(s) est une contre indication à la chirurgie d'emblée.

L'examen visuel et palpatoire des aires ganglionnaires pédiculaires et coeliaques doit être réalisé avant tout geste hépatique; tout ganglion suspect (par sa taille ou sa texture) doit être prélevé pour examen extemporané.

En cas de ganglion pédiculaire envahi, si la résécabilité est de classe I, la chirurgie avec curage ne peut être contre-indiquée, mais cette décision doit néanmoins s'intégrer dans une approche multidisciplinaire. Par contre, si la résécabilité est de classe II, la chirurgie n'est pas recommandée.

✚ Autres localisations intra-abdominales :

Un site tumoral extra-hépatique non complètement résécable (non R0) est une contre-indication à l'hépatectomie.

Si cette localisation extra-hépatique est résécable : l'hépatectomie associée à la résection de la maladie extra-hépatique ou d'un envahissement de contact est réalisable d'emblée. Néanmoins, l'existence de plusieurs éléments carcinologiques péjoratifs de la maladie hépatique et/ou la nécessité de faire une hépatectomie de classe II incitent à discuter une chimiothérapie première.

✚ La maladie métastatique extra-abdominale :

L'existence de métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) ou de localisation(s) extra-abdominale(s) non pulmonaire(s) (os, cerveau, adénopathies extra-abdominales) contre-indique la résection hépatique.

La découverte de métastase(s) pulmonaire(s) résécable(s) doit pousser à vérifier le caractère isolé des deux localisations et envisager, dans ce cas, une double chirurgie à visée curative. Le temps hépatique doit être réalisé en premier [116].

AU TOTAL : Dans le thésaurus de la fédération francophone de cancérologie digestive, les critères de résécabilité et d'opérabilité retenus sont :

- *Le terrain du patient* : compatible avec une anesthésie générale et une résection hépatique.
- *Critères techniques* : s'assurer de la possibilité de laisser en place un volume résiduel de foie sain entre 25 et 40 %.
- *Critères carcinologiques* : vérifier l'absence de localisation tumorale extra-hépatique non résécable en totalité (en pré et en per-opératoire)
- *Critères anatomiques*: connaître l'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques) afin de laisser, après la chirurgie, un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire.
- *La chimiosensibilité en cas de traitement préopératoire* : s'assurer de l'absence de progression sous chimiothérapie [118, 96, 119, 82].

Les MHCCR étaient opérées à visée curative dans 6,3% des cas quand il s'agissait de métastases synchrones et 16,9% des cas pour les métastases métachrones [120].

Dans l'étude américaine [121], environ 20% des métastases hépatiques étaient réséqués.

Dans notre étude :

Les MHCCR étaient opérées à visée curative dans 25,4 % (n=14/55) :

- La résécabilité des MH synchrones était de 18,1 % (n=10/55) dont elle était combinée à celle de la tumeur primitive dans 14,5%, et différée dans 3,6%.
- La résécabilité des MH métachrones était de 5,4% (n=3/55)
- La résécabilité des MH inauguraux était de 1,8% (n=1/55)

VII. Traitement des métastases hépatiques :

Le traitement des malades porteurs de MHCCR a connu des progrès considérables au cours des dernières années. Les moyens thérapeutiques tels que la chirurgie, la chimiothérapie, les méthodes de destruction locale se sont améliorés.

La prise en charge multidisciplinaire est devenue une garantie de la qualité du traitement [119].

A. BUT DU TRAITEMENT

Le traitement des MHCCR a pour but de :

- Réséquer les métastases
- Réduire la taille tumorale
- Améliorer la résécabilité
- Améliorer la survie et la qualité de cette survie

Afin d'éviter des complications post opératoires ; l'exérèse des lésions doit être complète en respectant certaines règles :

- La chirurgie des métastases hépatiques n'est indiquée que si une résection complète (R0) est possible.
- Une conservation de parenchyme fonctionnel correspondant à au moins 30 % de la masse hépatique.
- Une limitation des déperditions sanguines.
- Le respect d'une marge de sécurité d'au moins 1 cm.
- Le respect des pédicules glissoniens destinés aux segments réséqués.

B. MOYENS THERAPEUTIQUES

1. La résection chirurgicale des métastases hépatiques :

1.1. La résection chirurgicale :

La résection chirurgicale est le seul traitement à visée curative des métastases hépatiques de cancer colorectal. La survie à cinq ans a augmenté actuellement jusqu'à 58% pour des cas bien sélectionnés, grâce à l'amélioration et la combinaison entre chirurgie, chimiothérapie, embolisation et techniques ablatives comme la radiofréquence ou la cryothérapie.

La résection hépatique est actuellement réalisée avec une morbidité faible et une mortalité opératoire voisine de 1 % dans les centres spécialisés. Toutefois, parmi les patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux, seuls 10 à 20 % sont éligibles pour la résection [120].

a. Classification des hépatectomies : [107.121]

Les hépatectomies se divisent en trois grands groupes :

- Les hépatectomies typiques (anatomiques) définies par une exérèse limitée par un plan de scissure anatomique : on parle donc d'hépatectomie (sous-entendu hémi-hépatectomie) droite ou gauche, de sectoriectomie, de segmentectomie.
- Les hépatectomies atypiques (non anatomiques) consistant en une exérèse ne correspondant pas à une partie anatomique du foie et par conséquent dont le plan de section ne passe pas par une scissure anatomique.
- Les tumorectomies ou métastasectomies qui enlèvent seulement la tumeur sans réséquer de parenchyme hépatique. Ce ne sont pas des hépatectomies à proprement parler.

L'expression d'hépatectomie réglée correspond aux hépatectomies avec contrôle vasculaire premier. Elle est opposée aux hépatectomies par voie parenchymateuse sans contrôle vasculaire.

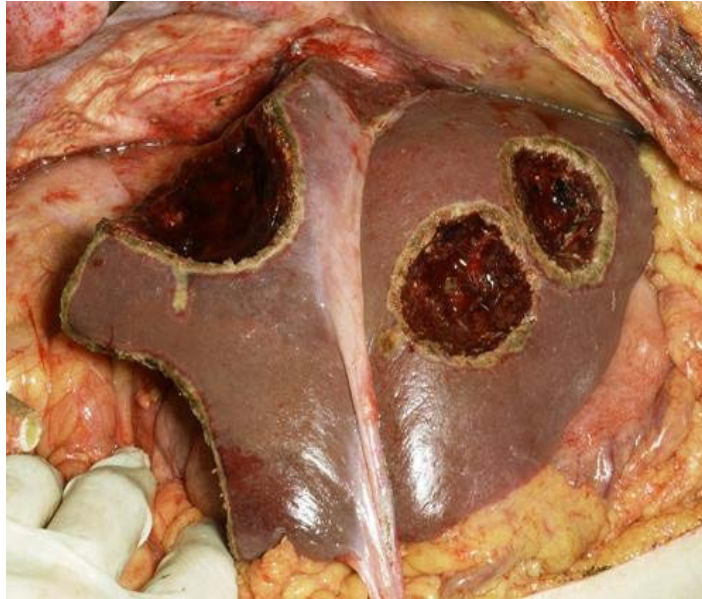


Figure 46 : Résection anatomique (hépatectomie droite) et non anatomique (tumorectomies du lobe gauche et du segment IV).

b. Dénomination anatomique des hépatectomies :

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

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

Les hépatectomies qui enlèvent plus de segments qu'une hépatectomie majeure sont appelées «élargies». Il s'agit de l'hépatectomie droite élargie au segment 4 ou au segment 1 (qui enlève cinq segments) ainsi que de l'hépatectomie gauche élargie au segment 1 (quatre segments). Elles sont dites «superélargies» s'il s'agit d'une hépatectomie droite élargie aux segments 4 et 1 ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8, 5 et 1 (six segments) ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8 et 5 (cinq segments).

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

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

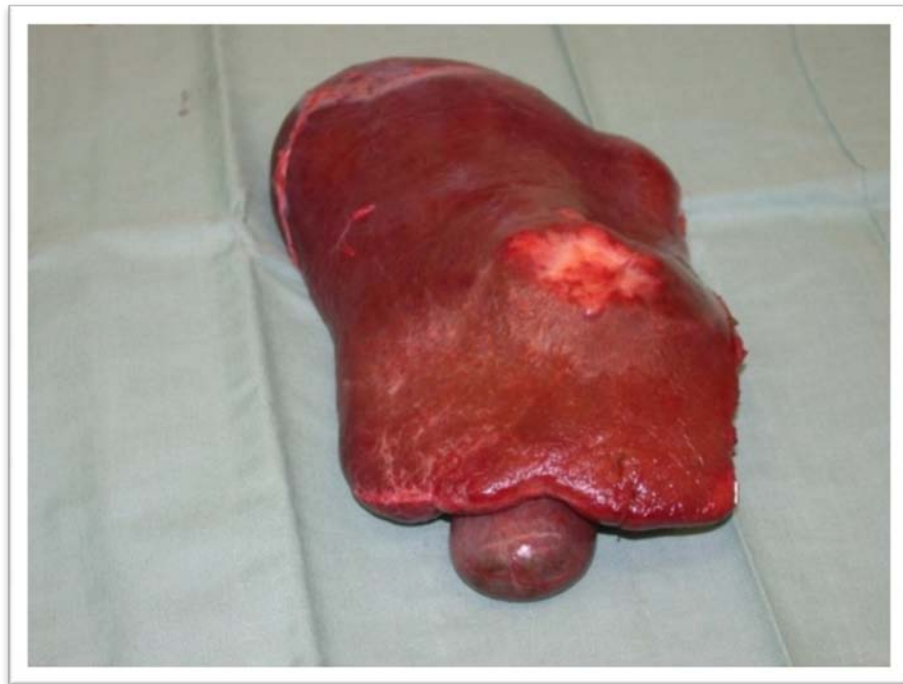


Figure 47 : Pièce d'hépatectomie droite pour une métastase du segment V

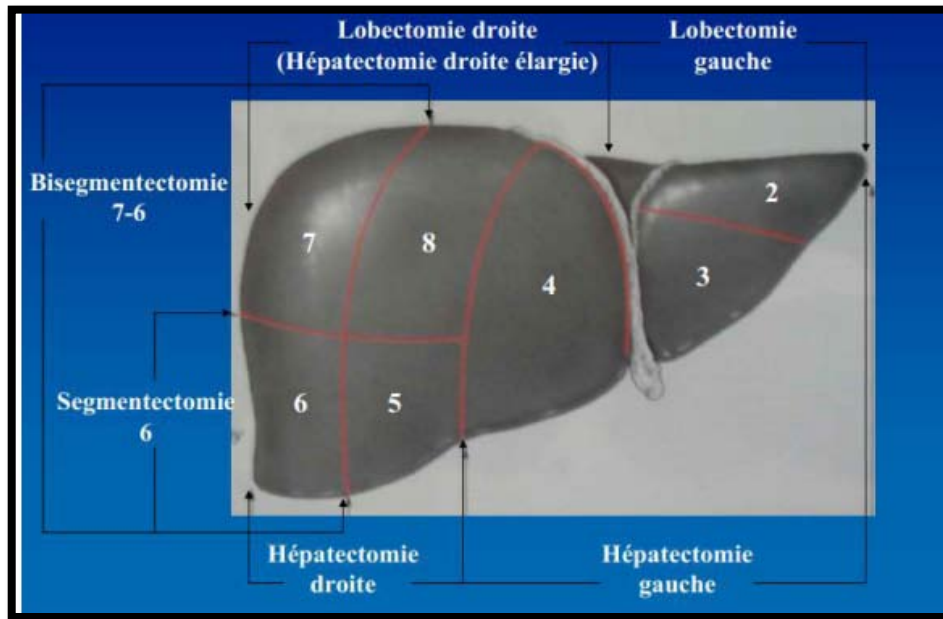


Figure 48: Schéma récapitulatif des différentes hépatectomies typiques [122].

Dans notre étude : la résection hépatique a consisté en :

- ✓ Une métastasectomie chez 7 malades soit 50% des cas.
- ✓ Une hépatectomie réglée chez 2 malades soit 14,3% des cas.
- ✓ Une segmentectomie chez 4 malades soit 28,6% des cas.
- ✓ Une lobectomie chez 1 patient soit 7,1% des cas.

c. Technique chirurgicale [123, 124]

c.1. Installation :

Le patient est installé en décubitus dorsal, les bras en croix à la disposition de l'équipe anesthésique, ou le bras droit le long du corps. Un billot adapté (draps roulés, ou idéalement billot en gel) est placé sous le malade, à la pointe des omoplates, permettant une meilleure exposition.

c.2. Voies d'abord: [125]

Différentes incisions peuvent être utilisées en chirurgie hépatique et notamment dans le traitement chirurgical des MHCCR. Le choix de celle-ci dépend de la morphologie du patient, du geste envisagé, de la localisation des lésions et des habitudes de l'opérateur.

❖ **Abord bi-sous-costale :** *(Figure 49)*

Elle est préférentiellement utilisée. Un trait de refend médian peut être ajouté pour offrir un meilleur accès aux segments supérieurs du foie (segments IV postérieur, VII, VIII). En cas de résection simultanée de la tumeur colique gauche ou rectale et des métastases hépatiques synchrones, une laparotomie médiane sur laquelle est branchée une incision sous-costale droite peut être utilisée.

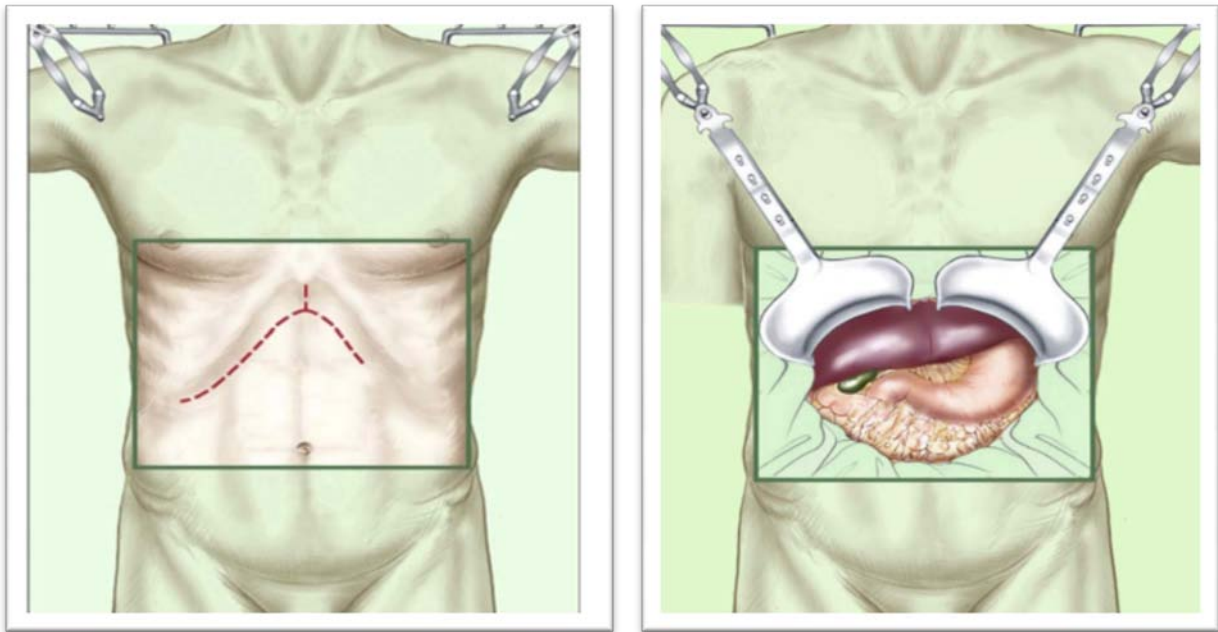


Figure 49 : Incision bi-sous-costale large [125]

❖ **Abord médian :** *(Figure 50)*

Une incision médiane peut être utilisée pour réaliser une hépatectomie, même portant sur le foie droit. Cette incision a comme avantage d'être plus simple à réaliser et à fermer et est donc susceptible de diminuer la durée opératoire. Les incisions médianes sont cependant réputées comme étant plus douloureuses, ayant un retentissement pulmonaire plus important.

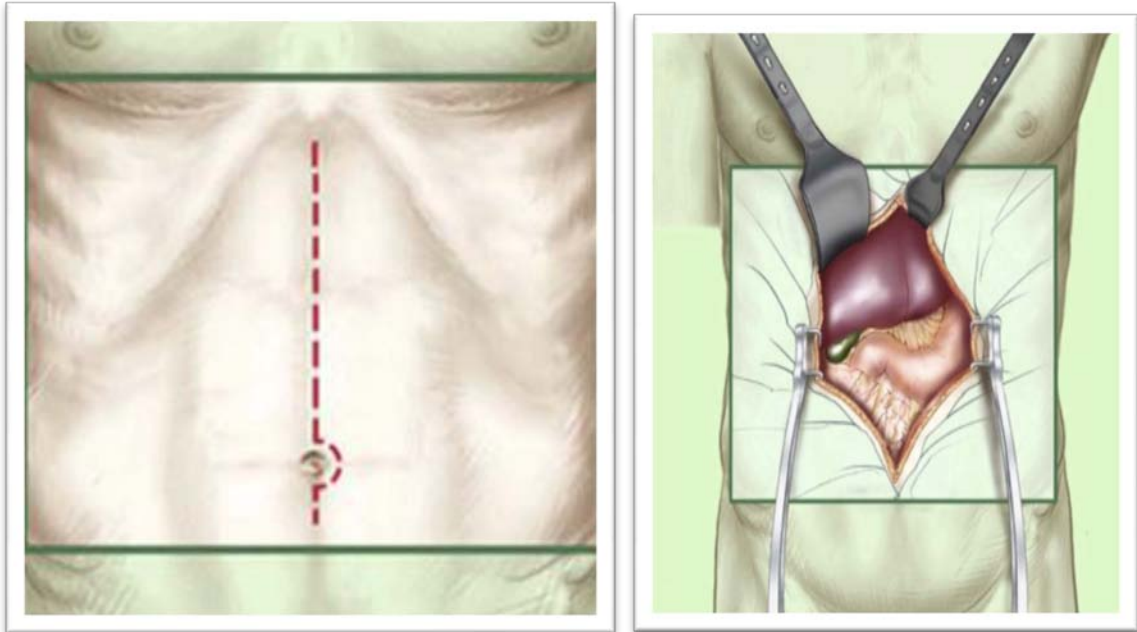


Figure 50: Incision médiane [125]

❖ **Incision de Makuuchi ou incision en J : (Figure 51)**

Il s'agit d'une incision médiane débutant sous la xiphoïde, s'étendant jusqu'à 5 cm au-dessus de l'ombilic, avant d'obliquer en « J » vers le neuvième espace intercostal, jusqu'à la ligne axillaire postérieure.

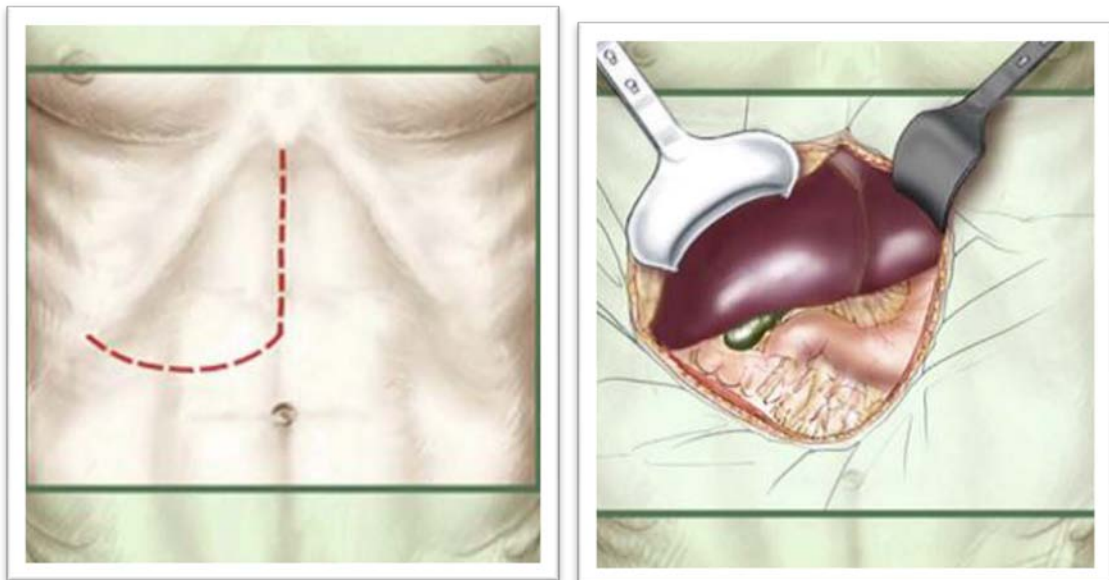


Figure 51 : incision de makuuchi en J [125].

❖ **Incision de Makuuchi modifié en L : (Figure 52)**

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

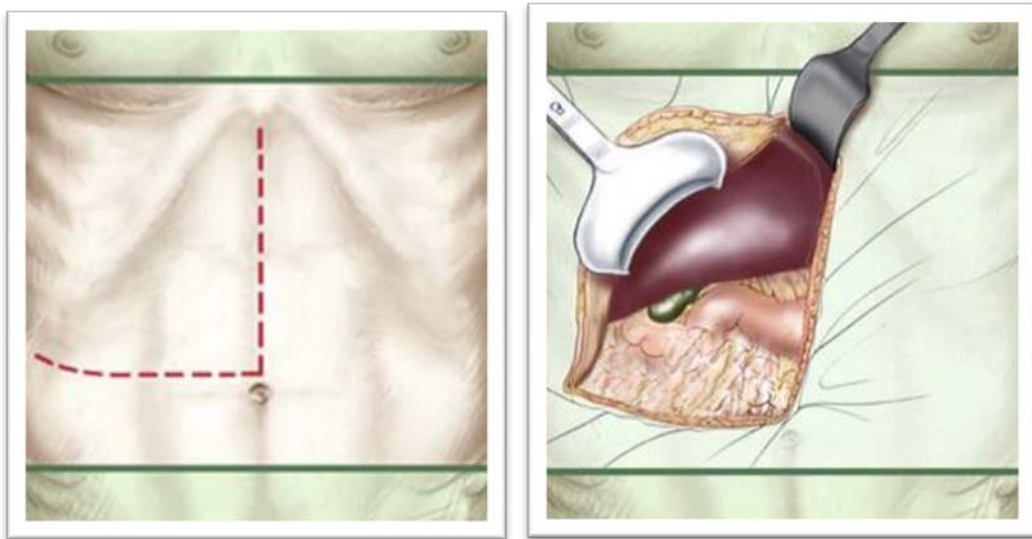


Figure 52 : incision de « Makuuchi modifié » le L [125].

❖ **Abord coelioscopique :**

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

avantages sont ceux de toute intervention coelioscopique (préservation pariétale et retour plus précoce aux activités antérieures) [126]. Cette voie d'abord est devenue possible, elle nécessite la maîtrise des techniques de la coeliochirurgie et de la chirurgie hépatique.

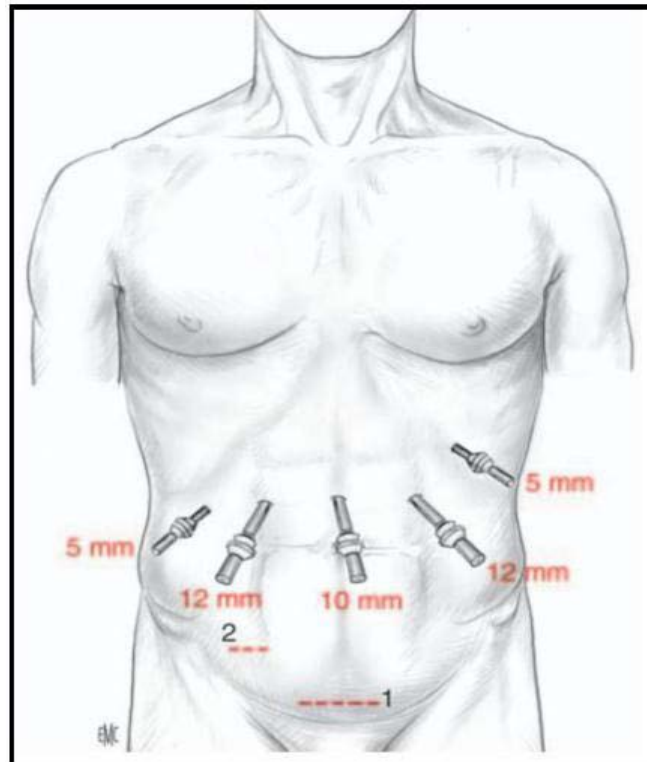


Figure 53 : Les sites des trocarts pour l'abord coelioscopique [127].

- Un trocart de 10mm en sus-ombilical (caméra)
- Deux trocarts de 12mm en transrectal droit et gauche respectivement (opérateurs)
- Deux trocarts de 5mm dans le flanc droit et en sous-costal gauche respectivement (rétracteurs, aspirateurs ou opérateurs).
- Site d'incision d'extraction de la pièce opératoire en pointillé : 1. transverse sus-pubienne, 2. ancienne cicatrice d'appendicectomie.

Dans notre étude : la voie d'abord la plus utilisée pour la résection hépatique était une incision médiane dans 64,3% des cas; sous-costale droite dans 35,7% des cas. L'abord coelioscopique n'a été jamais pratiqué.

1.2. Exploration abdominale et échographie hépatique per-opératoire :

À l'étage sous-mésocolique, l'ensemble du grêle est déroulé à la recherche de nodule de carcinose. Le cadre colique est palpé avec contrôle éventuel de la zone anastomotique en cas de résection colique préalable. Les mésos et le rétropéritoine sont également inspectés à la recherche d'adénopathies métastatiques ou de nodules de carcinose.

À l'étage sus-mésocolique, des adénopathies du pédicule hépatique, de la région duodéno-pancréatique et du tronc cœliaque sont recherchées. Une manœuvre de Kocher est réalisée afin d'explorer correctement la région inter aortico-cave et le pédicule mésentérique supérieur. Les coupes diaphragmatiques sont explorées minutieusement.

Au niveau du parenchyme hépatique, une première appréciation du nombre, de la situation et de la taille des métastases est effectuée par la palpation, complétée par une échographie per opératoire qui fournit au chirurgien des informations supplémentaires sur la structure interne du foie, permettant ainsi d'identifier parfaitement les rapports vasculaires et biliaires des métastases, et de détecter des MH qui sont passées inaperçues au bilan morphologique. Pourtant l'utilisation systématique de l'échographie per-opératoire lors d'une résection colorectale n'a jamais été recommandée [128].

Les lésions suspectes sont biopsiées pour examen anatomopathologique extemporané. Lorsque le parenchyme hépatique n'apparaît pas macroscopiquement sain ou lorsqu'une hépatectomie majeure est envisagée, une biopsie du foie non tumoral est réalisée pour examen extemporané afin d'apprécier la qualité du parenchyme hépatique (stéatose, fibrose, cirrhose).

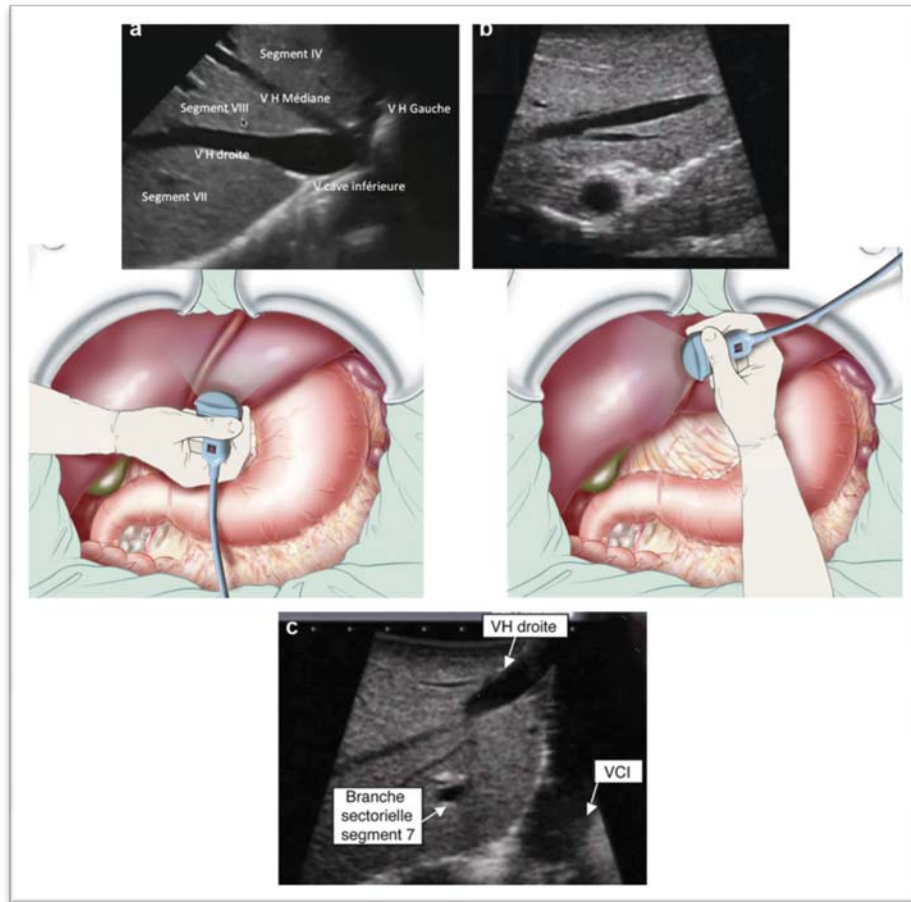


Figure 53 : Echographie per-opératoire du foie

Dans notre étude : L'exploration per opératoire du foie a été faite manuellement par le chirurgien chez tous nos patients. L'échographie per opératoire n'a jamais été réalisée chez nos patients.

1.3. Le contrôle vasculaire :

Au niveau du pédicule hépatique, une variation de la vascularisation artérielle du foie est recherchée par exploration du bord postéro-droit de la veine porte à la recherche d'une artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure et par ouverture du petit épiploon à la recherche d'une artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique gauche.

En fonction de la résection envisagée, un contrôle électif artério-porte peut être préparé par mise sur lacs des branches de l'artère hépatique et de la veine porte.

La veine cave inférieure est contrôlée en sous-hépatique au-dessus des veines rénales ainsi qu'en sus-hépatique et mise sur lacs. Un contrôle électif des veines sus-hépatiques est de plus en plus souvent réalisé. En cas d'hémorragie veineuse sus-hépatique, il permet le clampage sélectif des veines sus-hépatiques, évitant ainsi le recours à un clampage cave parfois mal toléré chez les patients âgés ou cardiaques.

1.4. Clampage vasculaire :(Figure 55)

Bien que l'on puisse réaliser des résections hépatiques sans contrôle vasculaire, le souci de diminuer au maximum les pertes sanguines durant une hépatectomie fait que le contrôle et le clampage vasculaire est un temps essentiel des hépatectomies. Le type de clampage utilisé doit être adapté à la résection réalisée et à la qualité du parenchyme hépatique, afin d'assurer au malade un rapport bénéfice/risque d'insuffisance hépato-cellulaire élevé.

Les différents clampages vasculaires au cours des hépatectomies sont :

a. Clampage total du pédicule hépatique ou manœuvre de Pringle :

Le pédicule hépatique est clampé en masse en excluant la voie biliaire principale, selon Pringle à l'aide d'un clamp vasculaire. Le clampage intermittent est mieux toléré que le clampage continu [129].

b. Clampage sélectif par abord hilair ou supra-hilaire :

Il consiste à clamer seulement les éléments veineux et artériels hépatiques de la partie à réséquer.

c. Clampage intra-parenchymateux par ballonnet intra-portale :

Il consiste à une occlusion veineuse par un cathéter à ballonnet sous repérage échographique de la branche portale du segment à réséquer.

d. Exclusion vasculaire totale :

Elle associe le clampage pédiculaire et le clampage de la veine cave inférieure. Elle est exceptionnellement utilisée et réservée à des métastases volumineuses ou qui ont une relation étroite avec la veine cave inférieure [129].

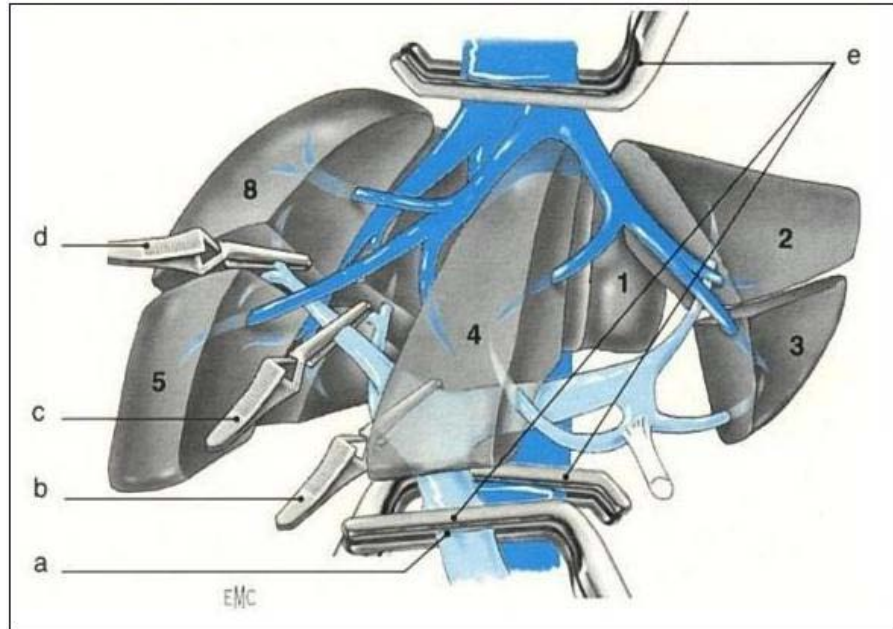


Figure 55 : Différentes modalités de clampage de la circulation artério-portale et cave [129].

- a. Clampage pédiculaire ou manœuvre de Pringle.
- b. Clampage sélectif.
- c. Clampage suprahépatique.
- d. Clampage intrahépatique.
- e. Exclusion vasculaire totale (clampage pédiculaire cave sous-hépatique et cave sus-hépatique).

1.5. Section parenchymateuse :

Après incision de la capsule de Glisson, la section parenchymateuse est réalisée à la pince hémostatique fine (Kellyclasié) ou à l'aide d'un bistouri ultrasonique. Les pédicules accessoires sont soit électrocoagulés à la pince bipolaire, soit liés à l'aide d'un fil résorbable 2/0 ou 3/0, soit clipés au fur et à mesure à l'aide de clips résorbables (Absolock). Les pédicules principaux et les veines sus-hépatiques sont suturés ou liés ou plus rarement agrafés à l'aide d'une agrafeuse linéaire automatique de type vasculaire.

Cette dernière est particulièrement utile pour le contrôle de la veine sus hépatique droite en cas d'hépatectomie droite.

1.6. Traitement de la tranche d'hépatectomie :

L'hémostase est complétée à l'aide de ligatures serties fines de monofil non résorbable 5/0. Le coagulateur à argon est également utilisé avec prudence à proximité des veines sus-hépatiques afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse. La biliostase est vérifiée par l'injection de sérum coloré au bleu de méthylène par l'intermédiaire du drain transcystique. Les fuites biliaires éventuelles sont aveuglées par une suture fine de monofil résorbable 5/0. Des études expérimentales ont rapporté des effets biologiques convaincants sur les propriétés hémostatiques et biliostatiques de certaines « colles » ou « compresses » appliquées sur la tranche afin de diminuer les complications hémorragiques et biliaires post-opératoires. Mais les études cliniques, très hétérogènes, ont donné lieu à des résultats contradictoires ne permettant pas actuellement de recommandation sur leur usage systématique [130].

1.7. Curage ganglionnaire :

Un curage hépatique est systématique et peut nécessiter une analyse extemporanée en cas de suspicion d'envahissement ganglionnaire, principalement au niveau cœliaque. En effet, un envahissement ganglionnaire cœliaque rend le plus souvent inutile un geste d'exérèse hépatique car le risque de récurrence est alors très important. A l'inverse une adénopathie hépatique ne contre-indique pas toujours la chirurgie hépatique et l'analyse extemporanée ne présente alors autant d'intérêt.

1.8. Stratégie chirurgicale :

En cas d'atteinte métastatique hépatique synchrone, trois stratégies chirurgicales distinctes peuvent s'envisager pour chaque patient en fonction de la taille de la tumeur primitive et de l'atteinte hépatique.

a. Stratégie séquentielle :

Cette approche privilégie l'exérèse de la tumeur primitive suivie de la chirurgie des lésions hépatiques encadrée par une chimiothérapie périopératoire de type FOLFOX4, selon une

stratégie dite séquentielle [131, 132]. Cette approche évite toute complication de la tumeur primitive et permet un bilan radiologique exhaustif hépatique avant la chirurgie à visée carcinologique. La chirurgie séquentielle de la tumeur primitive et des métastases hépatiques synchrones est donc recommandée en cas d'exérèse hépatique et colorectale majeures [133].

Le principal désavantage de cette approche est que les patients ayant des complications graves après l'exérèse du primitif (10–15%) ne peuvent pas bénéficier d'une chimiothérapie postopératoire ; dans ce contexte les métastases hépatiques peuvent évoluer et devenir non résécables. Le deuxième désavantage est celui de nécessiter deux interventions chirurgicales ce qui diminue la qualité de vie des patients et augmente le coût de la prise en charge.

b. Stratégie combinée en un temps :

La stratégie combinée consiste à traiter chirurgicalement la tumeur primitive en même temps que les lésions hépatiques afin d'éviter une majoration de la diffusion métastatique au niveau du foie. Celle-ci est envisageable en cas de lésions hépatiques limitées et d'une chirurgie réalisée dans un centre expert compte tenu du temps de la procédure. L'avantage principal est la réalisation d'une seule intervention chirurgicale permettant de ne pas différer l'initiation de la chimiothérapie adjuvante lorsque celle-ci est retenue sur des critères histo-pronostiques défavorables.

Elle peut être discutée en fonction de l'étendue du geste hépatique (notamment en cas de résection limitée pour une lésion facile d'accès) et colorectal selon l'expertise du centre. Une chirurgie combinée n'est pas recommandée en cas de résection colorectale R0 peu probable, de tumeur colorectale compliquée (perforation, occlusion, hémorragie) ou de résection hépatique majeure (≥ 3 segments) [133]. Il est actuellement admis par la plupart des équipes chirurgicales qu'il faut éviter l'association des deux gestes majeurs lors d'une même intervention. Ainsi il est déconseillé d'associer une résection hépatique majeure à une résection rectale basse. De même tout geste sur la tumeur primitive devrait être évité lors de la réalisation d'une hépatectomie extrême (> 4 segments). Dans la littérature, les séries concernent surtout des métastases de

classe I et le taux de mortalité est variable selon les études, allant de 0 à 10%, et de 11 à 47% pour le taux de morbidité.

c. Stratégie inversée

Enfin, la stratégie dite inversée, qui consiste à opérer les métastases hépatiques en premier à l'issue d'une chimiothérapie préopératoire puis la tumeur primitive en l'absence de complications de type occlusion ou perforation de la tumeur en place au diagnostic. Le rationnel de ce schéma est la prévention de la progression de la maladie métastatique hépatique au décours du traitement de la tumeur primitive. Cette approche a été évaluée dans les cancers du côlon dans 5 essais randomisés et 2 méta-analyses qui concluent à l'égalité des stratégies séquentielles ou reverse en termes de survie [132, 134–139].

En ce qui concerne les cancers du rectum, il n'existe pas de consensus validé. La stratégie inversée a été évaluée dans 2 séries rétrospectives et les données de la littérature privilégient la chirurgie du site tumoral le plus évolué en premier. Le choix entre une chirurgie combinée et une chirurgie séquentielle (éventuellement séquentielle « inversée ») doit être discuté en fonction de l'état général du patient, de l'extension de la maladie hépatique, du risque de complications postopératoires inhérent à chacun des 2 gestes et de l'expertise du centre.

d. Stratégie chirurgicale en deux temps

Cette stratégie s'applique particulièrement aux MH bilobaires métachrones de classe II voire III rendues secondairement résécables après une bi voire une tri-chimiothérapie de cytoréduction.

Schématiquement, le principe est de nettoyer le futur foie restant de ces métastases et d'emboliser la veine porte du foie controlatéral lors du premier temps.

Le traitement de la tumeur primitive, si elle est encore en place, peut s'intégrer au premier temps. Après un délai moyen de deux mois incluant le plus souvent la réalisation d'une chimiothérapie d'intervalles, le deuxième temps consiste à réséquer le foie embolisé. Environ un quart des patients ne peut avoir ce deuxième temps, principalement en raison d'une progression tumorale.

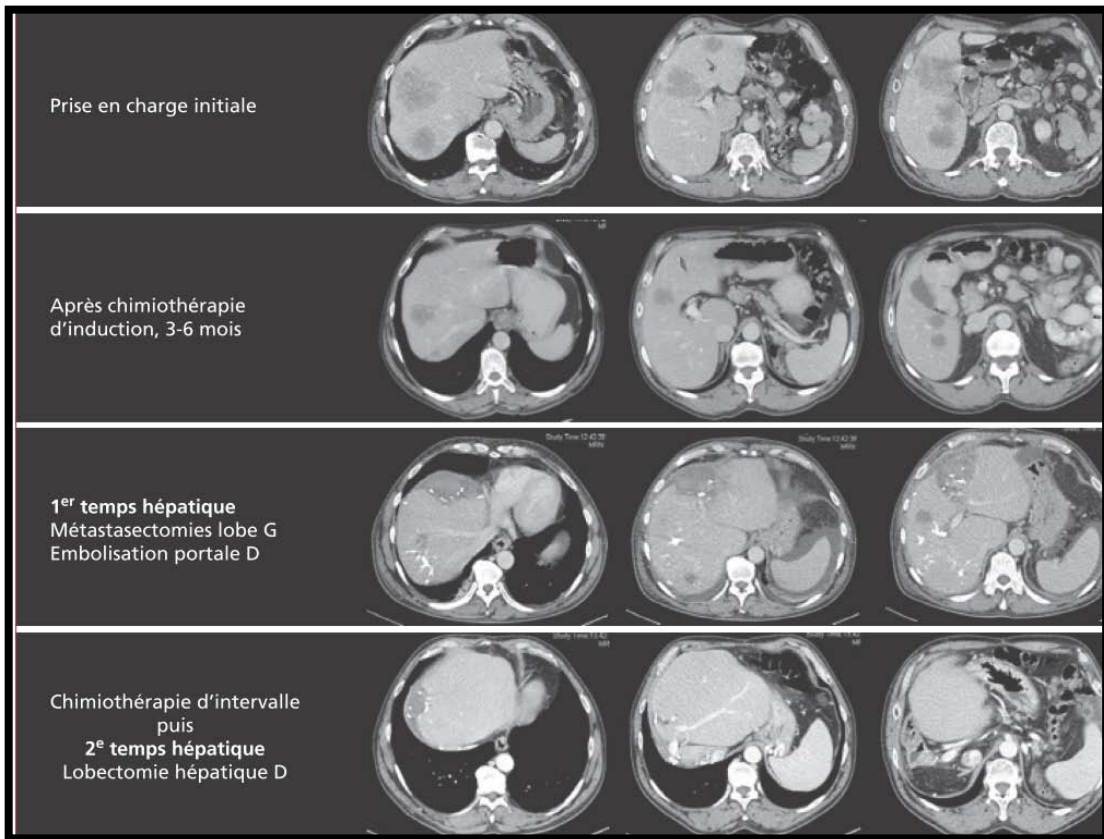


Figure 56: Exemple de chirurgie hépatique en 2 temps. [140]

2. Les traitement par destruction locale des métastases hépatiques (TDLMH) :

Les techniques de destruction focalisée, dont la radio-fréquence (RF) est le principal représentant, peuvent être utilisées en alternative ou en association à un traitement chirurgical.

Ces techniques ont pour but de réaliser une destruction tumorale tout en épargnant au maximum le parenchyme hépatique non tumoral.

De nombreuses études rétrospectives ont démontré la faisabilité et l'efficacité de ces techniques dans le traitement des petites lésions tumorales si, et seulement si, la procédure est réalisée dans les règles (positionnement de la sonde sous contrôle écho-guidée, respect de la procédure selon la machine utilisée) et si les indications sont respectées (taille, rapports vasculaires) [141.142].

Cependant, le recul est insuffisant pour évaluer l'efficacité à long terme dans la plupart des études. Il est donc impératif de réaliser le plus possible de TDLMH dans le cadre d'essais cliniques dans le but de bien les maîtriser.

2.1. L'ablation par radiofréquence : [143]

La radiofréquence est la technique de destruction focalisée la plus employée. Elle représente une alternative thérapeutique potentiellement curative en cas de contre-indication chirurgicale. Elle permet également d'augmenter le nombre de patients candidats à une chirurgie lors de métastases hépatiques considérées comme non résécables.

La radiofréquence (RF) est une technique de destruction focalisée par hyperthermie. Elle permet de délivrer in situ un courant électromagnétique sinusoïdal à hautes fréquences (375 à 500 kHz) par l'intermédiaire d'une ou de plusieurs électrode(s) intra- ou péri-tumorale(s), alimentées par un générateur de 60 À 250 W. Il existe deux modes principaux d'utilisation de la RF : monopolaire et bipolaire. Le traitement percutané s'effectue le plus souvent sous échographie, permettant un traitement ambulatoire rapide, peu coûteux, facile d'accès.

Les principaux inconvénients sont un manque d'exhaustivité du bilan lésionnel et un manque de fiabilité pour certaines localisations : sous-capsulaire, proche de gros vaisseaux ou d'autres organes (vésicule biliaire, tube digestif, dôme hépatique).

La voie chirurgicale est : meilleur staging intra-abdominal (recherche de carcinose et meilleure sensibilité de l'échographie per opératoire), association à un geste de résection (hépatique et/ou tumeur primitive) ; interruption possible de l'inflow (Manœuvre de Pringle), meilleure protection des organes adjacents. Ses inconvénients sont : la nécessité d'une anesthésie générale, l'invasivité, la durée d'hospitalisation plus longue, un coût plus élevé et les difficultés plus importantes que la voie percutanée en cas de récurrence.

La voie laparoscopique reste une approche mini-invasive réalisable en ambulatoire. Quelle que soit l'approche choisie, le positionnement de la sonde de RF reste l'élément crucial de la technique. Comme toute intervention invasive, la RF présente des effets secondaires comme la

douleur, le saignement au point de ponction, et la fièvre isolée et transitoire, ou des complications plus graves, et parmi elles, celles qui résultent d'une erreur technique : abcès hépatique en amont d'une anastomose bilio-digestive, lésion d'un calcul biliaire principal, plaie d'un organe adjacent, brûlures cutanées par malposition des plaques conductrices, troubles du rythme en absence de monitoring, essaimage d'un nodule tumoral sous capsulaire.

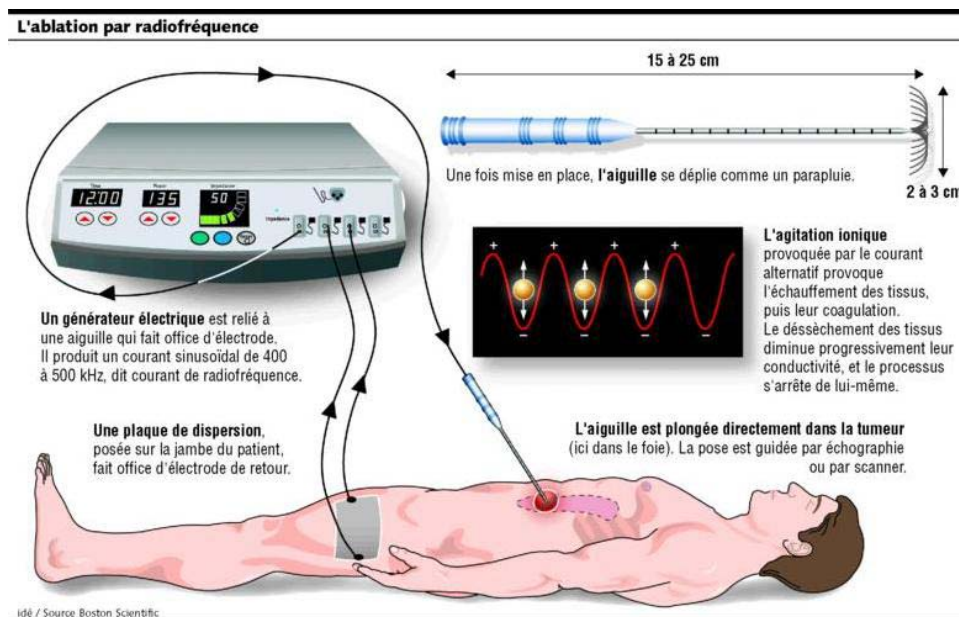


Figure 57 : Principe de la radiofréquence [144].



Figure 58: Traitement d'une métastase hépatique par radiofréquence sous guidage et monitoring ultrasonographique [145].

2.2. Thermo-ablation par cryothérapie :

La cryothérapie est une technique de destruction in situ utilisant comme agent physique le froid. Elle représente une des alternatives du traitement palliatif des MH et notamment des cancers colorectaux. Cette technique, plus ancienne que la radiofréquence, agit par refroidissement des tissus, formation de la glace dans les espaces extracellulaires et destruction des structures cellulaires par déshydratation [146].

L'argon ou de l'azote, est insérée dans la masse tumorale par une crysonde sous guidage échographique. La procédure est généralement réalisée après une laparotomie mais les approches laparoscopique et percutanée sont aussi pratiquées [147]. D'un point de vue méthodologique et technique, la cryothérapie connaît les mêmes contraintes que les radiofréquences, compte tenu de son caractère invasif pour l'organe. Les résultats cliniques [148] associent la cryothérapie à des taux de complications élevés, jusqu'à 40,7% contre 3,3% pour la radiofréquence, et un taux de récurrence tumorale de 13,6% contre 2,2% en cas de RF. Au sein des techniques émergentes, la cryothérapie est pour toutes ces raisons beaucoup moins utilisée.

2.3. Photo-ablation interstitielle par laser :

Le laser a été décrit pour la première fois dans le traitement des tumeurs hépatiques en 1989 [149]. Son principe repose sur la destruction tumorale par photo-coagulation avec conversion de l'énergie en chaleur.

Le LASER Nd- YAG avec une longueur d'onde de 1064 μm est le plus utilisé. Certains auteurs lui rapportent quelques avantages, les fibres optiques introduites dans le foie sont très fines et le risque de blessure vasculaire est réduit [150].

Elle peut être employée comme la RF par voie percutanée, par laparotomie ou cœlioscopie. Il s'agit d'une technique moins invasive, intéressante en complément thérapeutique avec la chimiothérapie et l'exérèse chirurgicale des récurrences hépatiques.

2.4. Thermo-ablation par les micro-ondes (MCT) :

Elles furent utilisées initialement comme bistouri hémostatique puis pour détruire les tumeurs [151]. Le principe est proche de la radiofréquence puisqu'un échauffement est obtenu

par agitation ionique au contact d'électrodes très fines. La taille maximale de destruction en 1 seul impact est d'environ 1,2 cm après un temps d'exposition de 30 à 60 secondes [152.153], ou de 2,6cm après 300 secondes d'exposition. La petite taille de destruction unitaire rend très souvent nécessaire la réalisation d'impacts multiples pour couvrir la totalité du volume cible.

A ce jour, lorsqu'un traitement est envisageable, la chirurgie reste privilégiée à la MCT. La technique demeure invasive pour l'organe et l'élargissement des volumes de nécroses nécessitera également l'implantation d'électrodes supplémentaires.

3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est utilisée dans 3 situations différentes :

➤ **La chimiothérapie palliative :**

Elle est administrée chez des patients dont les métastases ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical. En effet, elle constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables. Son intérêt est prouvé dans l'amélioration de la qualité de vie, le retard de l'apparition des symptômes et la prolongation de la survie. Alors que les taux de réponses n'étaient que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association «5FU-Acide folinique», les associations «5FU/acide folinique+Oxaliplatine» ou «5FU/acide folinique+ Irinotécan» ont permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans [154.155].

➤ **La chimiothérapie néo-adjuvante :**

Elle est administrée avant la résection des métastases soit à titre systématique, soit lorsque la résécabilité initiale n'est pas évidente chirurgicalement et/ou lorsqu'il existe plusieurs critères carcinologiques péjoratifs. Elle est réalisée avant le geste chirurgical afin de contrôler l'évolutivité tumorale et de faciliter la chirurgie en diminuant le volume tumoral.

➤ **La chimiothérapie adjuvante**

Elle est administrée après une résection curative des métastases dans le but de diminuer le risque de récurrence.

L'administration de la chimiothérapie se fait le plus souvent par voie systémique, beaucoup plus rarement par voie intra-artérielle hépatique. L'utilisation de la voie intra-artérielle est basée sur le fait que les métastases de cancers colorectaux sont souvent limitées au foie et que leur vascularisation est presque exclusivement artérielle, alors que le foie sain est lui vascularisé à 70% par le système porte. La voie intra-artérielle reste cependant moins utilisée.

Les possibilités récentes d'implantation des cathéters intra-artériels par un abord percutané en radiologie interventionnelle éliminent la nécessité d'un acte chirurgical invasif avec laparotomie et pourrait favoriser cette technique dans l'avenir.

3.1 Chimiothérapie systémique :

a. Chimiothérapies systémiques palliatives et néoadjuvantes :

Basées initialement sur le 5 FU, les protocoles de chimiothérapies se sont enrichis de nouvelles molécules ces dernières années, telles l'irinotecan, l'oxaliplatine, et plus récemment des thérapeutiques dites ciblées telles que le bevacizumab et le cetuximab.

❖ Le 5-FluoroUracile et le 5-FluoroUracile - Acide folinique

Le 5-FluoroUracile (5-FU) est le cytotoxique de référence dans les cancers colo rectaux, c'est un anti-métabolite analogue des bases pyrimidiques. Il n'agit pas directement mais se transforme en métabolite actif, le fdump, qui bloque la synthèse d'ADN en inhibant de la thymidylate synthétase, lui conférant une activité antimétabolite. Son action dans les cancers est connue depuis 48 ans, mais son utilisation seul n'entraîne qu'un bénéfice réduit sur la survie: [156]. Ses effets adjuvants principaux sont hématologique, cutanéomuqueux (mucite, syndrome pieds-mains), digestifs (nausée, vomissement, diarrhée), cardiaques (spasme coronaire, ce qui le contre indique en cas de coronaropathie). [157,158]

Initialement administré en bolus, le 5-FU a vu son efficacité augmenter par sa prescription en perfusion lente et l'association avec l'acide folinique. Actuellement, plusieurs schémas d'administration de l'association 5-FU - acide folinique sont utilisés (LV5FU2, FUFOL type Mayo Clinic).

❖ **Irinotecan :**

Il a d'abord été utilisé en monothérapie, en deuxième ligne, chez des patients qui échappaient ou résistaient d'emblée au 5-FU. Comparativement aux soins palliatifs seuls, l'irinotecan permettait une amélioration de la survie qui est respectivement de 9,2 mois contre 6,5 mois, et de la qualité de vie [160]. Dans des études qui ont démontré la supériorité de protocole FOLFIRI qui associe l'irinotecan et le 5-FU-acide folinique en première ligne, sur le schéma classique en terme de réponse tumorale, de survie moyenne, ainsi que la survie sans progression [161, 162].

Les principales toxicités sont la neutropénie, la diarrhée qui peut être sévère et l'asthénie.

❖ **Oxaliplatine :**

L'oxaliplatine a d'abord été utilisé seul avant d'être associé au 5-FU-acide folinique. L'association oxaliplatine-5FU-acide folinique a montré un taux de réponse tumorale et une survie sans progression supérieurs à l'oxaliplatine seul ou au 5-FU-acide folinique seul. Il existe ainsi plusieurs protocoles selon la posologie et la modalité d'administration du 5-FU-acide folinique. Le plus utilisé, en France, est le protocole FOLFOX qui associe l'oxaliplatine et Le 5-FU-acide folinique. Cette association en première ligne de chimiothérapie permet un taux de réponse de 45% et une survie moyenne de 19,5 mois. L'efficacité de cette association a fait que le protocole FOLFOX est actuellement recommandé aussi bien en première qu'en deuxième ligne de chimiothérapie.

Tournigand a montré que la combinaison des protocoles FOLFOX et FOLFIRI en première et en deuxième ligne de chimiothérapie permettait un taux de réponse objective d'environ 55% quelque soit leur ordre d'administration [163].

Parmi les autres effets indésirables, on retrouve les dysesthésies au niveau des extrémités distales, exacerbées par le froid, une hématotoxicité modérée (anémie, leucopénie, thrombopénie) et des troubles digestifs (nausées et vomissements, diarrhées)

❖ **Raltitrexed (tomudex*):**

L'efficacité du raltitrexed semble être inférieure à celle de l'association 5-FU-acide folinique. C'est notamment ce qu'évoquent les résultats de l'étude de Ducreux où le taux de réponse et la survie sans récurrence sont inférieurs avec le raltitrexed comparativement au couple 5-FU-acide folinique [164]. Ses effets adjuvés associent les troubles digestifs, la stomatite, les cytopénies, l'asthénie, le syndrome pseudo-grippal.

❖ **Dérivés oraux du 5-FU :**

Récemment, de nouvelles molécules ont été mise au point afin de remplacer les perfusions de 5FU par une administration orale. La principale de ces molécules est la capécitabine (Xéroda), pro-drogue orale du 5-FU, dont Van Cutsem a montré que l'efficacité était comparable à celle de l'association 5-FU-acide folinique type FUFOL avec un taux de réponse et une survie sans récurrence respectivement de 18,9% et 5,2 mois contre 15% et 4,7 mois [165]. Les effets secondaires fréquemment rapportés avec cette molécule sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, stomatites) et hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie). L'effet neurologique le mieux connu et le plus fréquemment rapporté est le «syndrome mains-pieds»

❖ **Thérapies ciblées (bevacizumab, cetuximab) :**

Les thérapies ciblées sont aujourd'hui des molécules incontournables dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique [159]. 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. Concernant le bévacizumab, aucun facteur prédictif de réponse n'est actuellement établi [159].

- Association de l'irinotecan au bevacizumab :

Une étude a montré que l'association d'un anticorps monoclonal anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF), le bevacizumab (Avastin) avec le protocole à base d'irinotecan et de 5-FU (protocole IFL) selon le schéma FUFOL, comparativement au schéma 5-FU-acide folinique seul. Cette association est à l'origine d'une amélioration significative du taux de réponse qui est respectivement de 45% et de 35% ($p=0,029$). La survie sans progression est respectivement de 10,6 mois et de 6,2 mois ($p<0,01$). La survie moyenne est respectivement de 20,3 mois et de 15,6 mois ($p=0,03$) [166]. L'association bevacizumab - FOLFIRI semble donc prometteuse mais aucune donnée ne permet actuellement de l'évaluer par rapport au schéma FOLFIRI seul.

- Association de l'irinotecan au cetuximab :

L'association du cetuximab, anticorps anti-Epidermal Growth Factor (anti-EGF), à l'irinotecan a montré un taux de réponse de 25%, une survie sans récurrence de 4,1 mois et une survie moyenne de 8,6 mois en troisième ligne de chimiothérapie après progression sous des protocoles à base d'irinotecan et d'oxaliplatine.

- Association de l'oxaliplatine aux thérapies ciblées :

L'association du FOLFOX au bevacizumab ou au cetuximab est prometteuse mais son efficacité reste à évaluer. L'association du FOLFOX au bevacizumab a montré une amélioration de

la survie en deuxième ligne de chimiothérapie par rapport au FOLFOX seul, avec respectivement 12,5 mois et 10,7 mois ($p=0,02$) [167].

b. Chimiothérapie adjuvante systémique

Elle est administrée dans les suites d'un traitement curatif, comme la chirurgie ou la radiofréquence, afin de traiter d'éventuelles métastases non visibles lors du bilan pré opératoire et lors de l'intervention afin d'augmenter la survie globale et la survie sans récurrence.

Le risque de récurrence de la maladie métastatique après résection des métastases hépatiques est d'environ 60%. Ces récurrences surviennent dans 65 à 80% des cas au cours des deux premières années qui suivent la chirurgie [168]. Elles peuvent être uniquement hépatiques (22% des cas), uniquement extra-hépatiques (24% des cas) ou hépatiques et extra-hépatiques (16% des cas) [169]. Plusieurs facteurs prédictifs de récurrence ont été décrit : la présence de plus d'une métastase hépatique, le diamètre de la plus volumineuse métastase supérieur à 5cm, le taux d'ACE supérieur à 200ng/ml, l'absence de marge de résection, la présence de localisation extra-hépatique initialement, l'envahissement ganglionnaire et le délai d'apparition des métastases inférieur à 12 mois [170]. C'est pour ces patients à fort risque de récurrence que la chimiothérapie adjuvante semble présenter le plus gros intérêt. La survie sans récurrence, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, est de 20% à 2 ans et la survie globale est de 65% à 2 ans, de 28 à 37% à 5 ans [170,171] et de 22% à 10 ans [170].

3.2 Chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) :

L'intérêt théorique de la CIAH est double. D'une part, une plus forte concentration de chimiothérapie intra-tumorale et d'autre part, un moindre passage systémique. Les buts sont une meilleure efficacité et des effets secondaires moins importants. On privilégie les molécules à fort taux d'extraction hépatique comme l'oxaliplatine ou le 5-fluoro-2-déoxyuridine.

Les cures rapprochées et régulières nécessitent un système à demeure permettant d'éviter des cathétérismes itératifs de l'artère hépatique. Ainsi, un cathéter intra-artériel hépatique est implanté soit chirurgicalement par laparotomie soit par voie percutanée.

Le bénéfice de la combinaison d'une chimiothérapie intra-artérielle et d'une chimiothérapie systémique dans le traitement des MHCCR est bien établi dans la littérature, ce bénéfice est établi en terme de survie et de réponse tumorale dans le cadre d'un traitement palliatif et également en terme de survie globale ou sans récurrence dans le cadre d'un traitement adjuvant [172, 173].

3.3 Chimiothérapie intra-péritonéale :

Le but initial de la chimiothérapie intra-péritonéale est de diminuer le risque de localisation péritonéale après traitement d'un cancer colorectal. Plus de 9% du 5FU administré par voie intra-péritonéale gagne le système porte dont 60% à 80% sont extraits par le foie. L'intérêt de cette chimiothérapie serait donc de diminuer non seulement le taux de récurrence péritonéale, mais également de prévenir la survenue de MH.

3.4 Chimiothérapie intra-portale :

Contrairement à la chimiothérapie intra-artérielle, qui a essentiellement un intérêt palliatif, la chimiothérapie intra-portale a pour but de stériliser les MH infracliniques dont la vascularisation est principalement portale. Deux techniques sont actuellement utilisées. La première est la repeméabilisation de la veine ombilicale jusqu'à la branche gauche de la veine porte par l'intermédiaire d'un cathéter. La seconde est l'introduction d'un cathéter par le tronc gastro-colique de Henlé dans la veine mésentérique supérieure. En cas d'impossibilité technique, on peut également cathétériser la veine colique supérieure gauche ou la veine mésentérique inférieure, voire une veine jéjunale [174].

3.5 Chronochimiothérapie :

Son principe est basé sur l'administration du traitement en fonction des rythmes biologiques, notamment circadien. L'adaptation des doses de chimiothérapie en fonction des heures du nyctémère ou chronomodulation permet de diminuer la toxicité et d'augmenter les doses reçues avec l'espoir d'augmenter l'efficacité de ses protocoles, par rapport à la polychimiothérapie non chronomodulée.

4. L'embolisation portale :

Elle consiste en une occlusion radiologique ou chirurgicale de la veine porte afin d'hypertrophier le futur foie controlatéral restant à l'issue d'une hépatectomie majeure réglée. Elle se justifie donc en cas d'atteinte métastatique bilobaire synchrone ou métachrone et s'est imposée depuis les travaux d'Adam R et *al.* en 2000 qui ont montré la faisabilité du geste en termes de morbidité [175].

L'obstruction portale peut être provoquée par une embolisation endoluminale à l'aide de colles biologiques, de colles acryliques ou d'alcool ou par ligature [176].

Un délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et la résection hépatique paraît être un bon compromis pour permettre une hypertrophie suffisante du futur foie restant, tout en minimisant le risque d'évolution tumorale.

Un scanner volumétrique est réalisé avant l'embolisation portale et juste avant la chirurgie afin de vérifier la bonne hypertrophie du foie. Les méthodes chirurgicales peuvent être utilisées dans le temps de la chirurgie de tumeur primitive pour préparer la future hépatectomie, Il est également utilisée lors d'une chirurgie hépatique en deux temps qui s'avère nécessaire pour pouvoir traiter des métastases bilatérales non résécables en un seul temps opératoire. Dans tous les autres cas, la voie d'abord percutanée est préférable.

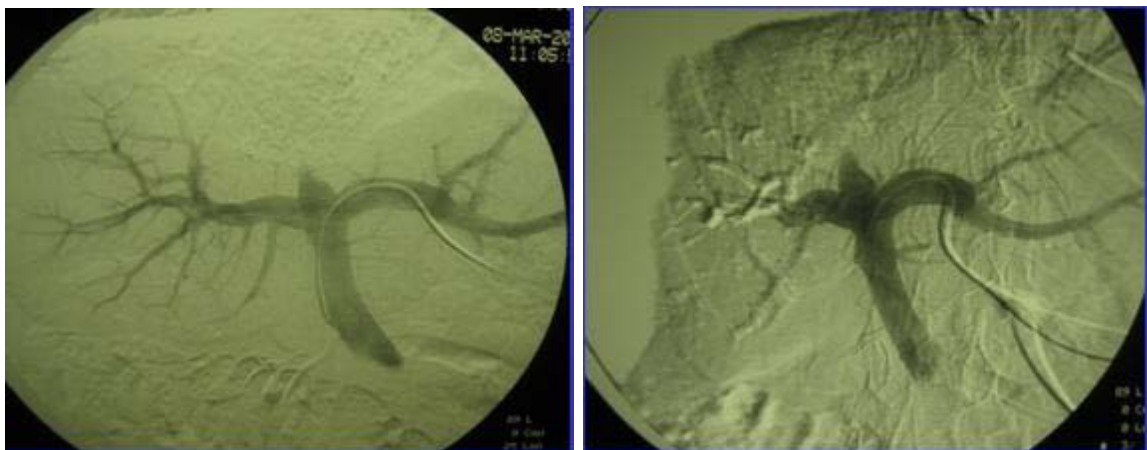


Figure 59: Embolisation percutanée de la branche portale droite afin d'obtenir une hypertrophie gauche [177].

5. Autres moyens thérapeutiques :

5.1. La chimio-embolisation :

Il s'agit de réaliser une embolisation artérielle couplée à l'injection d'agents cytotoxiques afin d'interrompre le flux sanguin tumoral et entraîner une nécrose. Le plus souvent, il est réalisé une chimio-embolisation lipiodolée associant l'injection :

- D'agents cytotoxiques (cisplatine ou doxorubicine).
- De Lipiodol® : produit de contraste radiologique huileux servant de vecteur au cytotoxique injecté.
- De fragments de spongel pour l'embolisation.

L'effet anti-tumoral est souvent important mais incomplet nécessitant de réaliser plusieurs séances. Les contre-indications de ce traitement sont une fonction hépatique altérée, un shunt artério-veineux et un flux portal inadéquat.

Cette technique est plus souvent utilisée dans le cadre des lésions primitives hépatiques.

5.2. L'alcoolisation :

Consiste en une injection intra-tumorale d'alcool absolu par voie chirurgicale ou percutanée. Elle a une efficacité démontrée sur le carcinome hépato-cellulaire, mais aucune étude n'a montré un bénéfice en terme de survie dans les MHCCR.

5.3. La radiothérapie conventionnelle :

Par voie externe n'a pas d'intérêt dans le traitement des MH en dehors d'un effet antalgique. Pour avoir une action antitumorale, elle nécessiterait des doses qui induisent systématiquement une hépatite radique, associant fibrose biliaire et nécrose hépatique. Il en est de même pour la radiothérapie interstitielle à l'iridium qui fait appel à des techniques sophistiquées sans offrir plus d'avantages. [178]

5.4. La ligature de l'artère hépatique et désartérialisation :

La suppression de la vascularisation artérielle diminue de 90% l'apport sanguin dans les cellules tumorales et de 35% dans le parenchyme sain et favoriserait donc la nécrose tumorale. La ligature chirurgicale de l'artère hépatique est relativement bien tolérée si le tronc porte est perméable et le foie est non cirrhotique. Le bénéfice en terme de survie dans les MHCCR est nul, cela est également le cas lorsqu'une chimiothérapie est associée.

C. Les indications thérapeutiques :

1. Métastases hépatiques d'emblée résécables :

Aujourd'hui, il existe plusieurs armes thérapeutiques, d'efficacité variable, dans le traitement des MCR. La stratégie de cette prise en charge doit être discutée au sein d'une Unité de Concertation Pluridisciplinaire Oncologique. Littéralement, une métastase résécable est une métastase que l'on peut enlever par une hépatectomie sans mettre en jeu la vie du patient et selon des règles carcinologiques dont la validité doit être discutée [179]. En pratique, on peut proposer les attitudes suivantes, résumées dans le tableau XXV, fondées à la fois sur les deux niveaux de difficultés techniques et sur quatre stades d'extension.

▪ Niveaux de difficulté technique :

- ✓ Classe I : hépatectomie classique
- ✓ Classe II : hépatectomie complexe

▪ Stadification carcinologique :

Métastases ganglionnaires découvertes en per opératoire :

- ✓ Np + ganglions pédiculaires envahis
- ✓ Np - ganglions pédiculaires négatifs

▪ Métastases viscérales :

- ✓ M1 Métastase(s) hépatique(s) isolée(s) sans autre site

- ✓ M2 Métastases hépatiques + métastase intra abdominale
 - M2a métastase intra abdominale isolée résécable
 - M2b métastases intra abdominales multiples ou non résécables
- ✓ M3 Métastases hépatiques + métastase(s) extra abdominale(s) :
 - M3a métastase(s) pulmonaire(s) résécable(s)
 - M3b métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) ou non pulmonaire(s)
- ✓ M4 Métastases hépatiques + métastases multi-site (extra et intra abdominale)

Tableau XXV : Les recommandations sur les indications de la résection [103].

classe	M1 (M Hépatique isolée)		M2 (M intra abdominale associée)			M3 (M extra abdominale associée)			M4 (M2+M3)
			M2 a (isolée,résécable)	M2 b		M3 a (pulmonaire(s) résécable(s))	M3 b		
	Np-	Np +	Np-	Np +	Np+ ou -	Np-	Np +	Np+ ou -	Np+ ou -
I	OUI	A discuter	OUI	A discuter	NON	OUI	A discuter	NON	NON
II	OUI	NON	A discuter	NON	NON	A discuter	NON	NON	NON

–OUI : résection recommandée.

–A discuter : résection à discuter (selon terrain et expertise), a réaliser dans le cadre d'essais cliniques.

–NON : résection non recommandée

➤ **En cas de résécabilité de classe I :**

–FOLFOX 4 simplifié : 6 cures pré-opératoires et 6 cures post-opératoires.

–Chirurgie hépatique première : à envisager si nécessité diagnostique ou en cas de lésions de petite taille faisant craindre une disparition sous chimiothérapie.

➤ **En cas de disparition en imagerie d'une métastase hépatique après chimiothérapie :**

- La résection hépatique doit intéresser le site initial de la lésion disparue car une réponse complète histologique est obtenue dans moins de 20% des cas.
- Si le site de la lésion disparue ne peut être réséqué, une CIAH sera discutée car elle réduit le risque de récurrence (séries rétrospectives).

➤ **En cas de métastases hépatiques synchrones à la tumeur primitive :**

- Résection hépatique 2 à 3 mois après l'exérèse colique sauf si métastase connue en pré-opératoire d'accès facile avec exérèse mineure (classe I) et tumeur primitive non compliquée.
- Alors possibilité d'une résection en un temps avec anastomose digestive avant l'hépatectomie. Discuter chimiothérapie pré-opératoire par FOLFOX 4 simplifié. La destruction de la métastase par radiofréquence avant la chimiothérapie (pour en assurer un repérage facile lors de la résection secondaire) peut être discutée (ou la mise en place d'un harpon).
- En cas de métastases synchrones, la stratégie inversée (chirurgie hépatique première éventuellement précédée de chimiothérapie, et colectomie plus tard) peut être envisagée notamment lorsque la tumeur primitive n'est pas symptomatique.

Dans notre étude : Une résection des métastases hépatiques synchrones a été combinée à la tumeur primitive dans 14,5% des cas (n=8/55).

➤ **En cas de résécabilité de classe II :**

- Prise en charge dans un centre médico-chirurgical spécialisé dans la chirurgie hépatique.
- Il est parfois nécessaire de réaliser une hépatectomie majeure, voire majeure élargie. L'attention sera dans ce cas portée sur la qualité du foie sain initial, pouvant amener à modifier la prise en charge du patient vis à vis de ses lésions hépatiques. Pour certains, une biopsie hépatique est quasi systématique et une embolisation portale

- préopératoire est systématique quelque soit le volume du foie restant en cas d'hépatopathie sous jacente ou provoquée par des chimiothérapies sous jacentes.
- Il est parfois nécessaire de réaliser une hépatectomie associée à un traitement de destruction local lorsque les lésions sont profondes (radiofréquence peropératoire ou percutanée pour des lésions de moins de 3 cm, situées à plus de 1 cm des voies biliaires).
 - Il est également possible de réaliser une hépatectomie en 2 temps, stratégie basée sur la régénération du foie restant après embolisation portale, avec le plus souvent réalisation de chimiothérapie à tous les temps de la prise en charge.
 - Discuter la chimiothérapie pré-opératoire par FOLFIRI ou FOLFOX +/- bévacizumab ou cetuximab (si KRAS non muté) pendant 2 à 3 mois puis réévaluation en RCP.
 - Le bévacizumab et le cétuximab n'ont été évalués avant métastasectomie que dans des études non randomisées ; un intervalle libre d'au moins 5 à 6 semaines (2 demi-vies) est nécessaire entre la dernière administration de bévacizumab et la chirurgie (en pratique pas de bévacizumab associée à la dernière cure de chimiothérapie).
 - Discuter la chimiothérapie post-opératoire par LV5FU2 ou FOLFOX 4 simplifié pendant 6 mois si pas de chimiothérapie pré-opératoire ou par la chimiothérapie d'induction ayant permis la résecabilité (en fonction de l'intensité de la réponse, de la toxicité cumulative et des suites post-opératoires) pendant une durée conduisant à un total de 6 mois péri-opératoire. Cette chimiothérapie postopératoire doit débiter au maximum dans les 3 mois suivant l'intervention.

2. Métastases hépatiques initialement non résécables rendues résécables :

a. **Patient présentant une métastase unique volumineuse dont la résection laisserait en place un volume de parenchyme fonctionnel insuffisant : (Figure 60)**

Pour ces patients initialement non résécables, deux alternatives peuvent être proposées, voire combinées. Obtenir une fonte tumorale par chimiothérapie néoadjuvante systémique ou locorégionale ou obtenir une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral par embolisation portale.

a.1. Obtenir une fonte tumorale par chimiothérapie néoadjuvante systémique ou locorégionale :

L'équipe de l'hôpital Paul Brousse a montré, par une étude portant sur 53 patients présentant des lésions d'origine colorectale initialement non résécables et dont huit présentaient une métastase volumineuse, l'intérêt d'une chimiothérapie systémique néoadjuvante associant le 5-fluorouracile, l'acide folinique et l'oxaliplatine. Après obtention d'une fonte tumorale, ces patients purent être opérés et la survie obtenue était comparable à celle des patients présentant des lésions résécables d'emblée. D'autres auteurs rapportent une expérience similaire [180.181.154.182].

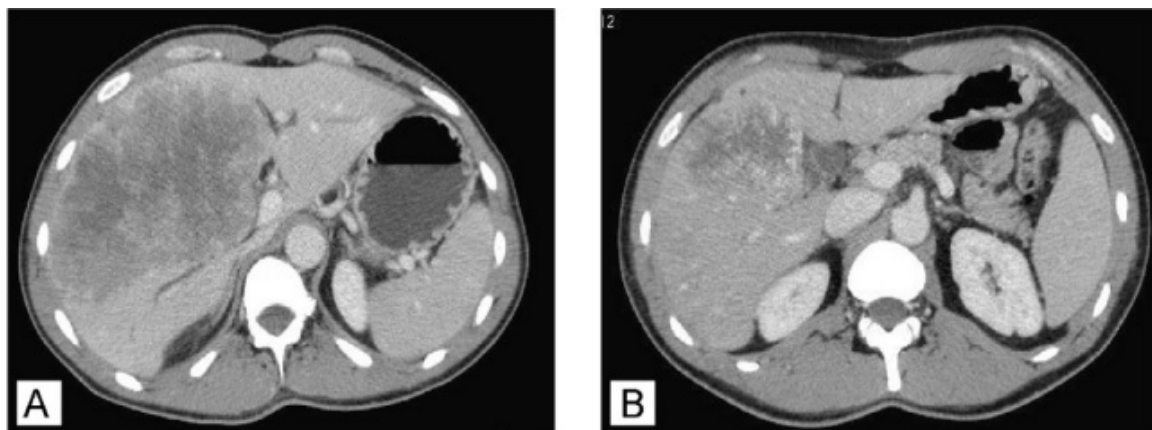


Figure 60: Métastase hépatique unique très volumineuse du foie droit infiltrant le segment IV (A) : Réponse objective obtenue après six cures de FOLFOX-cétuximab (Erbixux©) (B) : rendant la résection hépatique possible [109].

a.2. Obtenir une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral par embolisation portale :

Lorsqu'une résection première ne peut être envisagée en raison d'un volume insuffisant du futur foie restant, en général le foie gauche, une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral peut être obtenue par une embolisation portale préopératoire (*figure 61*).

L'hypertrophie compensatrice induite est évaluée 5 à 6 semaines après la procédure par un scanner 3D. Lorsque l'hypertrophie obtenue est suffisante et permet de prévoir un volume fonctionnel résiduel équivalant à au moins 30% de la masse hépatique totale, l'hépatectomie est réalisée [123].

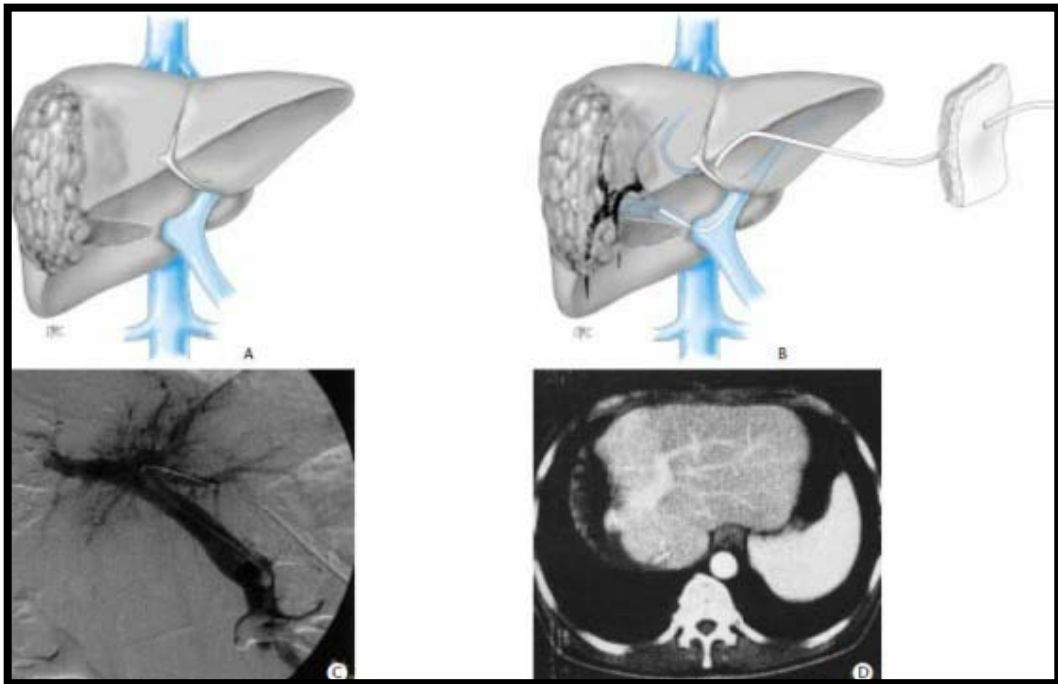


Figure 61 : Stratégie incluant une embolisation portale pour rendre résecable une métastase volumineuse [123].

- A. Métastase unique volumineuse dont la résection entrainerait une insuffisance hépatocellulaire postopératoire par insuffisance du parenchyme résiduel.
- B. Procédure d'embolisation portale. Les branches droites de la veine porte sont occluses.
- C. Angiographie numérisée montrant l'occlusion du territoire portal droit au décours de la procédure.
- D. Scanner de contrôle après hépatectomie droite.

b. Patients présentant des métastases hépatiques bilobaires :

Pour ces patients, plusieurs stratégies peuvent être proposées :

b.1. Hépatectomie en deux temps incluant une embolisation portale:

Cette stratégie (*figure 62*) consiste dans un premier temps à réaliser la résection ou la destruction des lésions métastatiques situées dans le futur foie restant (le foie gauche) puis à emboliser le foie tumoral résiduel (le foie droit) et enfin à réaliser l'hépatectomie droite plus ou moins élargie au segment IV après obtention d'une hypertrophie suffisante. Cette approche permet d'étendre les indications chirurgicales curatives à environ 27 % des patients avec des métastases hépatiques bi-lobaires [183.184].

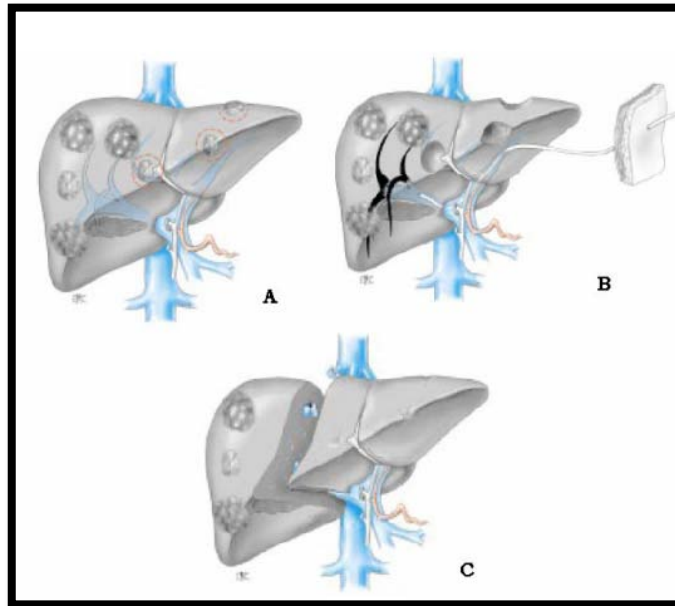


Figure 62 : Stratégies de l'hépatectomie en 2 temps incluant une embolisation portale [123].

- A. Résection des métastases du foie gauche.
- B. Embolisation portale droite.
- C. Hépatectomie droite après obtention d'une hypertrophie compensatrice suffisante.

b.2. Hépatectomie en deux temps :

Cette stratégie décrite par Adam et al (8) consiste à réséquer le plus grand nombre possible de métastases dans un premier temps, puis à réséquer les métastases restantes dans un deuxième temps après obtention d'une régénération hépatique.

Les patients entre les deux temps opératoires reçoivent une chimiothérapie. La survie observée pour les 13 patients opérés dans cette série a été de 35 % à 3 ans. Une étude d'Adam et col (11), publiée en 2009 avait conclu que l'hépatectomie en 2 temps permet une survie à 5 ans de 42 % chez des patients sélectionnés ayant des MHCCR bilobaires, non résécables par d'autres moyens et autrement promis à un très mauvais pronostic.

b.3. Hépatectomie associant une résection et une destruction tumorale par traitement local :

Dans cette stratégie (*figure 63*), les métastases les plus volumineuses d'un lobe sont réséquées et les métastases de petite taille situées dans le lobe restant sont détruites localement par radiofréquence ou cryothérapie. Toutefois, la limite réside dans le fait que les métastases les

plus volumineuses doivent être localisées dans un lobe et que la règle des 30% de parenchyme fonctionnel restants doit être respectée sous peine de voir apparaître une insuffisance hépatocellulaire postopératoire dont le pronostic reste sévère [123].

La destruction par radiofréquence per-opératoire ou percutanée est complémentaire pour des lésions < 3 cm et à plus de 1cm des voies biliaires et non sous capsulaires. Un antécédent de dérivation bilio-digestive est une contre-indication relative (risque d'abcès de 40 à 50%) et nécessite une antibioprophylaxie.

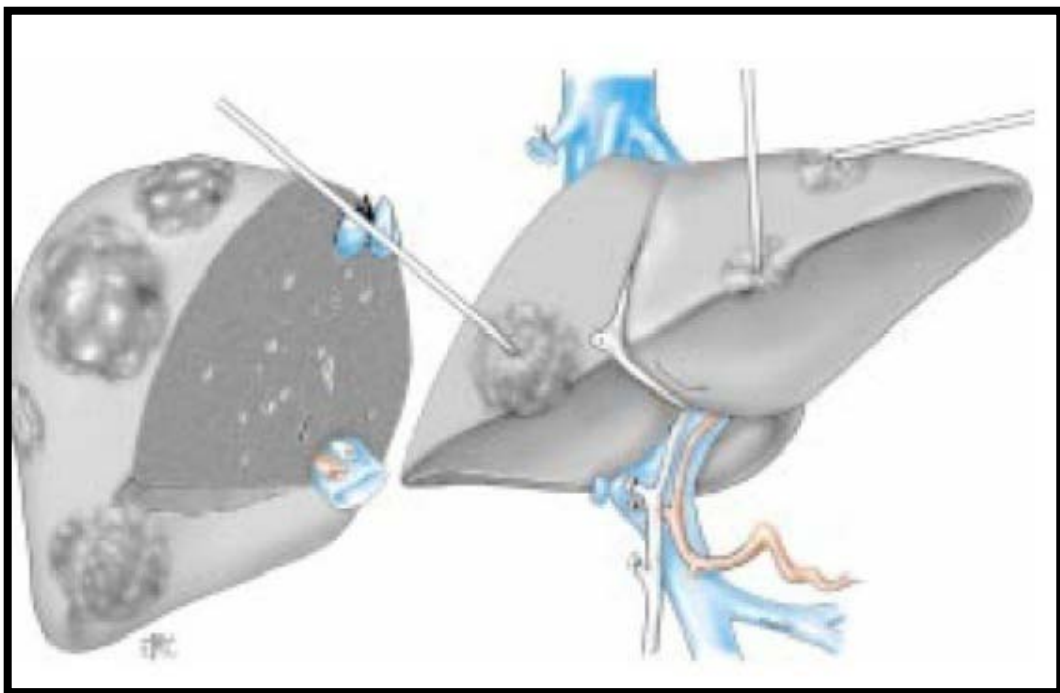


Figure 63: Traitement en un temps de métastases bi-lobaires par destruction tumorale des métastases du foie gauche associée au geste d'hépatectomie droite [123].

b.4. Hépatectomie en un ou deux temps après chimiothérapie néoadjuvante :

Le but est d'obtenir une fonte tumorale autorisant l'exérèse des métastases hépatiques en un ou deux temps (*Figure 64*). Là encore, l'obtention d'une résection curative permet d'observer des taux de survie comparables aux patients d'emblée résécables.

Dans notre étude : 2 patients avaient des métastases hépatiques non résécable initialement, devenant résécables après une chimiothérapie d'induction.

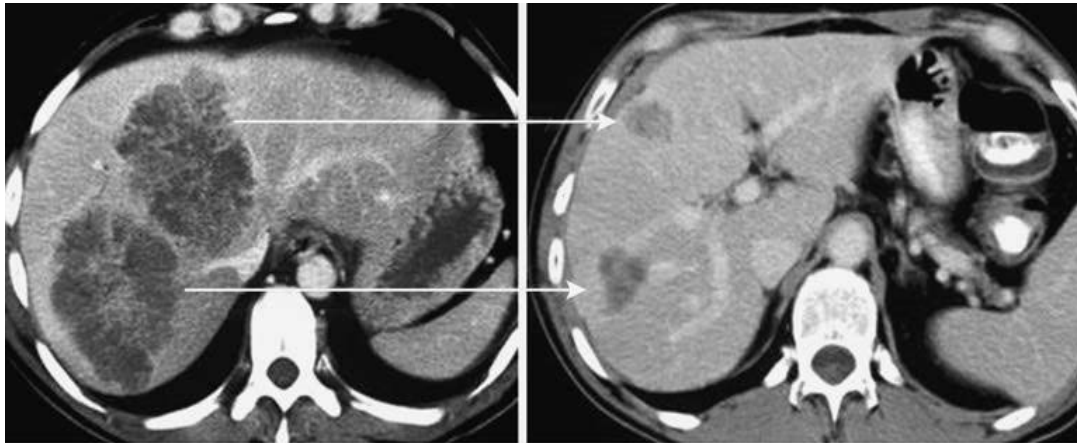


Figure 64: Régression des lésions métastatiques initialement non résécables après une chimiothérapie néoadjuvante

3. Métastases hépatiques récidivantes après une résection hépatique

L'option chirurgicale étant la seule thérapeutique à visée curative, il a été démontré que, même en cas de récurrence hépatique isolée ou associée à une récurrence extra-hépatique résécable, la résection complète de tout le tissu tumoral permettait d'obtenir des taux de survie comparables aux patients n'ayant pas de récurrence. En quelque sorte, la résection itérative permet de « remettre l'horloge à zéro ».

Dans ce cadre, la destruction tumorale par radiofréquence percutanée ou par cryothérapie utilisée seule ou en association avec une résection hépatique permet d'élargir les indications. Les résultats obtenus sont encourageants et la réalisation d'essais randomisés permettra de préciser l'apport de ces nouvelles techniques.

4. Métastases hépatiques non résécables :

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 hépatique majeure postopératoire [185].

En effet la chimiothérapie constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables. Son intérêt est prouvé dans l'amélioration de la qualité de vie, le retard de l'apparition des symptômes et la prolongation de la survie ([186.187]).

a. Traitement de première ligne :

Pas de biothérapie en monothérapie en 1ère ligne ni d'association de biothérapies.

Toutes les chimiothérapies sont envisageables :

- LV5FU2 +/- bevacizumab 5 mg/kg (Avastin®).
- Capécitabine (Xeloda®) +/- bevacizumab 7,5 mg.
- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² - LV5FU2 simplifié) +/- bevacizumab 5 mg/kg.
- FOLFIRI (cetuximab 400 mg/m² puis 250 mg/m²).
- FOLFOX4 simplifié = 6 modifié (oxaliplatine 85 mg/m² - LV5FU2 simplifié) +/- bevacizumab 5 mg/kg.
- XELOX +/- bevacizumab 7,5 mg/kg.
- OPTIMOX 1 (FOLFOX7 (oxaliplatine 130 mg/m² - LV5FU2 simplifiés sans FU bolus) 6 cures puis LV5FU2 simplifié puis réintroduction de l'oxaliplatine à la progression.
- Raltitrexed (Tomudex®) adaptation des doses à la clairance de la créatinine.
- Raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX).
- Raltitrexed-irinotecan (TOMIRI).
- Irinotecan-oxaliplatine (IRINOX).
- Irinotecan.
- Oxaliplatine 130 mg/m² tous les 21 jours.
- Chimiothérapie avec adaptation pharmacocinétique du 5FU Si contrôle de la maladie après chimiothérapie : **pause thérapeutique ou adaptation thérapeutique** à discuter avec le patient en cas de stabilité ou de réponse à la chimiothérapie, avec réévaluation tous les 2 mois et jusqu'à nouvelle progression selon les critères RECIST.

L'Avastin seul n'est pas validé en traitement d'entretien.

b. Traitement de seconde ligne et plus :

b.1. Si patient en mauvais état général :

- Et en l'absence d'amélioration avec les traitements de première ligne :
mise en place de soins de support.

b.2. Traitements de seconde ligne :

- FOLFIRI ou TOMIRI + Bevacizumab,
- FOLFOX ou XELOX ou TOMOX + Bevacizumab,
- FOLFIRI ou TOMIRI + cetuximab/panitumumab,
- FOLFOX + cetuximab,
- LV5FU2 Bevacizumab,
- FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, TOMOX, TOMIRI,
- FOLFOXIRI,
- LV5FU2/Capecitabine,
- Tomudex,
- Cetuximab,

TOMUDEX : à réserver aux patients coronariens et vasculaires avec adaptation à la fonction rénale.

Pas d'association d'anti EGF avec anti VEGF.

b.3. Traitements de troisième ligne et plus :

Le Bevacizumab n'a pas d'indication au delà de la 2^{ème} ligne sinon : tous les autres schémas non utilisés.

Panitumumab / cetuximab en monothérapie.

b.4. Traitements de quatrième ligne :

Tous les autres schémas non utilisés peuvent être discutés.

Essai thérapeutique REOURSE.

Regorafenib (AMM).

c. Pausés – Traitement d’entretien :

Pausés complètes à discuter au cas par cas après 6 mois de chimiothérapie et si maladie stable ou réponse au traitement.

Traitement d’entretien :

- Pas d’indication d’une biothérapie ou d’une association de biothérapie (étude DREAM) hors essais.
- Discuter de l’allègement de la chimiothérapie, si tri thérapie passer à un schéma 5-FU seul ou 5-FU/bevacizumab.

Dans notre étude : Une chimiothérapie palliative a été indiquée chez 40 patients (soit 74,1%).

VIII. Résultats :

1. Immédiats : Mortalité et morbidité :

La mortalité et morbidité ont significativement diminué au cours des dernières années : le taux de mortalité était de 5% dans les années 1981- 1991, après 1991 il est \leq 2%. Dans des séries récentes, le taux augmente avec les pertes sanguines per-opératoires et les insuffisances hépato-cellulaires dues aux résections majeures.

Quant aux complications post-opératoires, leur fréquence varie entre 8,2 et 46%.

Il s’agit de complications hémorragiques, infectieuses, biliaires ou d’insuffisance hépato-cellulaire. La fréquence des complications post-opératoires et la durée d’hospitalisation, qui est

de l'ordre de 15 jours en l'absence de complication, ne semblent pas influencées par le type de résection réalisée [188].

L'amélioration des taux de mortalité et morbidité n'est pas possible que par :

- ✓ La parfaite connaissance de la segmentation hépatique, le développement de nouvelles technologies et l'utilisation des clampages pédiculaires hépatiques.
- ✓ La pratique fréquente et régulière des hépatectomies, qui doivent donc être réalisées le plus souvent dans des centres spécialisés.

Ces éléments ont contribué largement à améliorer les résultats de la chirurgie hépatique et à éviter les complications opératoires comme :

- L'hémorragie per-opératoire, la plupart des opérés ne nécessitent plus de transfusion.
- L'abcès sous-phrénique et les fistules biliaires, ces deux complications sont principalement le fait d'un défaut de bilistase sur la tranche de section hépatique.
- L'insuffisance hépato-cellulaire qui risque de survenir après une hépatectomie majeure sur un foie pathologique ou modifié par une chimiothérapie pré-opératoire.

Dans notre étude : En post opératoire immédiat :

- 1 patient est décédé par choc septique
- 2 patients ont présenté une suppuration de l'orifice du drain
- 1 patient a présenté une cystite à Escherichia coli
- 1 patient a présenté une fistule biliaire

2. Les récurrences après la résection hépatique :

La résection des MHCCR est suivie d'une récurrence tumorale dans un maximum de deux tiers des cas, et environ la moitié de ces récurrences se trouve dans le foie [190, 191, 192, 193].

Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies [171, 189, 194]. Dans une étude sur les secondes hépatectomies chez 94 patients présentant des récurrences hépatiques, 38% des patients étaient encore en vie à 5 ans après la chirurgie [190].

Dans notre étude : 5 patients ont présenté une récurrence des MH soit 37,5% dont le recours à une seconde résection chez 3 cas.

IX. Surveillance post-thérapeutiques:

1. Surveillance immédiate :

Le bilan biologique de surveillance comporte des tests hépatiques (Transaminases, bilirubine, GGT, PAL), un bilan de coagulation, un ionogramme sanguin et une numération formule sanguine avec plaquettes. Il doit être effectué toutes les 12 heures au cours des premières 24 à 48 heures.

La mise en route d'une prophylaxie thromboembolique dépend du risque thrombotique et du retentissement prévu de l'hépatectomie sur la fonction hépato-cellulaire.

Une échographie abdominale post-opératoire (j+4) recherche la présence d'une collection péri-hépatique. Si celle-ci est retrouvée il est parfois possible de l'évacuer par la mobilisation prudente du drain. En cas d'ascite post-opératoire, un des drains est conservé jusqu'au contrôle de cette ascite. En absence de drainage efficace, une ponction évacuatrice de l'ascite doit être faite impérativement avant que n'apparaisse un suintement sur l'incision abdominale qui expose au double risque d'éviscération et d'infection du liquide d'ascite. Des prélèvements bactériologiques sont effectués régulièrement une à deux fois par semaine sur le drain.

2. Surveillance à long terme :

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

X. Survie et facteurs pronostiques :

1. Survie

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

Gena et al [195], ont effectué une méta-analyse concernant la survie des patients après résection hépatique des MHCCR et incluant les études publiées entre 1999 et 2010 et ils ont rapporté que la survie après résection des MHCCR à 5 ans et à 10 ans respectivement est de 16% à 74% (moyenne 38%), et 9% à 69% (moyenne 26%).

En cas de traitement par une chimiothérapie systémique exclusive, la médiane de survie est de 9 à 15 mois, et de 14 à 18 mois pour la chimiothérapie intra-artérielle. Ces durées de survie intéressent des MHCCR non résécables et diffuses ayant déjà spontanément un mauvais pronostic. Ces deux moyens thérapeutiques sont réservés pour les thérapies palliatives ou surtout adjuvantes à la chirurgie [195].

Dans notre étude : La survie globale était de 12 mois en moyenne avec des extrêmes de 4 à 36mois.

2. Facteurs pronostiques [196]:

Plusieurs facteurs vont influencer la survie des patients :

2.1. Facteurs généraux :

L'âge ne doit pas être considéré en soi comme une contre-indication à la chirurgie des métastases hépatiques. Le nombre de malades âgés de plus de 75 voire 80 ans sont actuellement opérés, sous réserve de l'absence de contre-indication liée aux co-morbidités, plus fréquentes à cet âge. Les résultats de survie sont peu différents de ceux des malades plus jeunes.

2.2. Facteurs liés à la tumeur primitive :

La présence de ganglions envahis et un intervalle de moins d'un an entre la résection du cancer primitif et l'apparition de métastases hépatiques sont tous deux associés à un moins bon pronostic.

Le site du cancer primitif aurait aussi une valeur pronostique mais celle-ci est diversement appréciée. Certains ont montré que les patients avec cancer du colon droit avaient un moins bon pronostic que ceux ayant un autre cancer du colon ou du rectum. D'autres ont néanmoins rapporté un moins bon pronostic pour les cancers du rectum.

Le haut grade et le stade du cancer primitif sont également corrélés à une moins bonne survie.

2.3. Nombre des métastases :

Jusque dans les années 90, il était classique de considérer que seuls les malades ayant trois métastases hépatiques au plus étaient susceptibles de bénéficier à long terme de la résection. Cette recommandation n'a plus cours actuellement et le nombre de métastases n'est plus une contre-indication sous réserve que l'exérèse des lésions soit complète.

Le nombre de métastases hépatiques reste un facteur pronostique souvent utilisé dans les études. Dans une expérience du centre hépato-biliaire Paul Brousse, la survie à 5 ans des malades réséqués d'au moins 4 métastases est de 30%. Même si elle est inférieure à celle des

malades avec 3 lésions ou moins (survie à 5 ans : 45%), la résection n'en reste pas moins la seule possibilité de survie à long terme.

2.4. Taille des métastases :

Les patients ayant de petites métastases hépatiques ont un meilleur pronostic que ceux ayant une tumeur plus volumineuse. Néanmoins ces derniers peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. La valeur seuil traditionnelle était de 5 cm cependant les séries plus récentes montrent que ce sont surtout les tumeurs de plus de 10 cm qui sont associées à un mauvais pronostic.

2.5. Marqueurs tumoraux :

L'augmentation de l'ACE pré-opératoire est un facteur de mauvais pronostic. Le CA 19-9, les PAL et l'albumine pourraient également avoir une valeur pronostique.

2.6. Marges de résection :

Il est traditionnel de recommander une marge de résection de 1 cm pour toute exérèse de lésion tumorale maligne au niveau du foie.

Si la résection tumorale macroscopiquement incomplète doit être proscrite car il n'existe pas de bénéfice de survie, la résection macroscopiquement complète de la métastase sans marge est compatible avec une possibilité de survie à long terme. Cette dernière situation est le plus souvent imposée par les rapports tumoraux avec les structures vasculaires et biliaires intra-hépatiques. En outre, une équipe japonaise a récemment montré que 80% des récidives locales se développaient dans une marge de 2 mm par rapport à la métastase. Une marge de 2 mm pourrait ainsi s'avérer suffisante dans la majorité des cas.

2.7. Existence de métastases extra-hépatiques :

C'est un autre facteur pronostique défavorable reconnu dans de nombreuses études. Néanmoins la résection séquentielle des 2 sites métastatiques quand elle se révèle potentiellement complète est compatible avec un bénéfice de survie à long terme.

Ceci est particulièrement vrai pour les métastases pulmonaires dont l'exérèse séquentielle combinée à celle des MH offre une espérance de survie de 25% à 45% à 5 ans. Récemment, le nombre total de sites métastatiques (> 6) plus que leur localisation intra ou extra-hépatiques a été retrouvé comme le facteur de plus mauvais pronostic. Les localisations ganglionnaires ou péritonéales sont généralement associées à un plus mauvais pronostic.

En pratique, le consensus actuel est de proposer la chirurgie dès lors qu'elle est techniquement faisable et potentiellement complète, indépendamment des facteurs pronostiques « défavorables », car la résection reste la seule possibilité de survie à long terme au prix d'un risque relativement faible de morbi-mortalité.

a. Scores pronostiques :

a.1. Score pronostique (somme d'éléments péjoratifs) de Nordlinger et al.

- Age > 60 ans
- Stade T du côlon (atteinte de la séreuse)
- Stade N du côlon : N+
- Délai entre le primitif et le foie < 2ans
- Taille de la plus grosse métastase \geq 5 cm
- Nombre de MHCCR
- Marge < 1 cm

Un point par critère. Trois groupes (survie à 2 ans) :

0 - 2 (79%) ; 3 - 4 (60%) ; 5 - 7 (43%).

a.2. Score clinique pronostique de Fong et al.

- Stade N+ du primitif
- Délai d'apparition de la MHCCR < 12 mois
- Nombre de tumeur > 1
- ACE > 200 ng/ml
- Taille de la plus grosse métastase > 5 cm

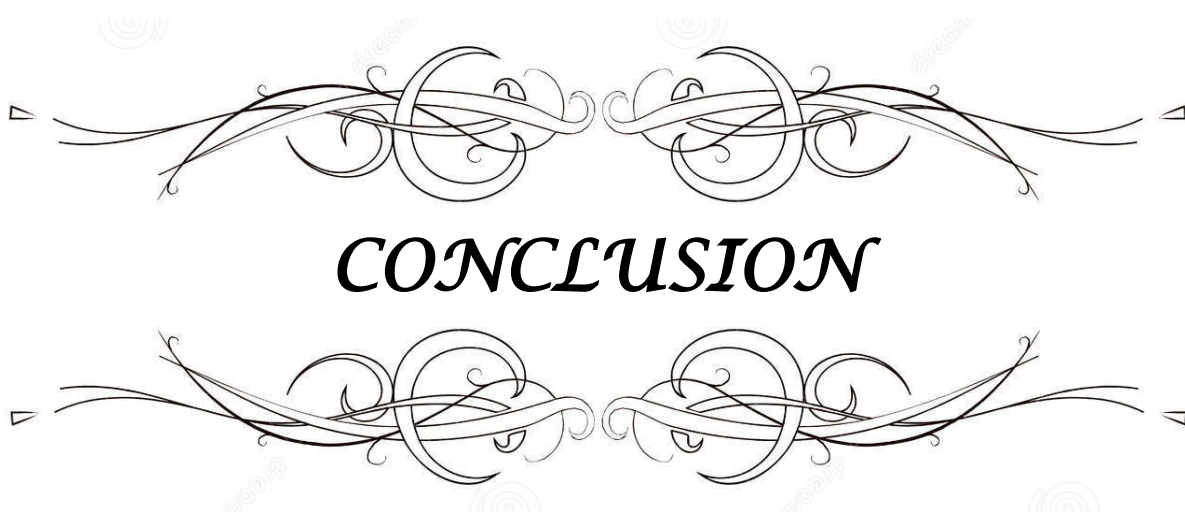
Un point par critère. De 0 critère (60% de survie à 5ans) à 5 critères (14% de survie à 5 ans).

a.3. Score d'Iwatsuki et al.

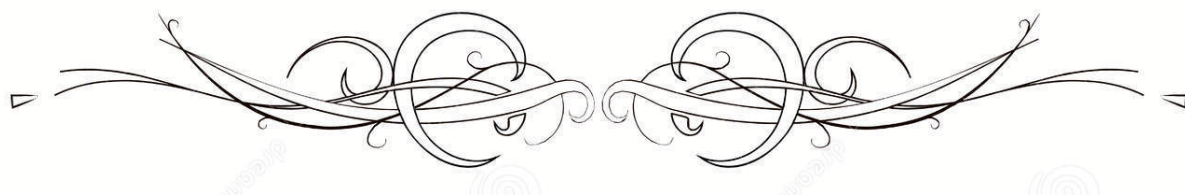
- Nombre de métastases < 2
- Taille > 8 cm
- Délai d'apparition > 30 mois
- Bilobaire

Grades (survie à 5 ans) :

1 = 0 facteur (48,3%) ; 2 = 1 facteur (36,6%) ; 3 = 2 facteurs (19,9%) ; 4 = 3 facteurs (11,9%) ; 5 = 4 facteurs (0%) ; 6 = marges envahies ou maladie extra-hépatique (0%).



CONCLUSION



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

Les progrès de l'imagerie permettent la détection de petites lésions métastatiques et une meilleure sélection des patients pour la chirurgie. L'amélioration des techniques chirurgicales a diminué la morbidité et la mortalité des hépatectomies pour MHCCR.

La résection hépatique est actuellement le seul traitement à visée curative des MHCCR permettant d'obtenir des taux de survie significativement supérieurs à ceux obtenus par les autres traitements (survie de 25 à 58% à 5 ans après résection complète). Cependant, seule une minorité des malades porteurs de MHCCR peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas.

Le développement de chimiothérapie, les possibilités de radiofréquence et d'embolisation portale et le développement des stratégies séquentielles augmente le nombre de patients porteurs de MHCCR candidats à un traitement curatif. L'utilisation systématique de la CT périopératoire et le traitement agressif des récurrences permettent une survie prolongée, voire la guérison de certains patients.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux doit être élaborée au sein d'une concertation multidisciplinaire allant du dépistage au traitement.



Resume

La prise en charge multidisciplinaire des métastases hépatiques est devenue indispensable, ainsi elle a connu, au cours des dernières années, un changement considérable des possibilités et des stratégies thérapeutiques, grâce au développement des techniques chirurgicales, de la chimiothérapie, l'embolisation portale et la destruction locale.

L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer la prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux au sein du service de chirurgie générale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, et de mettre ses résultats en perspective par rapport aux données récentes de la littérature.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de 55 patients ayant des métastases hépatiques secondaires à un cancer colorectal, étalée sur une période de 10 ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2015. Les paramètres analysés étaient les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives.

La fréquence des métastases hépatiques des cancers colorectaux était de 17,35 %. L'âge moyen des malades était de 57,01 avec une prédominance masculine (55%). Les métastases hépatiques étaient synchrones dans 76 %, métachrones dans 20 % avec un délai moyen d'apparition de 15 mois, et inaugurale dans 4 %. L'échographie hépatique a été réalisée chez 94,5 % des cas, ayant permis le diagnostic des métastases hépatiques dans 73 % cas. La TDM abdominale a permis aussi de poser le diagnostic dans 100% des cas. Sur le plan anatomopathologique, les MH étaient bilobaires dans 58,2%, entre 2 et 3 lésions dans 43,6% et une taille entre 2 et 5 cm dans 40%. Le taux de résécabilité était de l'ordre de 25,4 %. Le type de résection hépatique réalisée a été 7 métastasectomies, 2 hépatectomies réglée, 4 segmentectomies, une lobectomie. La chimiothérapie a été prescrite chez 54 patients. La

mortalité opératoire était de 7%, et la morbidité a été estimée à 28,5%. La récurrence hépatique était de 35,7%. La survie moyenne était de 12 mois. De ces différents résultats se découle la nécessité d'assurer une prise en charge multidisciplinaire à ces patients. La résection chirurgicale est le seul traitement des métastases hépatiques permettant une survie prolongée à long terme. Cependant, seule une minorité des patients peuvent bénéficier de la résection curative. Le défi actuel consiste à mettre au point des stratégies innovantes combinant la résection à d'autres moyens de destruction tumorale telle que la radiofréquence, l'embolisation portale et l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie afin de rendre résecables des métastases hépatiques qui initialement ne l'étaient pas.

Summary

The pluridisciplinary management of liver metastases from colorectal cancer has become essential, and in recent years has undergone a considerable change in therapeutic possibilities and strategies, thanks to the development of surgical techniques, chemotherapy, portal embolization and local destruction.

The aim of this retrospective study is to evaluate the management of hepatic metastases of colorectal cancers in the general surgery department of the military hospital Avicenne of Marrakech, and to put its results in perspective with recent data from the literature.

This is a retrospective study of a series of 55 patients with hepatic metastases secondary to colorectal cancer, spread over a 10-year period from January 2006 to December 2015. The parameters analyzed were epidemiological, clinical, para-clinical, anatomopathological, therapeutic and progressive characteristics.

The frequency of liver metastases from colorectal cancer was 17.35%. The average age of the patients was 57.01 with a male predominance (55%). Liver metastases were synchronous in 76%, metachronous in 20% with the average deadline of appearance of 15 months and inaugural in 4%. Liver ultrasound was performed in 94.5% of cases, resulting in the diagnosis of liver metastases in 73% of cases. Abdominal CT also made it possible to diagnose in 100% of cases. Anatomopathologically, liver metastases were biliobar in 58.2%, between 2 and 3 lesions in 43.6% and a size between 2 and 5 cm in 40%. the resectivity rate was around 25.4%. The type of hepatic resection performed was 7 metastasectomies, 2 controlled hepatectomies, 4 segmentectomies, one lobectomy. Chemotherapy was prescribed in 54 patients. Surgical mortality was 7%, and morbidity was estimated at 28.5%. Hepatic recurrence was 35.7%. The average survival was 12 months. From these different results comes the need to ensure multidisciplinary management of

these patients. Surgical resection is the only treatment for hepatic metastases that allows for prolonged long-term survival. However, only a minority of patients can benefit from curative resection. The current challenge is to develop innovative strategies combining resection with other means of tumour destruction such as radiofrequency, portal embolization and the use of new chemotherapy protocols to make hepatic metastases that were not initially resectable.

ملخص

أصبح التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم ضروريا، حيث عرف في السنوات الأخيرة تغيرا كبيرا في الإمكانيات، و الاستراتيجيات العلاجية، و ذلك بفضل تطور التقنيات الجراحية، و المعالجة الكيميائية ، إضافة إلى الإنصمام البابي، و تقنيات الاتلاف الموضعي.

الهدف من هذه الدراسة بأثر رجعي هو تقييم التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم في قسم الجراحة العامة بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش ، و وضع نتائجها في منظور فيما يتعلق بالبيانات الحديثة.

هذه دراسة بأثر رجعي على سلسلة من 55 مريضا يعانون من النقائل الكبدية الثانوية لسرطان القولون و المستقيم على مدى فترة 10 سنوات تمتد من يناير 2006 إلى ديسمبر 2015 ، كانت المعلمات التي تم تحليلها هي الخصائص الوبائية و السريرية و المرضية و العلاجية و التطورية.

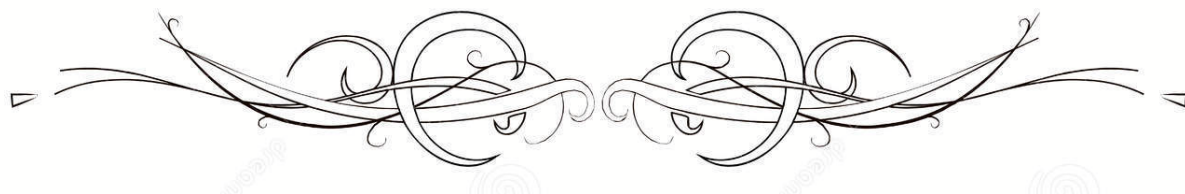
كان شيوع النقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم 17.35 % . كان متوسط عمر المرضى 57.01 مع غلبة الذكور (55 %). كانت النقائل الكبدية مترامنة مع الورم الأولي بنسبة 76% ، غير مترامنة معه بنسبة 20% و معدل ظهور هذا الأخيرة بلغ 15 شهرا و إفتتاحية بنسبة 4%. تم إجراء التصوير بالموجات فوق الصوتية في 94.5 % من الحالات ، مما يسمح لتشخيص النقائل الكبدية في 73 % من الحالات. كما سمح التصوير المقطعي البطني بإجراء التشخيص في 100% من الحالات. على المستوى التشريحي ، كانت النقائل الكبدية ثنائية الفصوص في 58.2 % ، عددها بين 2 و 3 في 43.6 % و بين 2 و 5 سم في 40 % . نسبة المرضى الذين استفادوا من القطع الكبدى تعادل 25.4%. وصف العلاج الكيميائي ل 54 مريضا. بلغت نسبة الوفيات 7% خلال فترة الجراحة بينما سجلت الأعراض الجانبية بعد الجراحة في 28.5% من الحالات. بلغ تكرار النواقل الكبدية نسبة 35.7%. بلغ معدل البقاء على قيد الحياة 12 شهرا. أخذنا بالاعتبار هذه النتائج، يستوجب ضمان رعاية متعددة

التخصصات لهؤلاء المرضى. يعتبر الاستئصال الجراحي لهاته النقائل العلاج الوحيد الذي يضمن للمريض العيش الاطول مدة ممكنة، لكن فئة قليلة من المرضى هي التي تحظى بجراحة يتوخى منها الشفاء.

يكمن الرهان الحالي في الوصول إلى استراتيجيات حديثة بين الجراحة، و بعض تقنيات التلف الموضعي كالأشعة المتواترة، او الانصمام البابي، بالإضافة إلى استعمال بروتوكولات جديدة للعلاج الكيميائي، مما يسمح بعلاج شاف للنقائل الكبدية التي كانت تعتبر مستحيلة الاستئصال.



ANNEXES



Annexe I

Fiche d'exploitation : Prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux

I. Identité :

Nom et Prénom :

Sexe : F M

Profession :

Date d'entrée : Date de sortie :

Lieu de résidence : Urbain Rural

II. Antécédent

✓ Personnel

a-Médicaux : oui Non

b-Chirurgicaux : oui Non

c-Toxico-allergique :

-Tabagisme : oui Non

-Ethylisme : oui Non

✓ Familiaux : oui Non

Si oui : ATCD familial d'un cancer digestif : oui Non

III. Délai diagnostic des métastases hépatiques :

Synchrone

Métachrone

Inaugural

IV. Diagnostic positif des métastases hépatiques

1. clinique

Signe d'appel :

- Douleur de l'hypochondre droit

- Trouble digestif

- Ictère cholestatique

- Hypertension portale (Ascite, circulation collatéral, hématurie, OMI)

- Autres :

Signe physique : Présent Absent

a. Etat général : Bon Assez bon Altéré

b. Examen abdominal :

- Cicatrice : Présente Absente

- Hépatomégalie : Présente Absente
 - Si présente : ferme Nodulaire
- Ascite : Présente Absente
- Circulation collatéral : oui Non
- Œdème : oui Non
-

2. Examen complémentaire :

a-bilan biologique

- Bilan hépatique : oui Non
- Marqueurs tumoraux (ACE) : oui Non

b- bilan morphologique

- Echo transpariétal : oui Non
- TDM abdominal : oui Non
- IRM abdominal : oui Non
- Laparoscopie : oui Non
- Biopsie hépatique percutanée échoguidée : oui Non
- PET scan : oui Non

V. Diagnostic positif de la tumeur primitive

1. Tumeur en place :

- ✓ Colon :
 - +Clinique : –Hémorragie digestive basse
 - Douleur abdominale
 - Trouble de transit
 - Arrêt de matières et de gaz
 - +Paraclinique : – Colonoscopie total

- ✓ Rectum :
 - +Clinique : –Syndrome rectale
 - Rectorragie
 - Trouble de transit
 - syndrome occlusif
 - +Paraclinique : – Rectoscopie

2. Tumeur opérée :

✓ Siège :

• colon

- Colon ascendant
- Colon transverse
- Colon descendant
- Sigmoïde

• Rectum

Distance par rapport à la marge anal :

✓ Anapath

Adénocarcinome lieberkuhien : bien différencié moyennement indifférencié
indifférencié

VI. Bilan d'extension et pré- thérapeutique

1. Clinique

- TR : réalisé oui Non
Normal Récidive de tumeur primitive carcinose péritonéal
-Examen des aires gg : gg de troisièr oui non

2. Imagerie :

- TDM thoraco -abdomino pelvienne : réalisée oui Non
a-Normal
b-Métastase pulmonaire
c-Métastase intra-abdominal (ovaire, surrénal, récidence local)
■ Autres :
· Rx thorax : réalisée oui Non
a-Normal
b-Epanchement pleural
c-Métastase en lâcher de ballon /opacité ronde intra parenchymateuse
· Scintigraphie osseuse : réalisée oui Non

3. Bilan biologique :

- Groupage
-NFS /PQ
-TP/TCK
❖ Au terme du bilan d'extension :
-Métastases hépatiques : résécables d'emblée Potentiellement résécables
Non résécables

- Hémicolectomie droite
- Colectomie segmentaire

B. Radiothérapie

C. Chimiothérapie

VIII. Résultats

Mortalité : oui non

Morbidité : Non spécifique :

Spécifique : De la chirurgie hépatique

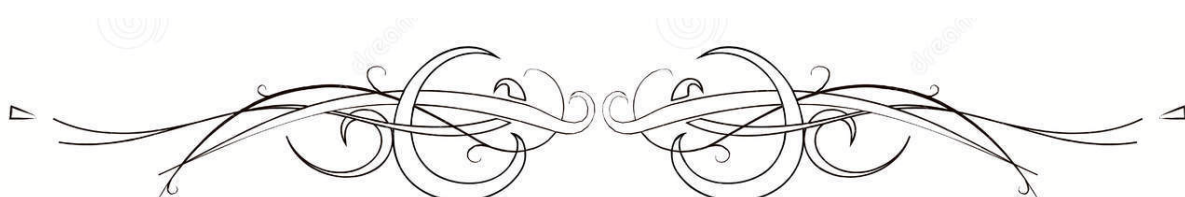
De la chirurgie colorectale

IX. Surveillance post thérapeutique : oui Non

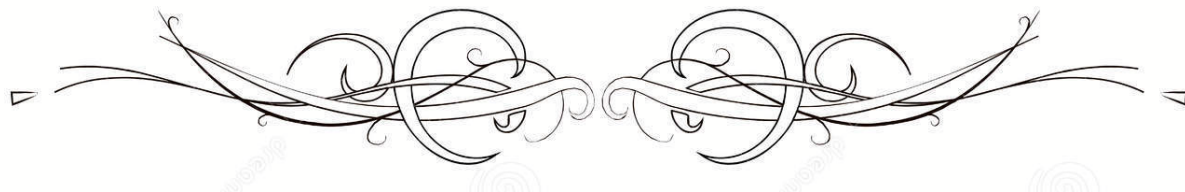
Annexe II :

Indice de Karnofsky [197].

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé



BIBLIOGRAPHIE



1. **Rabeneck L, Horton S, Zauber AG, Earle C.**
Colorectal Cancer. Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3). Chapter 6. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / *The World Bank*; 2015 Nov.
2. **Au L, Turner N, Wong HL, Field K, Lee B, Boadle D, et al.**
How accurate are medical oncologists' impressions of management of metastatic colorectal cancer in Australia?
Asia Pac J Clin Oncol; 2017 Mar 16.
3. **Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J.**
Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008.
Int J Cancer. 2013 Mar 1; 132(5):1133–45.
4. **Etude du plan national de prévention et de contrôle de cancer.**
Analyse de la situation. Volume 2 : Epidémiologie – Situation et actions.
Disponible sur : http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/pnpcc_-_vol_2_-_axe_epidemiologie_situation_et_actions.pdf
5. **Metges JP, Lebot MA, Faroux R, Riaud F, Gamelin E, Capitain O, et al.**
Evaluation in usual practice of the bevacizumab–FOLFIRI combination for the first–line treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer treated in 2006: focus on resected patients and oncogeriatrics: AVASTIN OUEST cohort of the Observatory of Cancer of the Brittany and Pays de la Loire Areas (Observatoire dédié au Cancer Bretagne / Pays de la Loire). *Oncologie (Paris)*. 2014; 16(5):267–276.
6. **BOUVIER A.M.**
Epidémiologie descriptive du cancer colorectal en France.
BEH, 2009, vol. *Thématique 2–3*, 14–16.
7. **Rodgers et al. 2000, Pawlik et al. 2008.**
Expanding criteria for respectability of colorectal liver metastases.
Oncologist, 2008, vol. 13, n° 1, 51–64.
8. **A.Bouchet , J. Cuilleret**
Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle l'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée.Tome 4.2 ème édition.
Paris :Simep/Masson,1983, 1991, 2422p.
9. **Dr. Oriana Ciacio, Pr. Denis Castaing**
Centre Hépato–Biliaire – Hôpital Universitaire Paul Brousse – 12–14 avenue Paul Vaillant Couturier – F–94800 Villejuif – France

10. **Foie-Voies biliaires:**
LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE
© CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson – Octobre 2014
https://www.snfge.org/chap-6_fondamentaux-pathologie-digestive-octobre-2014.p.
11. **Lahlaidi A.**
Anatomie topographique du foie-abdomen-.
Madrid : 1985.
12. **Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake**
(traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2 nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2 e édition, 2011
13. **Vilgrain V.**
Radioanatomie du foie et des voies biliaires.
Disponible sur internet www.med.univ-rennes1.fr/cerf : 1999.
14. **Rouvière H, Delmas A.**
Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle.
Tome 2. Paris : Masson 1990:432-458.
15. **M. Thiriet.**
Le foie dans le corps humain. Illustrations issues du cours de M. Thiriet.
16. **Belghiti j.**
L'anatomie du Foie peut-elle changer ?
EditorialAnn. Chir. 2002; 127:416-
17. **Couinaud C.**
Une passion pour le foie *Voûte Surg.*2002; 137:1305-1310.
Histoire chirurgicale vol. 137 Numéro 11, Novembre 2002.
18. **Castaing D, Veilhan A.**
Anatomie du foie et des voies biliaires. 40-760.
19. **Couinaud C.**
Image issue de [Cahiers Intégrés de Médecine, 1971].
20. **Joyce JA, Pollard JW.**
Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.*
avr2009;9(4):239.

21. **Kanter et al.**
Novel findings in Swedish patients with MYH-associated polyposis: mutation detection and clinical characterization.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4:499-506.
22. **Association canadienne du cancer colorectal.**
Les divers stades du cancer colorectal.
23. **Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J, Le Tourneau C.**
[Targeting the RAS signalling pathway in cancer].
Bull Cancer (Paris). oct 2011;98(9):1019-28.
24. **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.
25. **Weitz J, Koch M, Kienle P, Schroedel 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.
26. **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.
27. **Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al.**
Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mai 2005;23(15):3502-8.
28. **Penna C, Nordlinger B.**
Conduit à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux.
Encycl Méd Chir, Gastroentérologie, 1996, 9-068-A-15.
29. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.**
Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.
Int J Cancer. 2015;136:E359-86.

30. **Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK.**
Asia Pacific Working Group on Colorectal C . Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening.
Lancet Oncol. 2005;6:871-6.
31. **Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM.**
Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer.
Ann Surg. 2006;244:254-9.
32. **Kune GA, Kune S, White R, Brough W, Schellenberger R, Watson LF.**
Survival in patients with large bowel cancer. A population based investigation from. the Melbourne colorectal cancer study.
Dis Colon Rectum 1990, 33, 938-946.
33. **Nordlinger B, De Sena G, Szawlowski A et coll.**
Résection chirurgicale des métastases hépatiques des cancers du colon et du rectum.
Gastroentérol Clin Biol 1983, 7,240-243
34. **Malafosse M, Fourtanier G.**
Le traitement des cancers du rectum.
1987, Masson, Paris
35. **Faivre J, Rat P, Arveux P.**
Epidemiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux. In : Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux,
Springer-Verlag 1992, 3-9.
36. **Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hoffmann A et al.**
Resection of colorectal liver metastases.
World J Surg. 1995, 19 : 59 -71.
37. **VKH Wong, HZ Malik, ZZR Hamady, A Al-Mukhtar, D Gomez, KR Prasad, GJ Toogood and JPA Lodge.**
C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases.
British Journal of Cancer (2007) 96, 222 - 225
38. **SR Bramhall, U Gur, C Coldham, BK Gunson, AD Mayer, P McMaster, D Candinas, JAC Buckels, DF Mirza.**
Liver resection for colorectal metastases.
Ann R Coll Surg Engl 2003; 85: 334-339.

39. **Hideki Ueno, MD, Hidetaka Mochizuki, MD, Kazuo Hatsuse, MD, Kazuo Hase, MD, and Tetsuhisa Yamamoto, MD.**
Indicators for Treatment Strategies of Colorectal Liver Metastases.
ANNALS OF SURGERY Vol. 231, No. 1, 59-66.
40. **Shaheen Zakaria, MD, John H. Donohue, MD, Florencia G. Que, MD, Michael B. Farnell, MD, Cathy D. Schleck, BS, Duane M. Ilstrup, MS, and David M. Nagorney, MD.**
Hepatic Resection for Colorectal Metastases Value for Risk Scoring Systems?
Ann Surg 2007;246: 183-191.
41. **Yuman Fong, MD, Joseph Fortner, MD, Ruth L. Sun, BA, Murray F. Brennan, MD, and Leslie H.**
42. **Sylvain Manfredi, MD, Côme Lepage, MD, Cyril Hatem, MD, Olivier Coatmeur, MD, Jean Faivre, PhD, and Anne-Marie Bouvier, PhD.**
Epidemiology and Management of Live Metastases From Colorectal Cancer.
Ann Surg 2006; 244: 254-259.
43. **Faivre J, Vicari F, Gay G.**
Epidémiologie et prévention du cancer colorectal.
Springer digest 2001. ISBN 2-287-59727-1.
44. **Pakzad R, Moudi A, Pournamdar Z, Pakzad I, et al.**
Spatial Analysis of Colorectal Cancer in Iran.
Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(S3):53-8.
45. **Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, et al.**
Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates.
Cancer. 2010 Feb 1;116(3):544-73.
46. **Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle P R, Büchler MW.**
Colorectal cancer.
Lancet. 2005 Jan 8-14;365(9454):153-65.
47. **Laurent-Puig P, Carayol J, Zinzindouhou F, Cugnenc P H**
Familial forms of colon cancer, familial adenomatous polyposis, hereditary non-polyposis colorectal cancers.
Gastroenterol Clin Biol. 2002 May;26(5 Suppl):B74-7.

48. **Benchimol D, Rahili A**
Tumeurs du colon et du rectum.
Rev prat , 2002, 52 , 10, 1105–1114.
49. **Bennouna J, Phelip JM, André T, Asselain B, Sébastien Koné, Ducreux M.**
Observational Cohort Study of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Initiating Chemotherapy in Combination With Bevacizumab (CONCERT).
Clin Colorectal Cancer. 2017 Jun;16(2):129–140.e4.
50. **Hansen TF, Andersen RF, Olsen DA, Sørensen FB, Jakobsen A.**
Prognostic importance of circulating epidermal growth factor-like domain 7 in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab.
Sci Rep. 2017 May 24;7(1):2388.
51. **Guillaume Hoch.**
Utilité de l'échographie per opératoire dans la chirurgie des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Université de Lorraine
52. **Boutron Ruault MC, Laurent Puig P.**
Epidémiologie, cancérogenèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal.
Traité de gastroentérologie 2003 Ch 47, 538, 549.
53. **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.
54. **Tamakoshi A, Nakamura K, Ukawa S, et al**
Characteristics and prognosis of Japanese colorectal cancer patients: The BioBank Japan Project.
J Epidemiol. 2017 Mar;27(35):S36–S42.
55. **Tang XM, Chen H, Liu Y, Huang BL, Zhang XQ, Yuan JM, He X.**
The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients.
Medicine (Baltimore). 2017 Jan;96(3):e5946.
56. **Tomašević R, Milosavljević T, Stojanović D, Gluvić Z, Dugalić P, Ilić I, Vidaković R.**
Predictive Value of Carcinoembryonic and Carbohydrate Antigen 19–9 Related to Some Clinical, Endoscopic and Histological Colorectal Cancer Characteristics.
J Med Biochem. 2016 Sep;35(3):324–332.

57. **Missaouia N, Jaidaine L, Ben Abdelkader A, Beizig N, Anjorin A, Yaacoubi MT, Hmissa S.**
Clinicopathological patterns of colorectal cancer in Tunisia.
Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(6):1719-22.
58. **Grelet J.**
Tumeurs malignes recto coliques primitives rares et secondaires.
Encycl Med Chir, 1994, 33 430 A35.
59. **Padovani B, Bruneton JN.**
Tumeur maligne du colon à double composante.
Am Path 1995, 15, n° 6.
60. **Nordlinger B, Quilichimi MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C.**
Hepatic résection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrence in 80 patients.
Ann Surg 1987, 205, 256-263.
61. **Penna C, Nordlinger B.**
Treatment of liver metastases of colorectal cancers: how far should we go?
Gastro Ent Clin Biol, 1998, 22 1046-1047.
62. **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.
63. **Masami Minagawa, MD, Masatoshi Makuuchi, MD, Guido Torzilli, MD, Tadatoshi Takayama, MD, Seiji Kawasaki, MD, Tomoo Kosuge, MD, Junji Yamamoto, MD, and Hiroshi Imamura, MD.**
Extension of the Frontiers of Surgical Indications in the Treatment of Liver Metastases From Colorectal Cancer.
ANNALS OF SURGERY Vol.231, No. 4, 487-499.
64. **Timothy J. Gayowski, MD, Shunzaburo Iwatsuki, MD, PhD, Juan R. Madariaga, MD, Rick Selby, MD, Satoru Todo, MD, William Irish, MSc, and Thomas E. Starzl, MD, PhD.**
Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors.
Surgery. 1994 October; 116(4): 703-711.

65. **Shunzaburo Iwatsuki, MD, PhD, FACS, Igor Dvorchik, PhD, Juan R Madariaga, MD, FACS, J Wallis Marsh, MD, FACS, Forrest Dodson, MD, Andrew C Bonham, MD, David A Geller, MD, Timothy J Gayowski, MD, FACS, John J Fung, MD, PhD, FACS, and Thomas E Starzl, MD, PhD, FACS.**
Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: A Proposal of a Prognostic Scoring System.
J Am Coll Surg. 1999 September ; 189(3): 291-299.
66. **Adam R, Allard MA. Métastases hépatiques.**
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),
Hépatologie, 7-038-A-30, 2012.
67. **Coppa GF, Eng K, Ranson JH, Gouge TH, Localio SA.**
Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. An evaluation of preoperative and postoperative factors.
Ann Surg 1985, 202, 203-208
68. **Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F.**
Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases.
Am J Surg 1978, 135, 81-84.
69. **Schultz W, Hagen C, Hort W.**
The distribution of liver metastases from colonic cancer.
Virchows Arch (A) 1985, 406, 279-284
70. **Society for Surgery of the Alimentary**
SSAT Patient Care Guidelines.
Surgery for Hepatic Colorectal Metastases .Tract. Publié July 3, 2009.
71. **Penna C, Nordlinger B**
Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux.
Centre de Chirurgie Digestive, Hôpital Saint-Antoine, Paris.
72. **Brouquet A1, Nordlinger B.**
Surgical strategies to synchronous colorectal liver metastases.
Dig Dis. 2012;30 Suppl 2:132-6.
73. **Seitz JF, Houvenaeghel G, Dahan L.**
Les Tumeurs du colon et du rectum (148).
Faculté de médecine de Marseille Juin 2005.

74. **Kech O, Edward L.**
Radiological staging of colorectal liver metastases.
Surgical Oncology 2007; 16: 7-14.
75. **Schneider F, Chapups L, Gillet M, Leyvraz S, Schneyder P, Meuli R.**
Détection des lésions focales hépatiques malignes comparaison de l'échographie, de la porto-tomodensitométrie, de la tomodensitométrie tardive et de l'imagerie par résonance magnétique.
Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 105-13.
76. **Kunstlinger F.**
Echographie de contraste des tumeurs hépatiques.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Radiologie et Imagerie Médicale Abdominale - Digestive. 33-512-A-30, 2011
77. **Oldenburg A, Albrecht T.**
Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients.
Ultraschall Med. 2008; 29: 488-98.
78. **Huang-Wei C, Bleuzen A, Bourlier P, Roumy J, Bouakaz A, Pourcelot L, et al.**
Differential diagnosis of focal nodular hyperplasia with quantitative parametric analysis
Incontrast-enhanced sonography.
79. **Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H.**
Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis.
World J Surg 2000; 24: 43-8.
80. **Ward J.**
New MR techniques for the detection of liver metastases.
Cancer Imaging 2006;6:33-42.
81. **Abdelmoumene A, Chevallier P, Denys A, et al.**
Detection of liver metastases under 2cm : comparaison of different acquisition protocols in four row multidetector-CT (MDCT).
Eur Radiol 2005; 15:1881-7.
82. **Osteaux M, Op De Beeck B, Hoorens A, Dujardin M, Goes E.**
[Radiological differential diagnosis of focal liver lesions with anatomo-pathological correlations].
J Radiol. 2002;83: 269-91.

83. **Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF.**
Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US,CT,MR imaging, PET): a meta-analysis.
Radiology. 2002;224: 748-56.
84. **Docteur SEDKAOUI Cherifa**
Thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat en sciences médicales : la chimiothérapie et la thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique.
Algérie. 2015.
85. **Ward J.**
New MR techniques for the detection of liver metastases.
Cancer Imaging 2006; 6: 33-42.
86. **Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, Zhang J, Hall NC, Knopp MV, et al.**
FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA.
World J Surg Oncol. 2007;5: 64.
87. **Sobhani I, Tired E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers F, et al.**
Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer.
Br J Cancer.2008;98: 875-80.
88. **Court-Payen M, Skjoldbye B, Struckmann J et al.**
Métastases hépatiques découvertes par laparoscopie et echo-laparoscopie.
Annales de chirurgie 1997; 51, n°4: 318-325.
89. **Babineau TJ, Jenkins RL, Steele GD et al.**
Role of staging laparoscopy in the treatment of hepatic malignancy.
Am J Surg 1994; 167: 151- 155.
90. **Frans D, Rahusen MD, Miguel A et al.**
Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography.
Annals of surgery 1999; 1: 230.
91. **Abdelli N, Bouche O, Thieffin G, Renard P, Flament JB, Zeitoun P.**
Subcutaneous seeding on the tract of percutaneous cytologic puncture with a fine needle of a hepatic metastasis from colonic adenocarcinoma.
Gastroenterol Clin Biol 1994; 18: 652-656.

92. **Fioole B, De Haas R, Wicherts D, Elias S, Scheffers J, Hillegersberg R, Van Leeuwen M, Borel Rinke I.**
Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal livermetastases .
European Journal of Radiology 2008; 67: 169–176.
93. **Lazorthes F, Navarro F, Ychou M, Delpero JR, Rougier P.**
therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers.
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27 (suppl 2): B7.
94. **Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E**
Cancer du côlon.
Encycl méd Chir, Gastro-entérologie, 9-068-A-10, 2003.
95. **Gallix B.**
Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d’extension préthérapeutique ?
critères de qualité et résultats attendus.
Gastro-entérol Clin Biol 2003 ;27 :B25–B40.
96. **Arnaud JP, Thibaud D, Leguillou A, Bergamaschi R, Adloff M.**
A prospective study of current diagnostic procedures for assessment of hepatic metastases in colorectal cancers.
Eur J Surg Oncol 1987, 13 : 355–8.
97. **Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederstrom E.**
Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods.
Eur J Surg 1993, 159 : 275–81.
98. **Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al.**
Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study.
Br J Cancer. 2017 May 9;116(10):1271–1278.
99. **Price T, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, et al.**
Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagne saemia from ASPECCT:randomized phase 3 noninferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer.
Eur J Cancer. 2016 Nov;68:51–59.

100. **Assi R, Mukherji D, Haydar A, Saroufim M, Temraz S, Shamseddine A.**
Metastatic colorectal cancer presenting with bone marrow metastasis: a case series and review of literature.
J Gastrointest Oncol. 2016 Apr;7(2):284–97.
101. **Castaing D, Cotta F, Perdigo et Sallom C.**
Conduite générale des hépatectomies par laparotomie.
Encycl Méd Chir (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales-Appareil digestif 2011, 40–761
102. **Lochan R, White SA, Manas DM.**
Liver resection for colorectal liver metastasis.
Surgical Oncology 2007; 16: 33–45 .
103. **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.
104. **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.
105. **Hao C.Y, Ji J.F.**
Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: strategies and controversies 2006.
The journal of Cancer Surgery 2006 (32): 473–483.
106. **Azoulay D, Savier E, Bismuth H.**
The anterior approach: the right way for right massive hepatectomy.
J Am Coll Surg 2001; 192:412–417.
107. **Lafortune M, Denys A, Sauvanet A, Schmidt S.**
Anatomie du foie: ce qu'il faut savoir.
J Radiol 2007 ; 88 :1020–35.
108. **Hubert C, Gigot J-F.**
Le traitement chirurgical des métastases hépatiques colorectales.
Bull Cancer 2008 ;95 (3) :365–8.

109. **Chirica M et al.**
Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques,
Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.009.
110. **Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D.**
Simultaneous resection of colorectal primary tumor and synchronous liver metastases.
Br J Surg 2003;90:956-62.
111. **Laurent C, Rullier E.**
Cancer colorectal et métastases hépatiques synchrones : faut-il toujours réséquer la tumeur primitive ?.
Gastroenterol Clin Bio 2004 ;28 :431-432.
112. **Irving T.**
Selecting the optimum treatment for colorectal liver metastases.
Surgical Oncology 2007; 16: 133-136.
113. **Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al.**
Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors.
Dis Colon Rectum 1999; 42: 632-639.
114. **Kokudo N, Miki Y, Sugai, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al.**
Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal cancer carcinoma: minimum surgical margins for successful resection.
Arch Surg 2002; 137: 833-40.
115. **Elias D, Liberale G, Vernery D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al.**
Hepatic and extrahepatic colorectal metastases :when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect.
Ann Surg Oncol 2005; 12: 900-9.
116. **Barlow A. D, Nakas A, Pattenden C, Martin-Ucar A.E, Dennison A.R, Berry D.P, Robertson G.S.**
Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases.
The Journal of Cancer Surgery 2009; 35: 307-312.
117. **Castaing D.**
Les clampages vasculaires en chirurgie hépatique.
J Chir (Paris) 2002 39 :77-84.
118. **Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D,**

119. **Chiappa A, Makkuchi A, Lygidakis NJ, Zbar AP, Chong G, Bertani E, Andreoni B.**
The management of colorectal liver metastases: Expanding the role of hepatic resection in the age of multimodal therapy.
Critical Reviews in Oncology/Hematology 2009;72: 65–75.
120. **Benoist 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.
121. **Castaing D, Adam R, Azoulay D.**
Chirurgie du foie et de l'hypertension portale.
Paris : Masson, techniques chirurgicales–digestif, 2006.
122. **Castaing D, Borie D et Bismuth H.**
Anatomie du foie et des voies biliaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Techniques chirurgicales –Appareil digestif, 40–760, 1997, 10 p.
123. **Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D.**
Traitements chirurgicaux des métastases hépatiques.
Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales– Appareil digestif, 40– 784, 2002, 7p.
124. **Bismuth H, Castaing D, Boire D.**
Conduite générale des hépatectomies.
Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales– Appareil digestif, 1997, 40–761.
125. **Gaujoux .S, Goéré .D .**
Voie d'abord des hépatectomies.
Journal de Chirurgie Viscérale (2011) 148, 477–485.
126. **Cherquoi D, Chouillard E, Laurent A, Tayar C.**
Hépatectomies par abord coelioscopique.
Techniques chirurgicales– Appareil digestif 2006 ; 40–768.
127. **Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M et al.**
Anatomical major resection versus non anatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma.
Am J Surg. 2001;181 : 153–9.

128. **Lazorthes F, Navarro F, Ychou M, Delpero JR, Rougier P.**
Therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers.
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27 (suppl 2) : B7.
129. **Schwarz L, Lubrano J, Scotté M.**
Treatment of the liver cross section following hepatectomy.
Journal of Visceral Surgery, Volume 148, Issue 5, October 2011, Pages e336–e345.
130. **Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al.**
Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases?
131. **Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y.**
Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.*
janv 2003;7(1):109–115; discussion 116–117.
132. **Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD.**
Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary.
Br J Surg. juill 2006;93(7):872-8.
133. **Zalinski S, Mariette C, Farges O.**
Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal. Recommandations pour la Pratique Clinique. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de l'association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT).
Texte court. J Chir Viscérale.2011;148(3):196-208.
134. **Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al.**
A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study.
Ann Surg. nov 2012;256(5):772–778; discussion 778–779.
135. **Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J-N, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al.**
Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?
J Am Coll Surg. juin 2010;210(6):934-41.

136. **Van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C.**
Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases.
Br J Surg. mars 2010;97(3):383-90.
137. **Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al.**
Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis.
J Am Coll Surg. avr 2013;216(4):707-716; discussion 716-718.
138. **Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G.**
Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg. mai 2014;101(6):605-12.*
139. **Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, et al.**
Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies.
J Surg Oncol. mars 2015;111(3):341-51.
140. **Dupre A, Peyrat P, Rivoire M.**
Hépatectomie en 2 temps pour métastases hépatiques non resecables de cancer colorectal, une stratégie efficace.
Hepato Gastro 2014 ; 21 : 262-267.
141. **Curley SA.**
Radiofrequency ablation of malignant liver tumors.
Ann Surg Oncol 2003; 10: 338-47.
142. **DeBaere T.**
Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence.
Cancer/radiothérapie 2012 ; 16 : 339-343.
143. **Stoltz, J. Gagnière, A. Dupré, M.**
Destruction locorégionale des métastases hépatiques d'origine colorectale.
Place de la radiofréquence Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases
Rivoire Journal de chirurgie viscéral 2014 151 S34-S46.
144. **Lorentzen T.**
A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design.
Acad Radiol 1996;3(7):556-563.

145. **de Baere T, Denys A, Wood BJ, Lassau N, Kardache M, Vilgrain V, et al.**
Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of watercooled versus expandable systems.
AJR Am J Roentgenol 2001;176(1):187-192.
146. **Ravikumar et al.**
Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model.
J Surg Oncol 1989 ; 61(4): 242-248.
147. **Schuder G et al. 1998, Heniford BT et al.**
Hepatic cryosurgery precision: *evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model.*
J Surg Oncol 1998;68(4):149-520.
148. **Pearson et al.**
Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors.
Surgery 2002; 136(4):770-774.
149. **Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG.**
Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours.
BMJ 1989; 299 (6695): 362-365.
150. **Nolsoe CP, Torp-pedersen S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen NE et al.** Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US- guided Nd-YAG laser with a diffuser tip : a pilot clinical study.
Radiology 1993; 187 (2): 333-7.
151. **Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Noguchi H, Egawa H, Aoyama O, et al.**
Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator.
World J Surg 1985; 9(1): 136-143.
152. **Matsukawa T, Yamashita Y, Arakawa A, Nishiharu T, Urata J,**
Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3- year experience.
Acta Radiol 1997; 38(3): 410-415.
153. **Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, Nakata T, Hamada Y, Kawachi K.**
Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor.
Am J Surg 1998; 175(4): 322-324.

154. **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.
155. **Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, et al.**
Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.
J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47.
156. **Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM.**
Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer.
Ann Oncol 2005;16:756-61.
157. **Sucker C, Lambers C, Stockschrader M, Dolken G.**
Neurotoxicity of 5-fluorouracil.
Dtsch Med Wochenschr 2002;127:2011-4.
158. **Sucker C, Scheffold N.**
Coronary vasospasm during 5-fluorouracil chemotherapy.
Dtsch Med Wochenschr 2001;126:1300-1.
159. **Cacheux W, Le Tourneau C, Baranger B, Mignot L, Mariani P.**
Les thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques : place actuelle.
J Chi Visc 2011 ; 148 : 12-19.
160. **Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD et al.**
Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial.
Lancet 2000; 355 (9209) : 1041-1047.
161. **Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M et al.**
Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986.
J Clin Oncol 2005; 23 (22) : 4856-4865.
162. **Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M et al.**
FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study.
J Clin Oncol 2004; 22(2) : 229-237.

163. **Ducreux M, Bouche O, Pignon JP, Mousseau M, Raoul JL, Cassan P et al.**
Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9601 trial.
Oncology 2006; 70(3) : 222–230.
164. **Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al.**
Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin patients with *metastatic colorectal cancer : results of a large phase III study.*
J Clin Oncol 2001;19(21):4097–4106.
165. **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T et al.**
Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med 2004; 350(23) : 2335–2342.
166. **Mitchell EP.**
High-dose bevacizumab in combinaison with FOLFOX-4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer : results from the Eastern Cooperativ Oncology Group (ECOG). Study E3200.
Proc Gastrointest Symp 2005.
167. **Aparicio T, Ducreux M, Chaussade S.**
5-fluorouracil: metabolism and current indications in digestive cancer treatment.
Gastroenterol Clin Biol. 2002 Jan;26(1):38–47.
168. **Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al.**
Liver resection for colorectal metastases.
J Clin Oncol 1997;15(3):938–946.
169. **Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M.**
Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies.
Br J Cancer 2006;94(7):982–999.
170. **Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH.**
Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.
Ann Surg 1999;230(3):309–318; discussion 318–321.
171. **Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al.**
Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association française de chirurgie.
Cancer 1996; (77)7: 1254–1262.

172. **Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, Stockman J, Blumgart L et al.**
Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and 168 dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.
J Clin Oncol 2003; 21 (17) : 3303–3309.
173. **Rougier P, Lasser P, Elias D.**
Chimiothérapie des métastases hépatiques d'origine colorectale (systémique et locorégionale en traitement palliatif ou adjuvant).
Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux. 1992 : 119–140.
174. **Farges O, Denys A.**
Embolisation portale avant hépatectomie. Techniques, indications, résultats.
Ann Chir 2001 ; 126 : 836–44.
175. **Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H.**
Two-stage hepatectomy: planned strategy to treat irresectable liver tumors.
Ann Surg. déc 2000;232(6):777-85.
176. **Azoulay D et al.**
Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization.
Ann Surg 2000; 231 : 480–486.
177. **Alfidja A, Chabrot P, Cassagnes L, Dumoussat E, Ravel A, Garcier J–M, Boyer L.**
Radiologie vasculaire interventionnelle en oncologie.
Volume 94, Numéro 2, 147–59. Février 2007.
178. **Jaeck D, Schaal JC.**
Autres traitements locaux.
Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux 1992 : 111–117.
179. **Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée Gastroentérologie Clinique et biologique Vol 27, N° HS 2 – janvier 2003 pp. 41–61 © 2003 Elsevier Masson SAS**
180. **Adam R, Delvart V, Pascal G, et al.**
Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.
Ann Surg 2004; 240: 644–57.

- 181. 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.
- 182. Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al.**
Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer.
Ann Surg 2006; 13: 58-65.
- 183. Reynard CH, Ris HB, Leuenberger PH.**
Les métastases pulmonaires, quelle place pour la chirurgie d'exérèse.
Revue médicale Suisse , pneumologie 1999: 721.
- 184. Pascal G, Laurent A, Azoulay D.**
Stratégie oncochirurgicale de prise en charge des metastases hépatiques d'origine colorectale.
EMC- Techniques Chirurgicales- Appareil Digestif 2012; 7 (2) : 1-9.
- 185. René A, Lucidi V, Bismuth H.**
Hepatic colorectal metastases : methods of improving resectability.
Surg Clin N Am 2004; 84: 659-671.
- 186. Adam R, Vibert E.**
Traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-068-A-15, 2008
- 187. Conroy T, Gory-Delabaere G, Adénis A, Bosquet L, Bouche O, Louvet C, et al.** Clinical practice guideline : 2003 update of standards. Options et recommandations for first line pallative chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (summary repport).
Bull Cancer 2004 ; 91 : 759-68.
- 188. 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.

189. **Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H.**
Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy.
Ann Surg 2003; 238: 871–84.
190. **Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al.**
Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer.
Eur J Surg Oncol 2007;33: 324–8.
191. **Sugihara H, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T.**
Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases.
Br J Surg 1993; 80:1032–5.
192. **Hugeut C, Bona S, Nordlinger B, et al.**
Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver.
Surg Gynecol Obstet 1990; 171:398–402.
193. **Nordlinger B, Vaillant JC.**
Repeat resections for recurrent colorectal liver metastases.
Cancer treat Res 1994; 69:57–61.
194. **Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G.**
Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases.
J Surg Oncol 2006 ; 93 :1–7.
195. **Gena PK et al.**
Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and metaanalysis of prognostic factors.
Clinical Epidemiology 2012: 4 283–301.
196. **Benkabbou A, Vibert E.**
Métastases des cancers colorectaux.
Centre Hépato-Biliaire, Paul Brousse. 15/05/2012.
197. **Karnofsky D.**
The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer.
Columbia University Press, New-York 1949: 191–205.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون والمستقيم

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/04/25

من طرف

الأنسة لبنى أجدير

المزداة في 19 يوليوز 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

النقائل الكبدية - سرطان القولون والمستقيم - التكفل - جراحة كبدية - العلاج الكيميائي

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ع. عاشور

أستاذ في الجراحة العامة.

ر. البرني

أستاذ في الجراحة العامة.

خ. الرباني

أستاذ في الجراحة العامة.

أ. الخضر

أستاذ مبرز في الجراحة العامة.

م. لحكيم

أستاذ مبرز في الجراحة العامة.

السيد

السيد

السيد

السيد

السيد