

Année 2022

Thèse N° 074

**Le manuel d'apprentissage de l'oncologie
digestive pour l'étudiant en médecine
– Élaboration d'une application mobile –**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/03/2022

PAR

Mme. Jinane BARI

Née le 20/10/1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Guide pratique – Oncologie digestive – Chirurgie viscérale – Application Smartphone

JURY

M. A. LOUZI **PRESIDENT**

Professeur en Chirurgie générale

M. K. RABBANI **RAPPORTEUR**

Professeur en Chirurgie générale

Mme. M. OUALI IDRISI

Professeur en Radiologie

Mme. M. KHOUCHANI

Professeur en Radiothérapie



JUGES

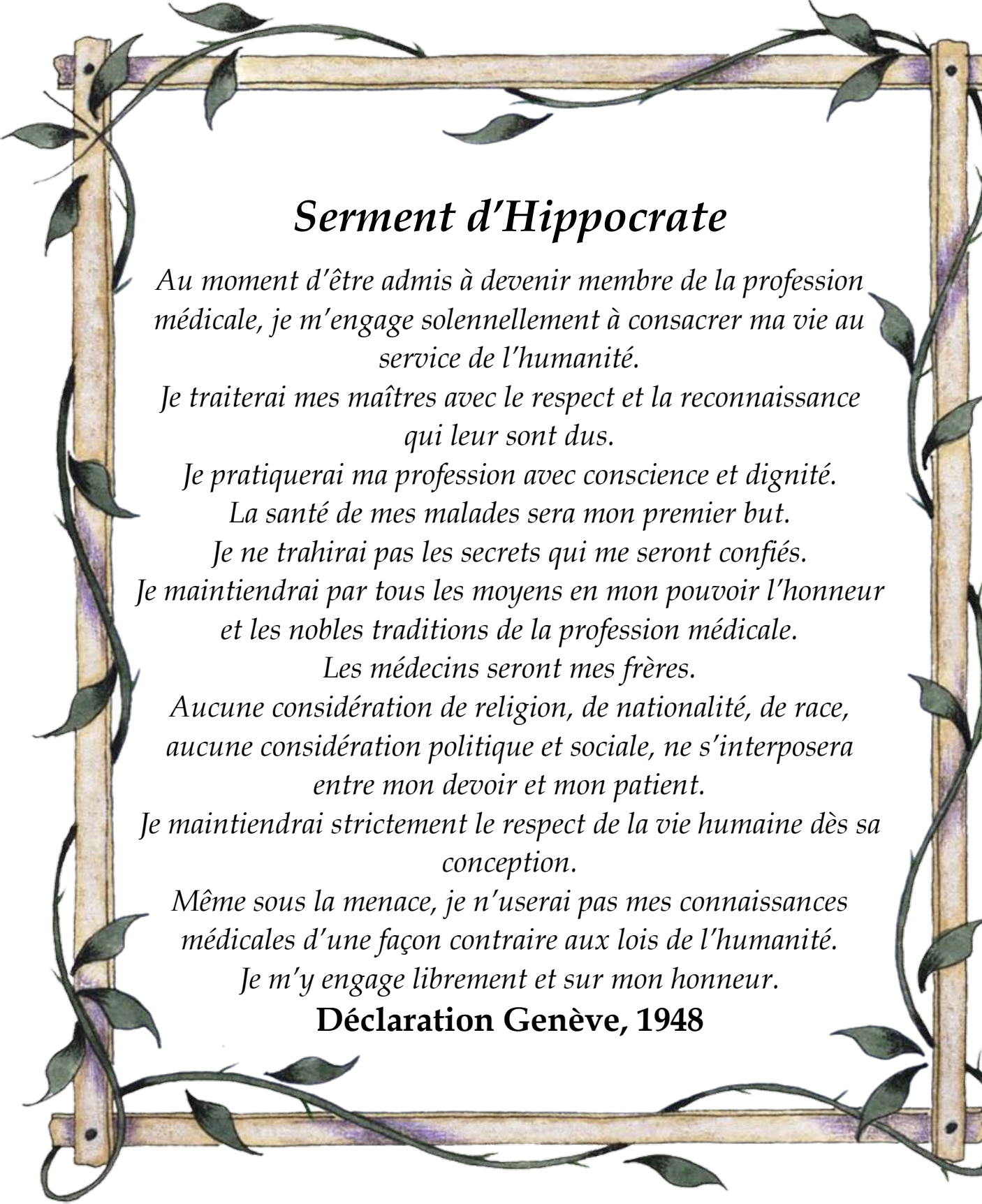
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ اشْرَحْ لِي صَدْرِي ﴿٢٥﴾ وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي ﴿٢٦﴾
وَاحْلُلْ عُقْدَةً مِنْ لِسَانِي ﴿٢٧﴾ يَفْقَهُوا قَوْلِي ﴿٢٨﴾

OH MY LORD! OPEN MY CHEST.
AND EASE MY TASK FOR ME.
REMOVE THE IMPEDIMENT FROM
MY SPEECH SO THAT THEY MAY
UNDERSTAND WHAT I SAY.

SURAH TA-HA [20:25-28]

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

UNIVERSITÉ 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. Radouane 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	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie

GANOUNI Najat			
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique

AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie

AIT ERRAMI Adil	Gastro -entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto -rhino -laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo - phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie -virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto -rhino -laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie -patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie -réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL - AKHIRI Mohammed	Oto - rhino -laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie -réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie - orthopédie

EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro -entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL - QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

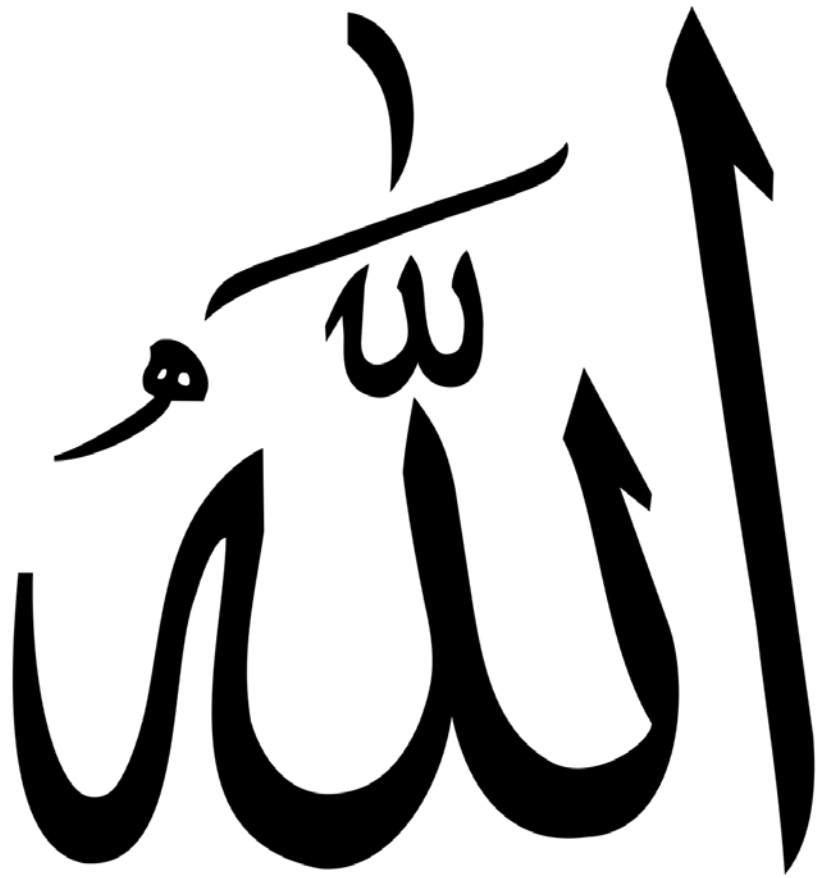


Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots
qu'il faut, Tous les mots ne sauraient exprimer ma

**gratitude, mon amour, mon respect, et ma
reconnaissance, aussi, c'est tout simplement que**



Je dédie cette thèse à...



Toutpuissantquim'a inspiréetm'aguidédanslebonchemin
.
Jevousdoiscequejesuisdevenue.
Louangesetremerciementspourvotreclémenceetmiséricor
rde.

À ma très chère et adorable Mère Mariem EDDAHI
MY LIFE IS YOURS

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman...

À mon très cher honorable Père Mohamed BARI
YOU SPENT YOUR LIFE BUILDING MINE

À celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attentions.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être

Tu as cru en moi quand j'ai perdu espoir, tu m'as hissée vers le haut quand j'ai baissé mes bras. Cher papa, tu es un homme de cœur, je ne suis pas la seule à l'affirmer. Tu m'as entourée d'attentions, orientée dans la vie ; tu m'as chérie et protégée.

Je t'ai regardé en œuvres, papa, depuis toute petite j'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offert, mais une vie entière ne suffirait aucunement. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts, ton rêve le plus cher, le fruit de tes encouragements et tes immenses sacrifices.

J'espère pouvoir t'honorer un jour et faire ta fierté comme tu fais la mienne. Puisse Dieu tout-puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

***À mes sœurs : Docteur Firdaouss BARI,
Aya BARI et Afnane BARI
GANG FOR LIFE***

*I fly with the stars, in the skies
I am no longer trying to survive
I believe that life is prize*

But to live doesn't mean you're alive

What is life without you, queens, hustlers, smart beautiful women. The coolest bond in the world. I am so blessed to have you guys. My sisters of blood but my chosen besties.

WHO RUN THE WORLD GIRLS

***À mon très cher mari Docteur Hamza KACHKOUCH
MVTMJSUNP***

My greatest luck in the world is that I got to grow up beside you, spend my Med years with you. I thank God every second of my life for making us cross paths in this beautiful chaotic world . Thank you for lifting me up when I was down, for being my voice of reason, my number one supporter, my motivation to keep grinding and moving forward. My better half, the calm of my storm, the direction to my lost.

I love you so much no words can describe.

À moi même

*In this very moment, I'm king
In this very moment, I slayed Goliath with a sling
This very moment I bring
Put it on everything, that I will retire with the ring
And I will retire with the crown, yes
No, I'm not lucky, I'm blessed, yes
Clap for the heavyweight champ, me
But I couldn't do it all alone, we*

***À la mémoire de mes défunts grands-pères : Brahim BARI et EL Mahjoub
EDDAHI***

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand amour et ma
profonde affection.*

*Puisse Dieu le plus puissant, assurer le repos de vôtres âmes par sa sainte
miséricorde.*

À mes chères grandes mères : Hajja Fatna et Hajja Mbirika

*Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à vos côtés car vous aviez orné mon
enfance par tellement de souvenirs et de rires lesquels suffisent pour plus d'une
vie !*

Puisse Dieu vous protéger du mal, vous procurer une longue vie.

***À ma grande famille : mes oncles et mes tantes, à tous mes adorables cousins
et cousines, à tous les membres des familles BARI, EDDAHI, KACHKOUCH,
TAJI, KHLIFI, KARNACHI***

Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années.

Le bonheur que je ressens quand on est tous réunis est immense.

*Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour, mon profond
attachement et mes souhaits de succès et de bonheur pour chacun de vous.*

Que Dieu vous protège.

À Houda OUFQUIR :

*My sister, our bond is something that goes beyond friendship, may it remain
strong, may we spend our coming days in the most memorable ways. Forever in
my heart.*

À mes amis et cousins :

*Yahia Karnachi, Mariam Karnachi, Zahira Amdjar, Amir Houari, Khalil Daali,
Youssef Bargayou, Badr El Akkad, Youssef Belahrach*

À tous mes amis et seconde famille :

Ghita Houdali, Hiba Lazrek, Safaa Lobah, My lab mate Salma Auhmani, My desk mate Housni Barhoumi, My shift partners : Fatima Ezzahra Nmari, Mouna Ayad, Basma Atik.

Oussama El Karnighi.ma , Yassine Nait Salah, Marouane Houari, Marouane El Bouamri, Hind Fakhraddine, Rim Kabli, Rhita Jirari, Mehdi Karnachi, Soukaina Belkaid, Najat Erregurag, Touria Chafai, Oumaima Kanali, Ouiame Karim, , Idriss Karnachi, Kaoutar Belkasseh, Jihane Hassani

Fatima Arabi, Ayoub Bajji, Amal Aoiar, Imane Bazi, Oumaima Bassi

À LA TEAM :

Dr Mustapha Taji, Dr Amine Taji, Dr Marouane Atmane

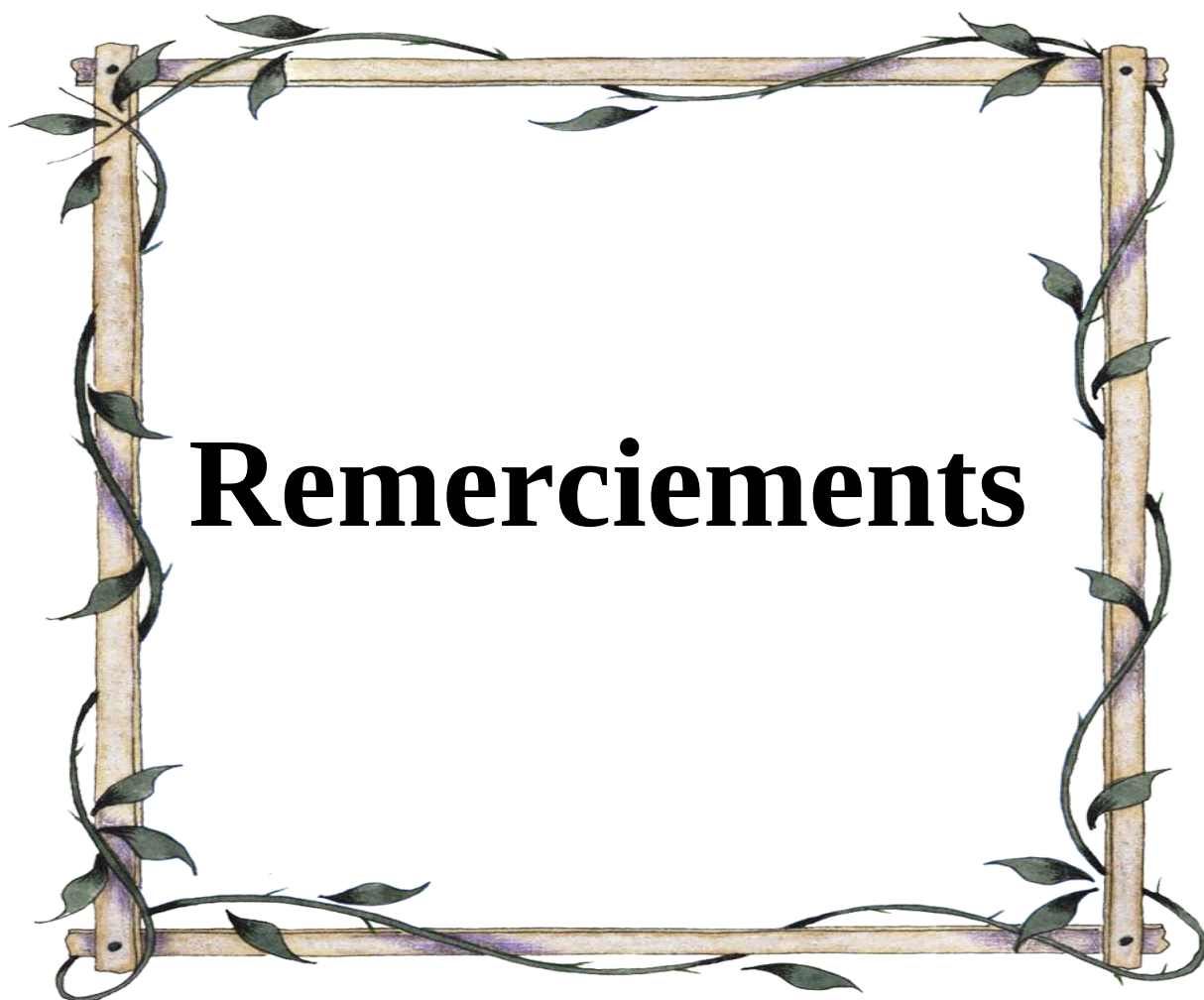
À mes amies d'enfances :

Soukayna Hachimi, Lina et Dina Ennassiri, Zineb El Ouadghiri et Meryem Skouri El Jai

À tous mes enseignants du primaire, collège lycée, et de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech :

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer, à tous ceux qui m'ont aidé de loin où de près. Cette réussite vous est dédiée.



À notre maitre et président de thèse : Monsieur
le professeur Abdelouahed Louzi
Professeur d'enseignement supérieur
Chef de service de Chirurgie viscérale au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.

Veillez recevoir ici l'expression de notre reconnaissance et notre profonde considération.

À notre maitre et rapporteur de thèse : Monsieur
le professeur Khalid Rabbani
Professeur d'enseignement supérieur
service de Chirurgie viscérale au CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Merci cher professeur pour votre disponibilité et tolérance, votre orientation et vos conseils précieux. Vous étiez toujours un modèle pour moi en raison de votre modestie et dévouement envers vos étudiants, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému et resteront pour moi un exemple à suivre.

Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À notre maitre et juge de thèse : Professeur Mariem Ouali Idrissi
Professeur d'enseignement supérieur
service de Radiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury
de cette thèse.*

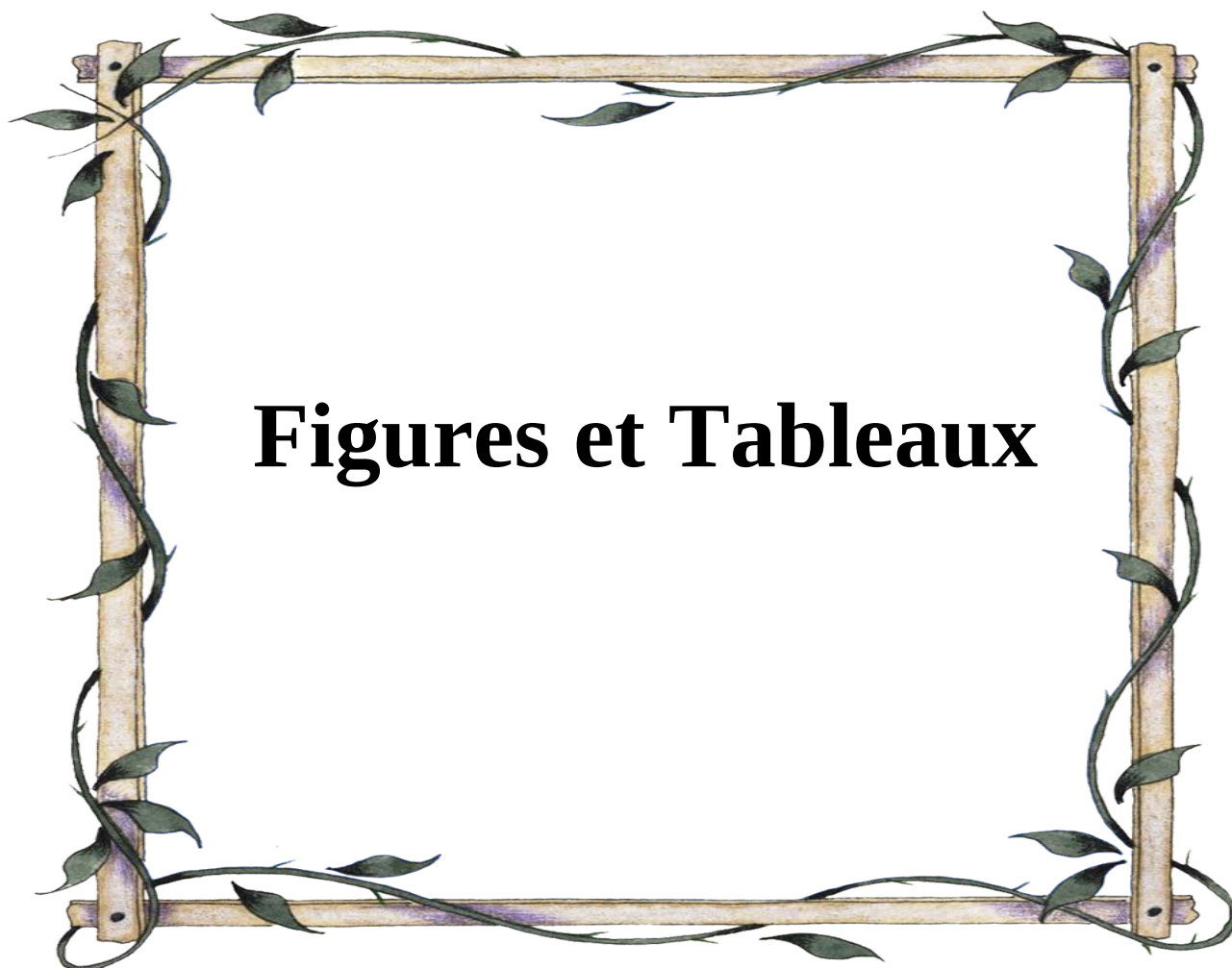
*Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous
ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration.*

*Permettez-nous de vous faire part de notre grande estime et notre haute
considération*

À notre maitre et juge de thèse : Professeur Mouna KHOUCHANI
Professeur d'enseignement supérieur
Chef de service de Radiothérapie au CHU Mohammed VI de
Marrakech.

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre
honorable jury.*

*Je vous exprime ici mes remerciements sincères, mon admiration et mon
profond respect.*



Figures et Tableaux

Listes des figures :

Figure 1 : Cancer épidermoïde de l'œsophage [5].....	8
Figure 2 : Œsophage de Barrett [11]	9
Figure 3 : Endoscopie digestive haute	12

Figure 4 : TDM coupe axiale fenêtre médiastinale.....	14
Figure 5 : Schéma d'une œso-gastrectomie polaire supérieure (A) avec gastroplastie (B) [26]......	20
Figure 6 : Helicobacter pylori (cercles) visibles à la surface des cellules gastriques [43]......	28
Figure 7 : Cancer gastrique vu par endoscopie [45]	31
Figure 8 : Adénocarcinome ulcéro-bourgeonnant « en lobe d'oreille » antral	33
Figure 9 Schéma du rétablissement de continuité après gastrectomie distale (A) ou totale (B).	40
Figure 10 : Aspect endoscopique d'une linité. Muqueuse sensiblement normale mais la cavité gastrique ne prend pas correctement l'insufflation.	46
Figure 11 : Aspect échodopographique d'une linité plastique	46
Figure 12 : Aspect endoscopique d'un lymphome gastrique à grandes cellules....	47
Figure 13 : Aspect endoscopique d'une tumeur stromale	48
Figure 14 : Adénocarcinome de l'intestin grêle.....	51
Figure 15 et Figure 16 : Adénocarcinome iléal (flèche)	56
Figure 17 : TDM-TAP CHC sur foie non cirrhotique (lésion unique).....	65
Figure 18 : A) TDM hépatique en coupe axiale après injection de produit de contraste au temps portal: présence de deux lésions secondaires (flèches fines). B) IRM de diffusion ($b=100 \text{ sec/mm}^2$): découverte d'une lésion supplémentaire dans le segment 2 (tête de flèche).....	77
Figure 19 : Arbre décisionnelle : Prises en charge des métastases hépatiques synchrones.....	78
Figure 20 : Arbre décisionnelle : Prises en charge des métastases hépatiques métachrones.....	79
Figure 21 : Cancer de la vésicule biliaire : aspect échographique et corrélation macroscopique	83
Figure 22 : Réduction importante du volume d'un gros cholangiocarcinome intra-hépatique après traitement par l'association gemcitabine et sels de platine puis radioembolisation par l'Yttrium-90. La tumeur d'abord irrésécable (A) s'éloigne du pédicule gauche (flèche) en rétrécissant (B), ce qui rendra possible l'exérèse complète à travers une hépatectomie droite élargie 6 mois après le début du traitement. Noter l'atrophie du foie droit	98
Figure 23 : Écho-endoscopie pour le bilan d'extension d'une tumeur ampullaire T1	103

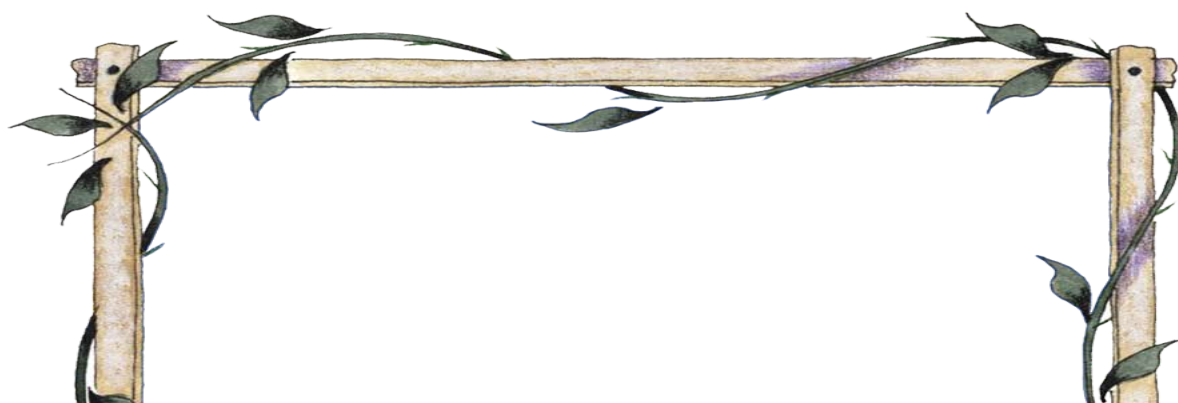
Figure 24 :Déroulement d'une procédure d'ampullectomie endoscopiqueDans l'ordre de lecture, capture à l'anse d'une lésion mixte endo et extra-ampullaire, aspect après section, insertion d'un fil guide dans le canal de Wirsung et pose d'une prothèse pancréatique préventive.	103
Figure 25 : Un adénocarcinome kystique de la tête du pancréas, sur une coupe faite au scanner avec injection de produit de contraste	110
Figure 26 : Vue coloscopique d'un adénocarcinome du côlon	121
Figure 27 : Scanner abdominal, avec lavement à la gastrographine. 1, Sacrum. 2, Acétabulum. Flèche, Le cancer du côlon correspond à l'épaississement pariétal avec une image de "trognon de pomme" sectionnée transversalement.	122
Figure 28 : Anuscopie de haute résolution : Sémiologie lésionnelle d'une lésion d'AIN2 blanchissant sous acide acétique. A) Avant coloration. B) Blanchiment après application d'acide acétique. C) Coloration jaune safran après application de lugol dite « lugol négative ».....	141
Figure 29 :Aspects macroscopique et radiologique des GIST	153
Figure 30 : Les différentes localisations des tumeurs neuroendocrines	161
Figure 31 :Petite TNE rectale (A), endosonographie (B), pièce opératoire après résection transpariétale (C), site de résection fermé (D).	166
Figure 32 : TEP/TDM au ⁶⁸ Ga chez une patiente de 78 ans présentant une TNE de l'intestin grêle avec métastases hépatiques et osseuses.	168

Listes des tableaux :

Tableau 1 : Classification pTNM du cancer de l'œsophage 7 ^e édition de la classification AJCC (2010) :	15
Tableau 2 : Regroupement des tumeurs œsophagiennes en stades	16

Tableau 3 :Stratégiethérapeutique devant un adénocarcinome ou un cancer épidermoïde de l'œsophage.....	19
Tableau 4 :Programme de suivi à la recherche d'une récurrence	24
Tableau 5 : Classification UICC 2016 du cancer de l'estomac.....	34
Tableau 6 : Regroupement des tumeurs gastriques en stades.....	35
Tableau 7 : Stratégiethérapeutique de l'adénocarcinome de l'estomac.....	38
Tableau 8 : Programme de suivi à la recherche d'une récurrence	43
Tableau 9 : Classification pTNM des carcinomes de l'intestin grêle (AJCC : 8ème édition 2017).....	57
Tableau 10 : Classification par stades UICC 2009 – Cancer de l'intestin grêle.....	57
Tableau 11 : Classification TNM–UICC–AJCC (8ème édition 2017) des cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus).....	85
Tableau 12 : Stades pronostiques de l'AJCC : cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus).....	86
Tableau 13 : Classification TNM–UICC–AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes intra-hépatiques.....	93
Tableau 14 : Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes intra-hépatiques.....	93
Tableau 15 : Classification TNM–UICC–AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin).....	94
Tableau 16 : Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin).....	95
Tableau 17 : Classification TNM–UICC–AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (au-delà de l'insertion du canal cystique).....	95
Tableau 18 : Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (au-delà de l'insertion du canal cystique)	96
Tableau 19 : Classification TNM–UICC–AJCC (8ème édition 2017) des cancers de l'ampoule de Vater	101
Tableau 20 : Stades pronostiques de l'AJCC des cancers de l'ampoule de Vater	101
Tableau 21 : Indications thérapeutiques du cancer du pancréas.....	113
Tableau 22 : CLASSIFICATION UICC 2017 du cancer du colon	123
Tableau 23 : Regroupement des Cancers du côlon en stades pronostiques	124
Tableau 24 : Classification UICC 2017 du cancer du rectum	125
Tableau 25 : Regroupement des Cancers du rectum en stades pronostiques.....	127

Tableau 26 : Stratégies thérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer du côlon ou du tiers supérieur(intrapéritonéal) du rectum	129
Tableau 27 : Stratégies thérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer des 2/3 inférieurs (sous- péritonéaux) du rectum	129
Tableau 28 : Description de modalité thérapeutique : chirurgie	130
Tableau 29 : Programmedesuivi post- thérapeutiqueendehorsdespatientsàrisqueélevéoutrèsélevé.....	136
Tableau 30 : Populations à risque de cancer du canal anal	140
Tableau 31 : Classification UICC 2017 du cancer du canal anal	143
Tableau 32 : Résumé des modalités thérapeutique du cancer du canal anal	148
Tableau 33 : Programme de suivi post thérapeutique du cancer du canal anal	149
Tableau 34 : PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux	154



Abréviations

#

3C : Centres de coordination en cancérologie

5-FU : 5-fluouracile

5-HIAA : 5-Hydroxy Indol Acetic

α FP : Alpha fœto-protéine

A

ACE	: Antigène carcinoembryonnaire
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AJCC	: American joint committee on cancer

C

c-KIT	: Mast/stem cell growth factor receptor
CA19-9	: Antigène carbohydate 19-9
CA 125	: Antigène tumoral 125
CD	: Cluster de différenciation
CDH1	: Cadherine E
CHC	: Carcinome hé patocellulaire
CIAH	: Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique
CP-IRM magnétique	: cholangio-pancréatographie par imagerie par résonance
CT	: Chimiothérapie

D

dMMR	: Déficit du système Mismatch Repair
------	--------------------------------------

E

ECG	: Électrocardiogramme
-----	-----------------------

EES : écho-endoscopie endo-anale

EFR : Épreuve fonctionnelle respiratoire

EGFR : Epidermal growth factor receptor

ETP : Éducation thérapeutique

F

FDG : Fluorodéoxyglucose

FOLFOX : 5-fluouracile et oxaliplatine

G

GEMCIS : Gemcitabine et cisplatine

GEMOX : Gemcitabine et oxaliplatine

GIST : GastroIntestinal stromal tumor

Gy : Gray

H

HAD : Hospitalisation à domicile

HER-2 : Human epidermal growth factor receptor-2

HNPCC : Cancer colique non polyposique héréditaire

HP : Helicobacter pylori

HPV : Human papillomavirus virus

I

Ig : Immunoglobuline

IGRT	: Image guided radiation therapy
IMRT	: Intensity–modulated radiation therapy
INCa	: Institut national du cancer
InVS	: Institut de veille sanitaire
IPP	: Inhibiteurs de pompe a protons
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
IV	: Voie intraveineuse
K	
KIT	: Tyrosine kinase
KRAS	: V–Ki–ras2 Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog
L	
LV5FU2	: 5–fluouracile et leucovérine (acide folinique)
M	
MALT	: Mucosaassociatedlymphoidtissue
MHCCR	: Métastases hépatiques de cancer colorectal
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l’intestin
MMR	: Mismatch Repair
MSI	: Microsatellites
MST	: Maladies sexuellement transmissibles
mTOR	: Mammalian target of rapamycin

N

NADEGE	: Cohorte nationale d'adénocarcinome du grêle
NEM	: Néoplasies endocriniennes multiples
NFS	: Numération formule sanguine
NIV3	: Néoplasie intraépithéliale de la vulve de grade 3
NIVa3	: Néoplasie intraépithéliale vaginale de grade 3

O

OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Otorhinolaryngologie

P

PAF	: Polypose adénomateuse familiale
PDGF	: Platelet derived growth factor
PDGFR	: Platelet derived growth factor receptor
PDGFRA	: Platelet derived growth factor receptor alpha
PPS	: Programme personnalisé de soins
PTT	: Protocole thérapeutique temporaire

R

RCH	: Rectocolite hémorragique
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire

RECIST : Critères d'évaluation de la réponse tumorale sous immunothérapie

RENATEN : Réseau national de prise en charge des tumeurs

RT : Radiothérapie

RTM : Radiothérapie métabolique

S

SIDA : Syndrome immunodéficience acquise

SRS : Récepteurs de la somatostatine

SSR : Servicedesoins de suite et de réadaptation

T

TDM : Tomodensitométrie

TDM-TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TEP-DOTATOC : Tomodensitométrie par émission de positons au traceur ^{68}Ga

TEPDOPA : Tomodensitométrie par émission de positons au traceur dihydroxy-phenylalanine

TEP-TDM: Tomodensitométrie par émission de positons

TNE : Tumeurs neuroendocrines

TNM : Tumeur Node Métastase

TOGD : Transit oeso-gastro-duodéal

TSGI : Tumeurs stromales gastro-intestinales

U

UE : Union européenne

UFT : Tegafur et uracile

UICC : Union of international cancer control

V

VBP : Voie biliaire principale

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VEGFR : Vascular endothelial growth factor receptor

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus d'immunodéficience acquise



INTRODUCTION

MATÉRIEL ET MÉTHODES

- I. Matérieldetravail:
- II. Buts de l'étude :

Cancer de l'oeophage

- I. Introduction

II. Épidémiologie	
III. Facteurs de risques	
IV. Formes histologique.....	
V. Diagnostic et bilan initial.....	
1. Circonstances de découverte	10
2. Démarche diagnostique	11
3. Confirmation du diagnostic.....	11
4. Bilan d'extension.....	13
5. Bilan préthérapeutique.....	16
VI. Prise en charge thérapeutique	
1. Stratégies thérapeutiques	17
2. Description des modalités thérapeutiques	19
VII. Suivi.....	
VIII. Conclusion.....	

Cancer de l'estomac

I. Introduction	
II. Épidémiologie	
III. Facteurs de risques	
IV. Formes histologiques	
V. Diagnostic et bilan initial.....	
1. Circonstances de découverte	30
2. Démarche diagnostique	30
3. Confirmation du diagnostic.....	31
4. Biologie.....	32
5. Bilan d'extension.....	32
6. Bilan préthérapeutique.....	35
7. Oncogénétique.....	36
VI. Prise en charge thérapeutique	
1. Stratégies thérapeutiques	37
2. Description des modalités thérapeutiques	38
VII. Suivi.....	

VIII. FORMES PARTICULIÈRES.....	
---------------------------------	--

IX. Conclusion.....	
---------------------	--

Adénocarcinome de l'intestin grêle

I. Introduction	
-----------------------	--

II. Épidémiologie	
-------------------------	--

III. Pathologies prédisposantes.....	
--------------------------------------	--

IV. Diagnostic et bilan initial.....	
--------------------------------------	--

1. Circonstances de découverte	54
--------------------------------------	----

2. Démarche Diagnostique	54
--------------------------------	----

3. Classification et stadification.....	56
---	----

V. Prise en charge thérapeutique	
--	--

1. Stratégies thérapeutiques	58
------------------------------------	----

2. Description des modalités thérapeutiques	58
---	----

3. Le pronostic.....	60
----------------------	----

4. Le suivi	60
-------------------	----

VI. Conclusion.....	
---------------------	--

Cancer Primitif du foie

I. Introduction	
-----------------------	--

II. Épidémiologie	
-------------------------	--

III. Diagnostic et bilan initial.....	
---------------------------------------	--

1. Objectifs du bilan initial.....	62
------------------------------------	----

2. Professionnels impliqués.....	63
----------------------------------	----

3. Circonstances diagnostiques et examen clinique	63
---	----

4. Examens complémentaires	64
----------------------------------	----

5. Évaluation du foie non tumoral	66
---	----

6. Évaluation des comorbidités	66
--------------------------------------	----

IV. Prise en charge thérapeutique	
---	--

1. Objectifs.....	67
-------------------	----

2. Professionnels impliqués.....	68
----------------------------------	----

3. Éducation thérapeutique.....	68
---------------------------------	----

4. Traitement curatif.....	69
5. Autres traitements anti tumoraux.....	71
6. Traitements symptomatiques	72
V. Conclusion.....	

Les Métastases Hépatiques de Cancers Colorectaux

I. Généralités et épidémiologie :	
II. Surveillance du cancer colorectal et diagnostic de métastase hépatique	
III. Imagerie des métastases hépatiques de cancer colorectal	
IV. Prise en charge thérapeutique	
I. Généralités et épidémiologie	
II. Facteurs de risques	
III. Diagnostic et bilan initial.....	
1. Circonstances de découverte	82
2. Démarche Diagnostique	83
3. Confirmation diagnostique.....	84
4. Classification	84
IV. Prise en charge thérapeutique.....	

CANCERS DES VOIES BILIAIRES & DE LA VÉSICULE

I. Généralités.....	
II. Épidémiologie	
III. Facteurs de risques	
IV. Démarche diagnostique	
V. Classification	
VI. Prise en charge thérapeutique.....	
I. Généralités.....	
II. Épidémiologie	
III. Facteurs de risques	
IV. Démarche diagnostique	1
V. Classification	1
VI. Prise en charge thérapeutique.....	1

Cancer du pancréas

I. Introduction	1
II. Épidémiologie	1
III. Facteurs de risques	1
IV. Formes histologiques	1
a. Macroscopie :	106
b. Histologie :	107
V. Diagnostic et bilan initial.....	1
1. Objectifs du bilan initial.....	107
2. Professionnels impliqués.....	107
3. Circonstances diagnostiques et examen clinique	108
4. Examens complémentaires	108
VI. Prise en charge thérapeutique.....	1
1. Objectifs.....	111
2. Professionnels impliqués.....	111
3. Éducation thérapeutique.....	112
4. Indications.....	113
VII. Conclusion.....	1

Cancer Colorectal

I. Introduction	1
II. Épidémiologie	1
III. Facteurs de risques	1
IV. Formes histologiques	1
V. Diagnostic et bilan initial.....	1
1. Circonstances de découverte	119
2. Démarche Diagnostique	119
3. Confirmation Diagnostique.....	120
4. Bilan d'extension.....	121
5. Bilan préthérapeutique.....	127
VI. Prise en charge thérapeutique.....	1
1. Stratégies thérapeutiques	128
2. Description des modalités thérapeutiques	130

VII. Suivi.....	1
VIII. Conclusion.....	1
 Cancer du canal anal	
I. Généralités.....	1
II. Facteurs de risques	1
III. Diagnostic et bilan initial.....	1
1. Un peu d'anatomie	140
2. Circonstances de découverte	140
3. Bilan initial.....	141
4. Bilan d'extension.....	142
5. Bilan préthérapeutique.....	142
IV. Les formes de la maladie.....	1
V. Classification	1
VI. Prise en charge thérapeutique	1
6. Stratégies thérapeutiques	144
7. Description des modalités thérapeutiques	146
VII. Suivi.....	1
VIII. Conclusion.....	1
 Tumeurs stromales gastro-intestinales	
I. Généralités et épidémiologie	1
II. LE DIAGNOSTIC	1
III. Prise en charge thérapeutique	1
1. Stratégies thérapeutiques :.....	155
IV . Suivi.....	1
 Les tumeurs neuroendocrines	
I. Introduction :	1
II. Les différents types de tumeurs neuroendocrines.....	1
III. ORIGINE ET CAUSES DES TUMEURS NEUROENDOCRINES	1
IV. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE D'UNE TUMEUR NEUROENDOCRINE	1
1. Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral	162

2. Des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale tumorale responsable de la découverte dans moins de 20 % des cas.....	163
3. Une tumeur neuroendocrine peut également être découverte fortuitement.....	163
4. Le dépistage	163
V. Confirmation du diagnostic.....	1
VI. Bilans paracliniques	1
1. L'examen anatomopathologique de la tumeur	164
2. Les examens biologiques	165
3. Les examens d'imagerie.....	165
4. L'enquête familiale	169
VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES	1
1. L'attitude de surveillance sans traitement	169
2. La chirurgie	170
3. Le traitement médical	170
4. La chimiothérapie.....	171
5. La radiothérapie externe	171
6. La radiothérapie métabolique.....	172
7. Les traitements locaux guidés par l'image	172
8. Les thérapies ciblées.....	173
9. Les consultations de suivi	173

Réunion de concertation pluridisciplinaire

I. Définition :	1
II. Description :	1
III. Documentation :	1
1. Douleurs par excès de nociception.....	185
2. Douleurs neuropathiques	185

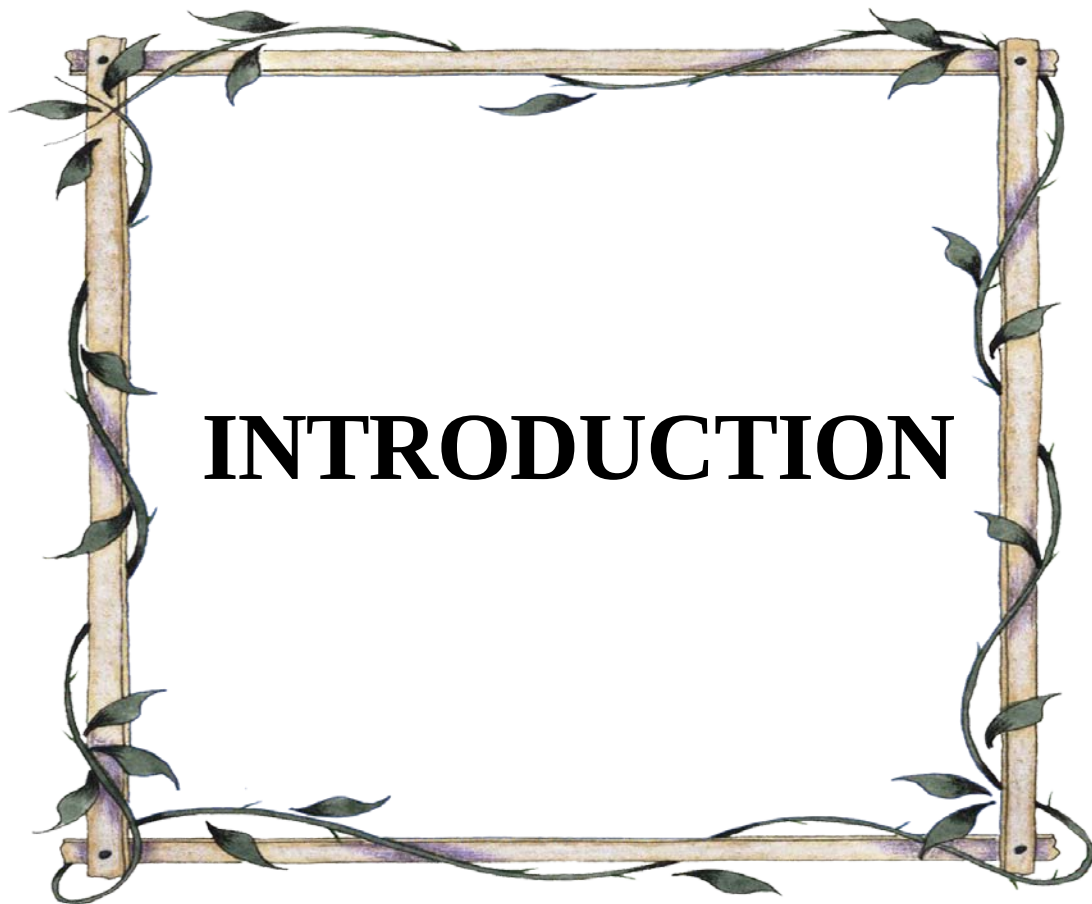
Bonnes pratiques communes à tous les cancers

Prise en charge de la douleur en cancérologie

Mesures transversales de qualité en cancérologie

Vaccination contre la covid-19 des patients atteints de cancers digestifs

CONCLUSION
RESUMES
BIBLIOGRAPHIE



L'oncologie, ou cancérologie digestive est une spécialité faisant référence à l'expertise de médecins compétents dans le diagnostic, le traitement et la gestion de l'ensemble des cancers de l'appareil digestif.

Le volume de ce manuscrit illustre le poids de la cancérologie digestive en termes de santé publique ; puisque les cancers digestifs représentent un quart des cas de cancer observés chaque année et près d'un tiers des décès. Leur traitement, basé au départ sur la seule ablation chirurgicale, est pluridisciplinaire depuis une trentaine d'années, avec l'apparition des chimiothérapies adjuvantes, périopératoire, des radio-chimiothérapies concomitantes ; des thérapies ciblées et plus récemment des inhibiteurs des checks points immunitaires.

La fréquence et la diversité des pathologies de cancérologie digestive et les difficultés qui les caractérisent tant sur le plan du diagnostic, que de la prise en charge, constituent un véritable défi pour les jeunes praticiens (étudiants, internes et résidents) face à des situations concrètes auxquelles ils sont très souvent confrontés.

De ce constat est née l'idée d'élaborer un manuel pour l'apprentissage de l'oncologie digestive, exigeant et pratique, utile et maniable sous forme d'application mobile ergonomique permettant aux jeunes praticiens que sont les externes, les internes et les résidents en chirurgie viscérale de s'imprégner d'une masse d'information, de croiser ces connaissances, et d'agir de façon méthodique et efficace en naviguant aisément sur l'application.

Nous espérons d'après ce travail :

- D'apporter une formation complémentaire en cancérologie digestive.
- De favoriser la prise en charge des personnes atteintes de cancers digestifs pour qu'elles soient traitées en bénéficiant au maximum des connaissances récentes.
- De favoriser la reconnaissance mutuelle de tous les spécialistes prenant en charge les personnes ayant des cancers digestifs et favoriser une prise en charge pluridisciplinaire.



I. Matériel de travail :

La documentation et l'iconographie utilisées dans ce travail proviennent essentiellement d'articles scientifiques récents (cités dans la bibliographie) et de cours.

La réalisation de l'application mobile a été exécutée par le biais de la plateforme Glide Apps.

II. Buts de l'étude :

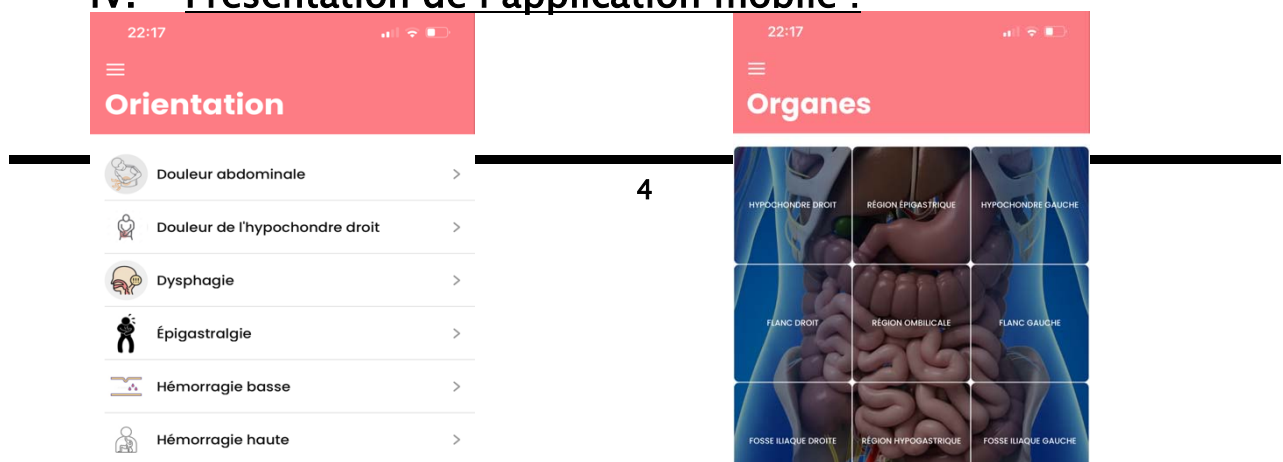
L'étudiant, l'interne ou le résident doit :

- Repérer avec rapidité les différents tableaux cliniques, signes d'appels, et urgences thérapeutiques.
- Être en mesure de demander les examens paracliniques adéquats ainsi que le bilan d'extension.
- Apprendre à participer aux discussions collégiales sur les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre.

III. Accessibilité de l'application mobile :

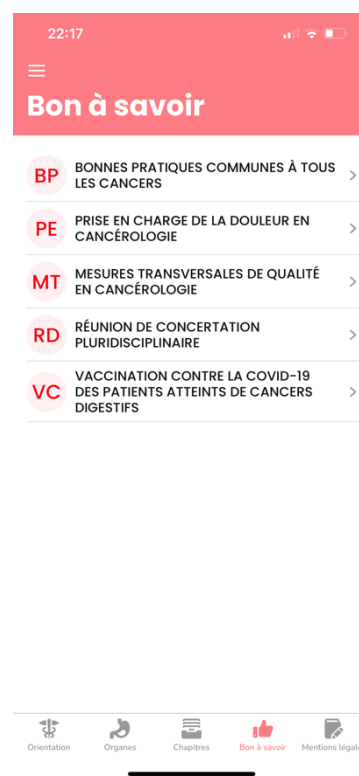
L'application mobile est téléchargeable par le lien : <https://oncologie-diges-7379.glideapp.io/>

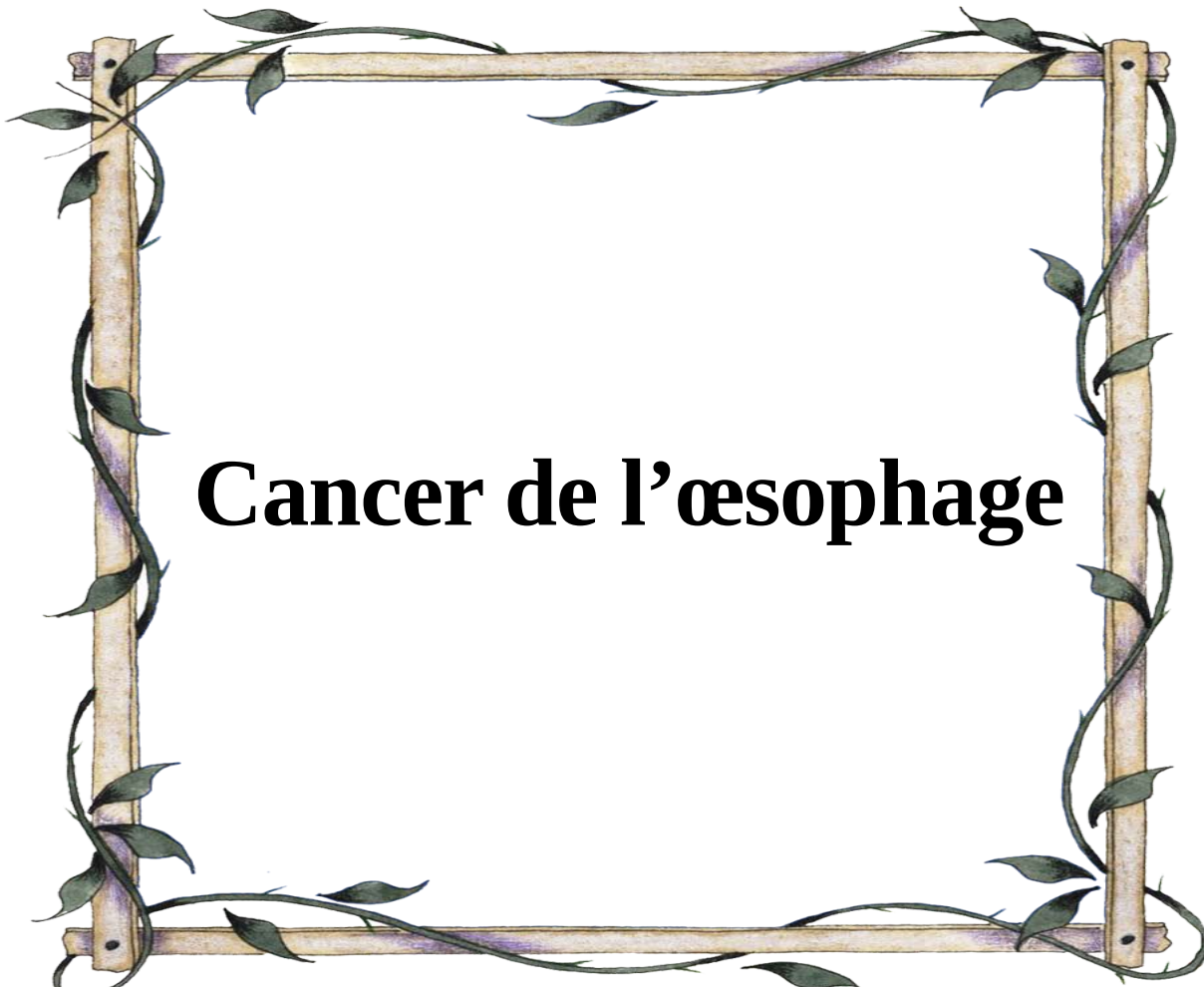
IV. Présentation de l'application mobile :



Le manuel d'apprentissage de l'oncologie digestive pour l'étudiant en médecine

- Élaboration d'une application mobile -





Cancer de l'œsophage

I. Introduction

- Processus tumoral malin développé aux dépens de différentes tuniques de la paroi de l'œsophage.
- Troisième cancer digestif après le cancer colorectal et gastrique
- Carcinome épidermoïde, lié à la consommation de l'alcool et du tabac
- Doit être évoqué devant toute dysphagie
- Pronostic grave, amélioré par le diagnostic précoce

II. Épidémiologie

Le cancer de l'œsophage est la 6e cause de mortalité par cancer dans le monde et au 8e rang de fréquence à l'échelle mondiale . La prédominance est masculine et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 65 ans. Il garde un pronostic sombre , la survie à 5 ans étant autour de 15 à 20% [1] [2]

III. Facteurs de risques

Les facteurs de risque varient en fonction du type histologique.

► Pour les cancers épidermoïdes :

- 🚩 Tabagisme ou alcoolisme, l'association des deux multipliant le risque de cancer [3] ;
- 🚩 Antécédents de cancer des voies aérodigestives supérieures ;
- 🚩 Antécédents de radiothérapie médiastinale [4].



Figure 1 : Cancer épidermoïde de l'œsophage[5]

► **Pour les adénocarcinomes:**

- Endobrachyœsophage [6] appelé aussi œsophage de Barrett. Ce dernier résulte d'une cicatrisation anormale des lésions d'œsophagite peptique secondaires à l'agression chronique de la muqueuse du bas de l'œsophage par un reflux gastro- œsophagien pathologique. En sa présence, le risque de cancer de l'œsophage est 30 à 125 fois supérieur à celui de la population générale [7] [8]; il est principalement associé à :
 - un reflux gastro-œsophagien ;
 - un indice de masse corporelle élevé ;
 - Tabagisme. [9]
 - Consommation de l'alcool [9]
 - Facteurs alimentaires : déficit en vitamine A et C [9]
 - Consommation de boissons chaudes [10]

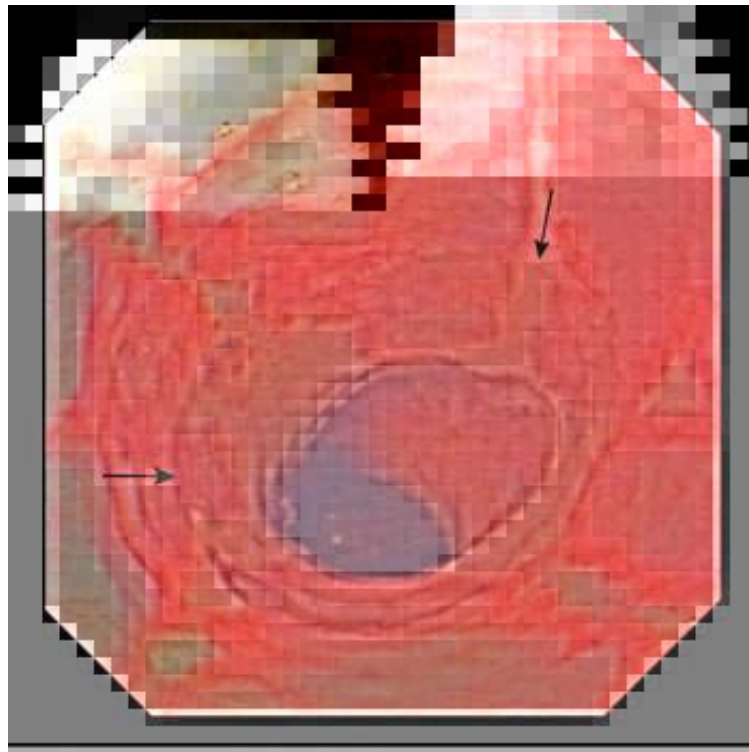


Figure 2 : Œsophage de Barrett[11]

IV. Formes histologique

Les deux formes histologiques principales sont:

- **Le carcinome épidermoïde**, forme la plus fréquente touchant plus de 65 % des patients [12], mais dont l'incidence tend à diminuer ;
- **L'adénocarcinome**, encore minoritaire (26 %), mais dont l'incidence tend à augmenter [13] [14].

V. Diagnostic et bilan initial

1. Circonstances de découverte

Le plus souvent et, en particulier dans les stades avancés, le cancer de l'œsophage est évoqué devant les signes physiques suivants [15] :

- Une **dysphagie**, progressive, persistante. Au début, il peut s'agir d'un simple accrochage intermittent à la déglutition des aliments solides ;
- Une altération de l'état général : anorexie, asthénie, amaigrissement ;
- Des régurgitations, hoquet, haleine fétide liée à la stase alimentaire.

Plus rarement devant :

- Des épigastralgies ou une odynophagie ;
- Une douleur rétro-sternale ou interscapulaire ;
- Des manifestations broncho-pulmonaires (toux lors de la déglutition, due à une fistule ou à des fausses routes) ;
- Une dysphonie suggérant une atteinte récurrentielle ;
- Une adénopathie sus-claviculaire ou cervicale ;
- Un épanchement pleural ou péricardique ;
- Une hémorragie digestive.

Il peut être également découvert en l'absence de tout symptôme spécifique, notamment dans le cadre d'un bilan initial ou du suivi à distance d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures ou du bilan d'une cirrhose alcoolique.

Toute suspicion diagnostique de cancer de l'œsophage justifie
une endoscopie œsogastrique avec biopsies.

2. Démarche diagnostique

a. Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque et les comorbidités [16].

b. Examen clinique

L'examen clinique repose notamment sur :

- La recherche d'adénopathies sus-claviculaires et/ou cervicales ;
- La recherche d'une hépatomégalie.

3. Confirmation du diagnostic

a. Endoscopie haute

L'endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples est nécessaire pour confirmer le diagnostic [17].

En cas d'incertitude ou de biopsies négatives avec persistance des troubles, les biopsies doivent être répétées.

Une coloration au lugol est recommandée lors de l'endoscopie digestive haute pour préciser l'étendue de la lésion et rechercher un cancer synchrone [18].

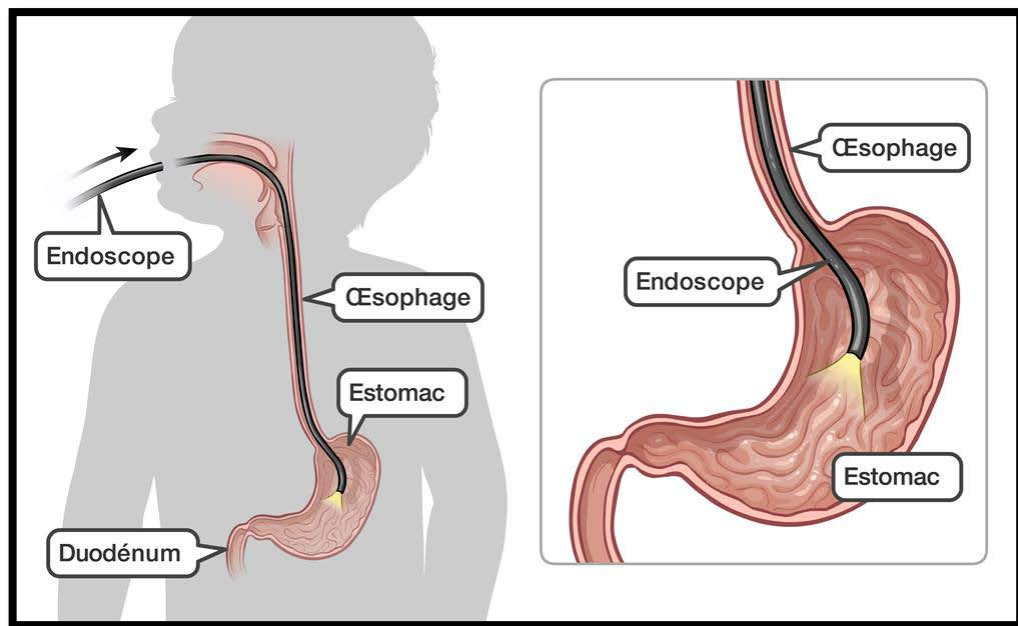


Figure 3 : Endoscopie digestive haute

b. Examen anatomopathologique

Le diagnostic est établi sur l'examen anatomopathologique des biopsies obtenues par voie endoscopique ou de la pièce chirurgicale. L'examen anatomopathologique précise le **type histologique** de la tumeur et le **grade** selon la classification OMS. Par ailleurs, sur les pièces opératoires, il précise les mensurations de la lésion, le nombre de foyers retrouvés, leur taille, leur localisation et la classification [19].

❖ **Macroscopie** : 3 formes

- Forme bourgeonnante
- Forme ulcérée
- Forme infiltrante.
- La forme habituelle est ulcérobourgeonnante

❖ **Histologie**:

- carcinome épidermoïde : 95%
- adénocarcinome : 5%

❖ Siège:

⇒ Carcinome épidermoïde:

- o 1/3 supérieur : 20%
- o 1/3 moyen : 45%
- o 1/3 inférieur : 35%
- o localisation multiple : 3%

⇒ Adénocarcinome:

- o Partie distale de l'œsophage (75 à 90%)

4. Bilan d'extension

a. Examen clinique

L'examen clinique inclut notamment la recherche d'adénopathies sus-claviculaires et/ou cervicales.

b. Imagerie

Devant un cancer de l'œsophage, le bilan d'extension comprend:

- Une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale à la recherche de métastases hépatiques et pulmonaires, d'adénopathies sus ou sous-diaphragmatiques, d'envahissement trachéo-bronchique, péricardique ou aortique.

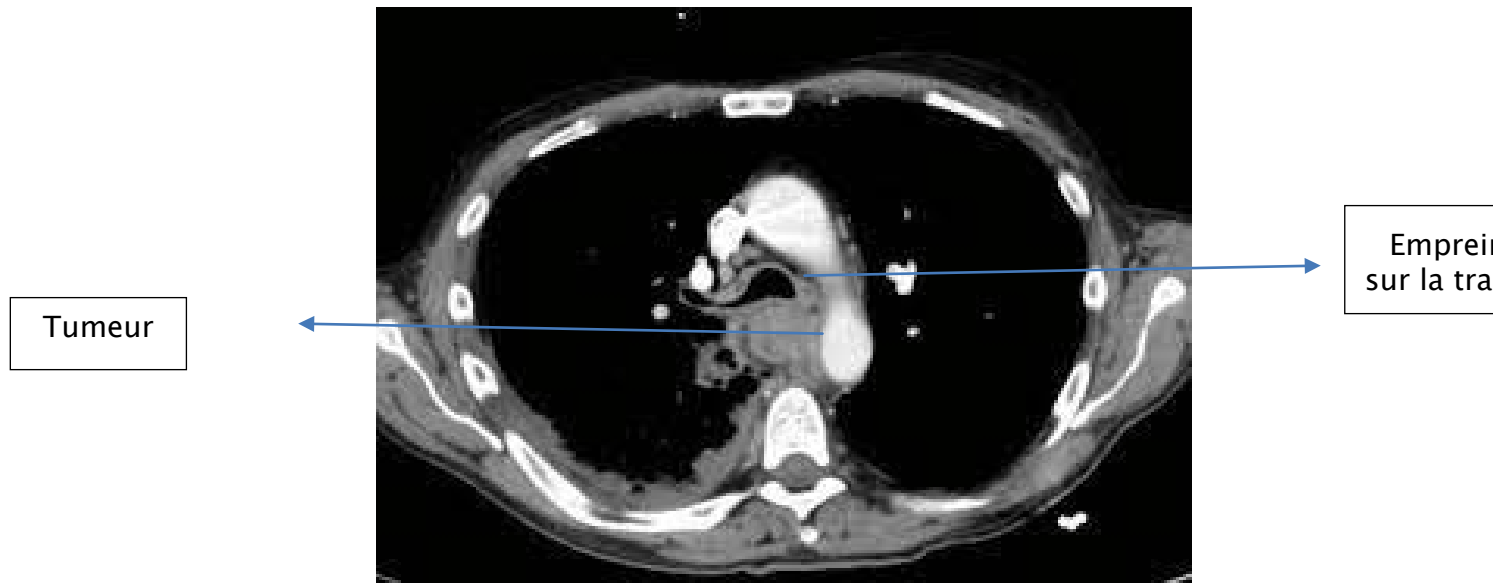


Figure 4 : TDM coupe axiale fenêtrage médiastinale

D'autres examens d'imagerie, non systématiques, peuvent être utiles en fonction du tableau clinique:

- Une écho-endoscopie œsophagienne pour l'évaluation de l'envahissement pariétal et ganglionnaire ;
- Une tep-tdm pour l'évaluation du statut ganglionnaire et métastatique ;
- Une échographie cervicale et sus-claviculaire, avec ou sans biopsie à l'aiguille fine des adénopathies ;
- Une scintigraphie osseuse et/ou au mieux une irm cérébrale en cas de signes cliniques [20] [21]

c. **Classification de la tumeur**

La classification TNM/AJCC est généralement utilisée pour caractériser l'extension de la maladie.

Tableau I : Classification pTNM du cancer de l'œsophage 7^e édition de la classification AJCC (2010)

:

pT – Tumeur primitive	pN – Adénopathies régionales	pM – Métastases à distance
- pTx : Tumeur non évaluable - pT0 : Pas de signe de tumeur primitive - pTis : Carcinome <i>in situ</i> • pT1 : Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse • pT1a : tumeur envahissant la muqueuse ou la musculaire muqueuse • pT1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse - pT2 : Tumeur envahissant la musculature - pT3 : Tumeur envahissant l'adventice - pT4 : Tumeur envahissant les structures adjacentes - o pT4a : Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme - o pT4b : Tumeur non résécable envahissant les autres structures de voisinage telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée...	- pNx : Ganglions non évalués - pN0 : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux - pN1 : 1 ou 2 adénopathies - pN2 : 3 à 6 adénopathies - pN3 : 7 adénopathies envahies ou plus Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris cœliaques sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.	- pM0 : Pas de métastase à distance - pM1 : Présence de métastase(s) à distance

Tableau II : Regroupement des tumeurs œsophagiennes en stades

Stade	Classification pTNM
Stade 0	pTis N0 M0
Stade I A	pT1 N0 M0
Stade I B	pT2 N0 M0
Stade II A	pT3 N0 M0
Stade II B	pT1–T2 N1 M0
Stade III A	pT4a N0 M0, pT3 N1 M0, pT1–2 N2 M0
Stade III B	pT3 N2 M0
Stade III C	pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3 M0
Stade IV	tout pT tout pN M1

5. Bilan préthérapeutique

a. Comorbidités

Les examens suivants sont à réaliser en fonction du traitement envisagé :

- une évaluation de l'état général (classification OMS) ;
- un **bilan nutritionnel** clinique et biologique (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie) ;
- une recherche de signes de cirrhose, notamment de signes d'hypertension portale à l'endoscopie ;
- une évaluation cardiologique ;
- une évaluation pulmonaire ;

- une consultation d'aide au sevrage tabagique et/ou alcoolique (si pertinente). Elle est utile pour améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements ;
- un bilan sanguin (hémogramme, tests de la fonction rénale et hépatique).

b. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques qui doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique pluridisciplinaire du cancer de l'œsophage sont :

- le stade tumoral TNM clinique qui est déterminé à partir du scanner et ou de l'écho-endoscopie ;
- l'âge physiologique, l'état général et nutritionnel ;
- les comorbidités.

c. Immunohistochimie

Le bilan comprend une détermination du statut du récepteur **HER-2** en cas d'un bilan d'extension évoquant une forme métastatique de la jonction gastro-œsophagienne. Cet examen se fait sur biopsie gastrique.

VI. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégies thérapeutiques

- ▶ Pour les formes précoces (dysplasie de haut grade et carcinome intramucosaux), le traitement de référence est un traitement endoscopique par **mucosectomie**.
- ▶ Pour les stades localisés:
 - La **chirurgie** seule est le traitement de référence;
 - La **chimiothérapie** suivie d'une **chirurgie** peut être discutée en cas de stade localisé avec suspicion d'envahissement ganglionnaire.

► Pour les stades localement avancés:

- L'utilité de la **radio-chimiothérapie préopératoire** est de plus en plus établie pour les adénocarcinomes;
- La **radio-chimiothérapie** suivie d'une **chirurgie** peut être discutée en cas de tumeur localement avancée de type épidermoïde, notamment en cas de persistance tumorale à l'issue de la radio-chimiothérapie;
- La **radio-chimiothérapie** seule est réalisable à visée curative en cas de cancer épidermoïde localement avancé, et quel que soit le type histologique en cas de contre-indication à la chirurgie;
- La **chimiothérapie** suivie d'une **chirurgie** peut être discutée en cas de lésion localement avancée d'adénocarcinome du tiers inférieur semblant résécable facilement ; des soins symptomatiques exclusifs (endoprothèse, etc.) peuvent également être proposés si le patient les souhaite.

► Pour les stades métastatiques, la **chimiothérapie palliative** est le plus souvent réalisée. Des soins symptomatiques exclusifs (endoprothèse, photo destruction au laser etc.) peuvent également être proposés.

Lors d'une découverte peropératoire de **métastases** abdominales, la stratégie thérapeutique peut comprendre une **chimiothérapie palliative** seule ou une **radiothérapie externe**.

Tableau III : Stratégie thérapeutique devant un adénocarcinome ou un cancer épidermoïde de l'œsophage.

	Superficiel T1a N0M0	T1–2N0M0	Autres cas M0	Métastatique
Mucosectomie	☐			
Chirurgie seule	☐	☐		
CT+ Chirurgie		☐	☐ (adénocarcinome)	
RT–CT+ chirurgie			☐ adénocarcinome ○ (épidermoïde)	
RT–CT seule			☐	
CT seule				☐
Soin symptomatique sexclusifs			☐	☐

☐ : modalité thérapeutique de référence (sauf si contre-indication) ; ☐ modalité thérapeutique pouvant être proposée ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie.

2. Description des modalités thérapeutiques

a. Mucosectomie

Les indications de la mucosectomie sont exceptionnelles dans le cancer de l'œsophage, car il est très rarement diagnostiqué à un stade superficiel. La mucosectomie impose une évaluation par écho-endoscopie, dont les résultats anatomopathologiques guideront la conduite à tenir.

b. Chirurgie

Avant toute chirurgie carcinologique du tube digestif, une prise en charge nutritionnelle est assurée chez tous les patients. En postopératoire, elle est recommandée uniquement chez les patients dénutris [22].

La chirurgie des cancers de l'œsophage doit être réalisée avec un objectif de résection R0 (marges saines). Après résection R0, la survie à 5 ans varie de 34 % à 50 %.

%. La radicalité de la résection dépend de la sélection des patients et de l'expertise de l'équipe [23] [24].

L'œsophagectomie Trans

thoracique est la technique de référence. D'autres techniques et voies d'abord sont employées en fonction du tumeur, de son extension et de l'expérience de l'équipe [25].

Après œsophagectomie, l'estomac est l'organe de remplacement le plus souvent utilisé

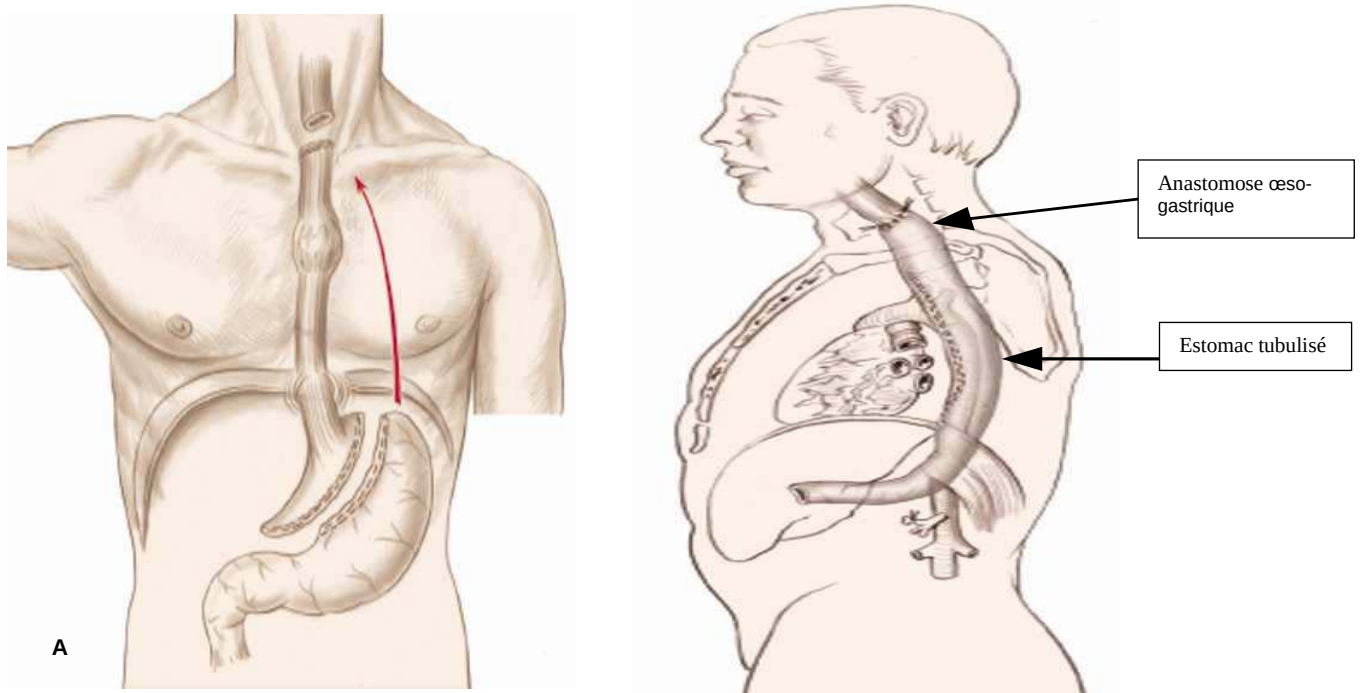


Figure 5 : Schéma d'une œso-gastrectomie épolaire supérieure (A) avec gastroplastie (B) [26].

c. Chimiothérapie

Les protocoles les plus utilisés dans le cancer de l'œsophage associent principalement :

- Le cisplatine, le 5-FU, l'épirubicine, dans le cadre de l'amm ;
- Le docétaxel actuellement dans le cadre d'un PTT. [27] [28] [29]

Au sein d'une même classe thérapeutique, le choix du traitement tient compte des principes du bon usage des molécules et de leur encadrement réglementaire. Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée, elle se fait pendant 2 à 3 mois avant la chirurgie.

La réalisation de la chimiothérapie peut justifier la pose d'une voie veineuse centrale (chambre à cathéter implantable). La chambre implantable ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures, et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes, hormis certains sports.

Avant chaque cure, le bilan standard comprend [30]:

- un examen clinique (température, poids, taille, surface corporelle, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle et examen cutané) et une évaluation de la tolérance aux cures précédentes ;
- une évaluation de l'état nutritionnel ;
- un hémogramme dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance ;
- un bilan biologique : évaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique, en particulier si éthyliste.

d. Radiothérapie

Une irradiation peut être réalisée principalement par radiothérapie externe. Elle s'effectue sur 5 jours par semaine durant 4 à 6 semaines. Au cours de la radiothérapie, les patients doivent être surveillés par le radiothérapeute au moins une fois par semaine pour leur état général, notamment pour la perte de poids ainsi que pour l'état cutané [31] [32].

e. Traitement symptomatique

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier le traitement symptomatique, en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service des soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation antidouleur, services et/ou unités mobiles et/ou réseaux de soins palliatifs, etc. Il peut être fait également appel aux prestataires de service pour le matériel médical utilisé pour les soins (nutrition, etc.) [33].

Le traitement symptomatique repose principalement sur la prise en charge de :

- La douleur ;
- La toxicité de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie ;
- L'altération de l'état psychologique ;
- La dysphagie et ses conséquences sur l'état nutritionnel ;

Si le patient est opérable ou traité à but curatif, les modalités de renutrition incluent :

- En 1^{re} intention, une complémentation orale ou une alimentation entérale par sonde,
- En 2^{de} intention, une jéjunostomie,
- En 3^e intention, une nutrition parentérale.

Un malade opérable ne doit pas avoir une pose de gastrostomie pour ne pas abîmer le greffon gastrique.

Si le patient n'est pas traité dans un but curatif, les modalités de désobstruction sont :

- La pose d'une prothèse,
- La curiethérapie à haut débit de dose,
- La radiothérapie externe avec fractionnement de dose adapté.

VII. Suivi

Le suivi comprend un temps d'échange avec le patient pour l'accompagner en fonction de ses besoins. Il inclut :

- un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans. Au-delà, tous les 6 mois durant 5 ans puis tous les ans ;
- une endoscopie haute (avec coloration au lugol en cas de cancer épidermoïde) ;
 - o elle est systématique après traitement endoscopique des formes superficielles, une endoscopie de contrôle est alors réalisée après 3 mois, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et ensuite chaque année,
 - o pour les autres situations cliniques, l'endoscopie est réalisée en fonction de la

symptomatologie et du traitement réalisé, elle est laissée à l'appréciation du spécialiste et de l'avis du patient;

- une TDM thoraco-abdominale:
 - o encas de RT-CT exclusive: à 3 mois, tous les 6 mois pendant 2 ans, puis en fonction des symptômes,
 - o encas de chirurgie (œsophage restant) : à 6 mois puis en fonction des symptômes;
- un examen ORL annuel à la recherche d'un second cancer ;
- une endoscopie bronchique, elle est non systématique, ne doit être proposée qu'en fonction de la symptomatologie présentée par le malade ;
- Le dosage des marqueurs ACE et CA19-9 n'a pas d'intérêt dans le suivi.

Tableau IV : Programmes de suivi à la recherche d'une récurrence

	1 ^{re} année	2 ^e année	3 ^e – 7 ^e année	7 ^e – 10 ^e année
Examen clinique	Tous les 3mois	Tous les3mois	Tous les3mois	Tous les 6mois
Endoscopiehaute	À3mois, tous les 6mois	Tous les6mois	Tous lesans	Tous les ans
TDMthoraco–abdominale	À3moispuis tous les6 mois	À3moispuis tous les6 mois	En fonctiondessymptômes	
ExamenORL	Touslesans			
Endoscopie bronchique	Nonsystématique			

► **Signes évocateurs de récurrence**

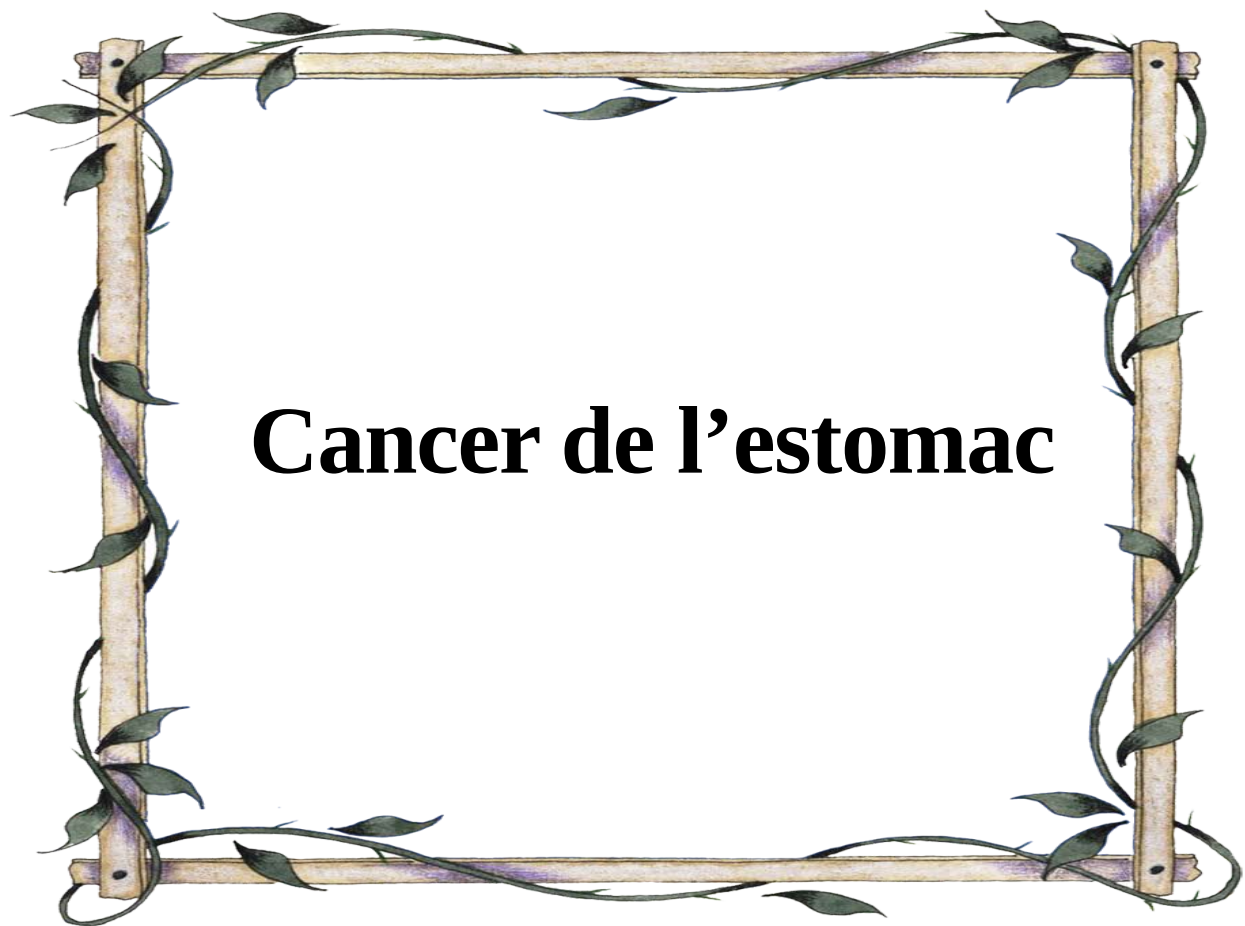
Le patient doit être informé sur la nécessité (outre le suivi systématique) de consulter en cas d'apparition des signes les plus fréquents de récurrence :

- Reprise de l'amaigrissement ;
- Douleurs abdominales ;
- Dysphagie ;
- Douleurs osseuses ;
- Toux, dyspnée, modification de la voix.

En cas de suspicion de récurrence, le patient doit être réadressé à l'équipe référente du traitement ou à l'équipe spécialisée, la prise en charge des récurrences étant décidée en RCP.

VIII. Conclusion

- ❖ Pronostic du cancer de l'œsophage est mauvais
- ❖ Exérèse chirurgicale à prétention curative n'est possible que chez 10% des patients ;
- ❖ Rôle de la prévention : consommation alcool-tabagique.



I. Introduction

- ❖ C'est une prolifération tumorale maligne au niveau de la paroi gastrique
- ❖ Représenté essentiellement par l'adénocarcinome
- ❖ Sa symptomatologie est variable
- ❖ L'endoscopie gastrique est capitale pour le diagnostic
- ❖ Le traitement repose sur la chirurgie
- ❖ Le pronostic est mauvais, la survie à 5 ans ne dépasse pas 15%
- ❖ D'où l'intérêt de la découverte du cancer à son stade superficiel

II. Épidémiologie

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 4^e cancer le plus fréquent chez l'homme, le 5^e chez la femme, et la 3^e cause de mortalité par cancer chez l'homme, la 5^e chez la femme [34].

L'incidence du cancer de l'estomac est en diminution depuis 50 ans dans les pays occidentaux, mais ce cancer reste fréquent et grave . C'est la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. Il existe de grandes variations géographiques [35] :

- Zones à haut risque: Asie, Amérique du Sud et Amérique Centrale ;
- Zones à bas risque: Europe de l'Ouest et Amérique du Nord.

Le cancer de l'estomac touche plus souvent les personnes âgées de plus de 65 ans (61 % des cas diagnostiqués) et plus souvent les hommes (65 % des cas) [36].

C'est un cancer de pronostic intermédiaire. La survie relative à 5 ans est de 59 % pour les formes localisées, de 21 % pour les formes locorégionales et 2 % pour les formes métastatiques. Le cancer proximal a un pronostic moins bon que le cancer distal.

III. Facteurs de risques

Les principaux facteurs de risque reconnus sont les suivants :

- Gastrite chronique principalement secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori* [37][38];
- Facteurs exogènes :
 - o Tabagisme [39],
 - o Alimentation salée et fumée (riche en nitrates) et pauvre en légumes et fruits frais [40];
- Histoire familiale de cancer gastrique (prédisposition familiale évoquée dans 10 – 30 % des cas),
- Facteurs héréditaires (1 – 3 % des cancers gastriques sont héréditaires et touchent le plus souvent le sujet jeune) :
 - o Cancer colorectal héréditaire non polyposique ou syndrome de Lynch,
 - o Cancer gastrique diffus héréditaire (mutation du gène codant pour la protéine E-cadhérine [41]).

Sont plus rarement retrouvés les facteurs suivants :

- Antécédent de gastrectomie partielle (par le biais du reflux biliaire : ce risque augmente à partir de 10 – 15 ans après l'intervention) ;
- Gastrite bismérienne [42]

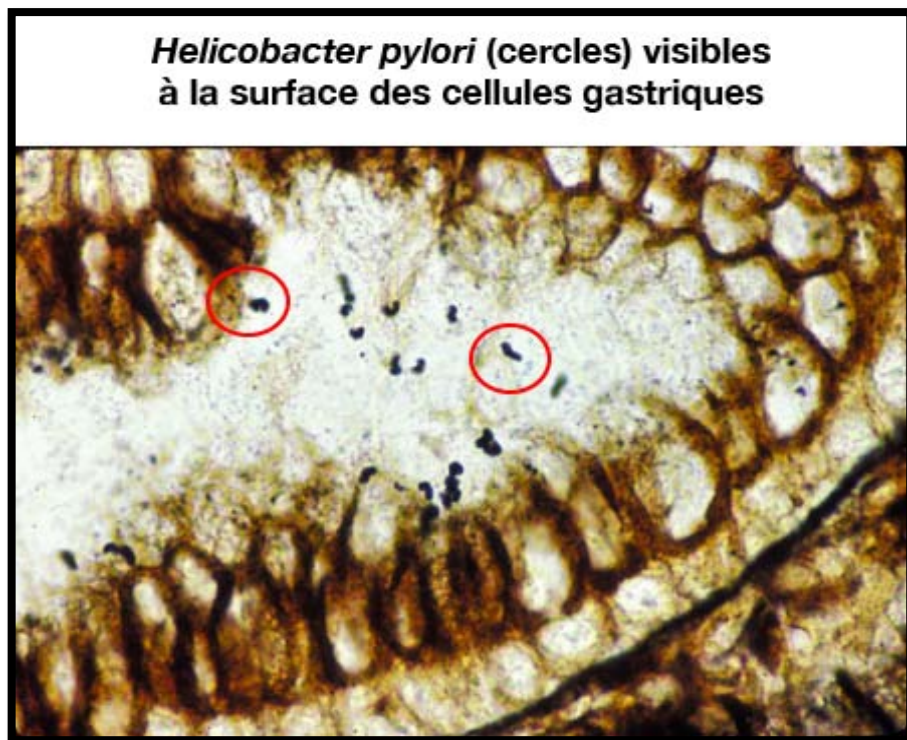


Figure 6 : *Helicobacter pylori* (cercles) visibles à la surface des cellules gastriques. [43]

IV. Formes histologiques

La classification histologique la plus utilisée est celle de Lauren qui distingue 2 types d'adénocarcinome :

- Type intestinal glandulaire (prédomine chez les sujets âgés) ;
- Type diffus à prédominance de cellules indépendantes mucosécrétantes (dites « en bague à chaton ») incluant les linites.

L'épidémiologie du cancer gastrique évolue différemment en fonction de la localisation et du type histologique :

- Augmentation de l'incidence des formes proximales (cancer du cardia) et des formes diffuses (linite) ;
- Diminution de l'incidence des formes distales et de l'adénocarcinome de type intestinal, en rapport avec :
 - o la diminution de la prévalence de l'infection à **H. pylori**,
 - o la meilleure conservation des aliments,
 - o la réduction de la consommation de sel,
 - o l'augmentation de la consommation de fruits et légumes.

V. Diagnostic et bilan initial

1. Circonstances de découverte

Le plus souvent, le cancer de l'estomac est évoqué devant les signes cliniques suivants :

- épigastralgies ;
- nausées et vomissements répétés ;
- altération de l'état général (anorexie, asthénie, amaigrissement) ;
- hémorragie gastro-intestinale et/ou anémie chronique ;
- dysphagie, généralement semi-récente, chronique et progressive [44].

Plus rarement :

- lors de la surveillance d'une gastrite biennée ;
- devant une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire (dans le cas d'un syndrome paranéoplasique) ;
- lors d'un examen d'imagerie.

**Toute suspicion diagnostique de cancer de l'estomac justifie
une endoscopie œsogastrique avec biopsies.**

2. Démarche diagnostique

a. Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents, personnels et familiaux, les facteurs de risque et les comorbidités.

b. Examen clinique

L'examen clinique repose notamment sur la recherche :

- d'une ascite ;
- de pâleur et d'asthénie ;
- d'une masse abdominale (hépatomégalie) ;
- d'adénopathies sus-claviculaires ;

- d'une carcinose péritonéale (toucher rectal).

3. Confirmation du diagnostic

a. Endoscopie haute

L'endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples s'impose pour le diagnostic. En cas d'incertitude après un 1^{er} examen ou de persistance de troubles, les biopsies doivent être répétées.

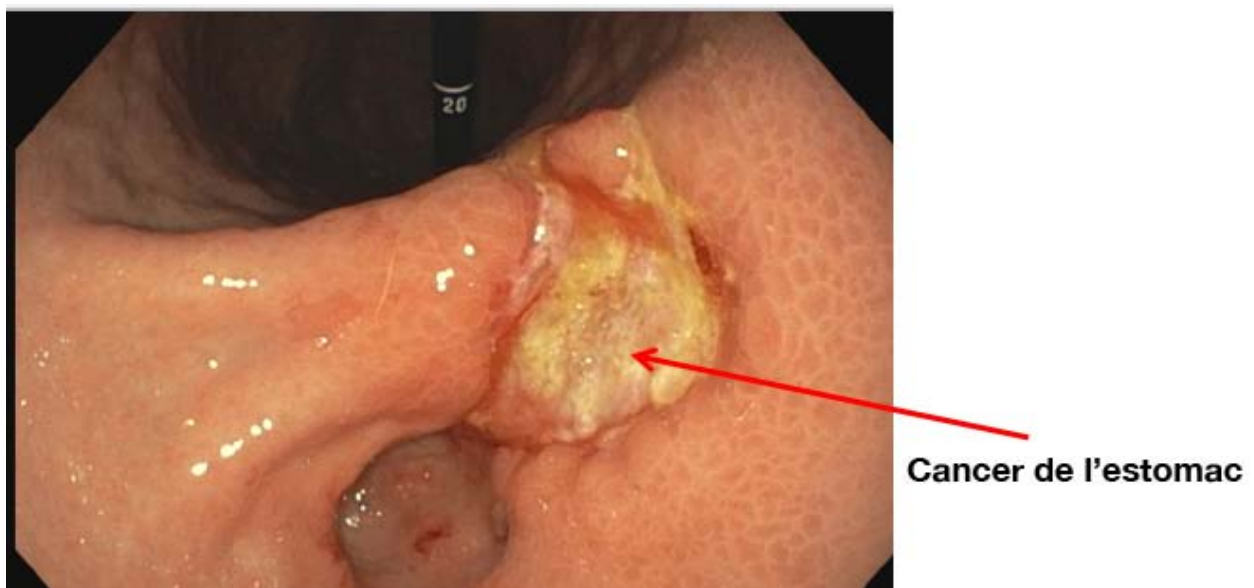


Figure 7 : Cancer gastrique vu par endoscopie [45]

b. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique précise le type histologique de la tumeur et le grade selon la classification OMS. Par ailleurs, sur les pièces opératoires, il précise les mensurations de la lésion, le nombre de foyers retrouvés, leur taille, leur localisation et la classification pTNM.

L'examen anatomopathologique permet également d'apprécier des éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements dans le cancer gastrique [46].

4. Biologie

Les marqueurs tumoraux Antigène carcino-embryonnaire (ACE) et Cancer antigen 19-9 (CA19-9) ne sont pas utiles pour le diagnostic initial.

5. Bilan d'extension

a. Examen clinique

L'examen clinique repose notamment sur la recherche:

- d'une ascite ;
- de symptômes évoquant une anémie ;
- de masse abdominale ;
- d'adénopathies sus-claviculaires ;
- d'un nodule de carcinose dans le cul de sac de Douglas (toucher rectal).

b. Imagerie

Le bilan d'extension comprend une TDM thoraco-abdomino-pelvienne à la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires ou ovariennes, des adénopathies sus et sous-diaphragmatiques, d'une carcinose péritonéale ou d'un envahissement des organes de voisinage.

D'autres examens d'imagerie non systématiques peuvent être utiles:

- une TEP-TDM : discutée au cas par cas, notamment en cas de résultat de TDM équivoque ;
- une écho-endoscopie haute pour l'évaluation de l'envahissement pariétal et ganglionnaire ;
 - o Une scintigraphie osseuse et/ou au mieux une IRM cérébrale en cas de signes d'appel clinique.

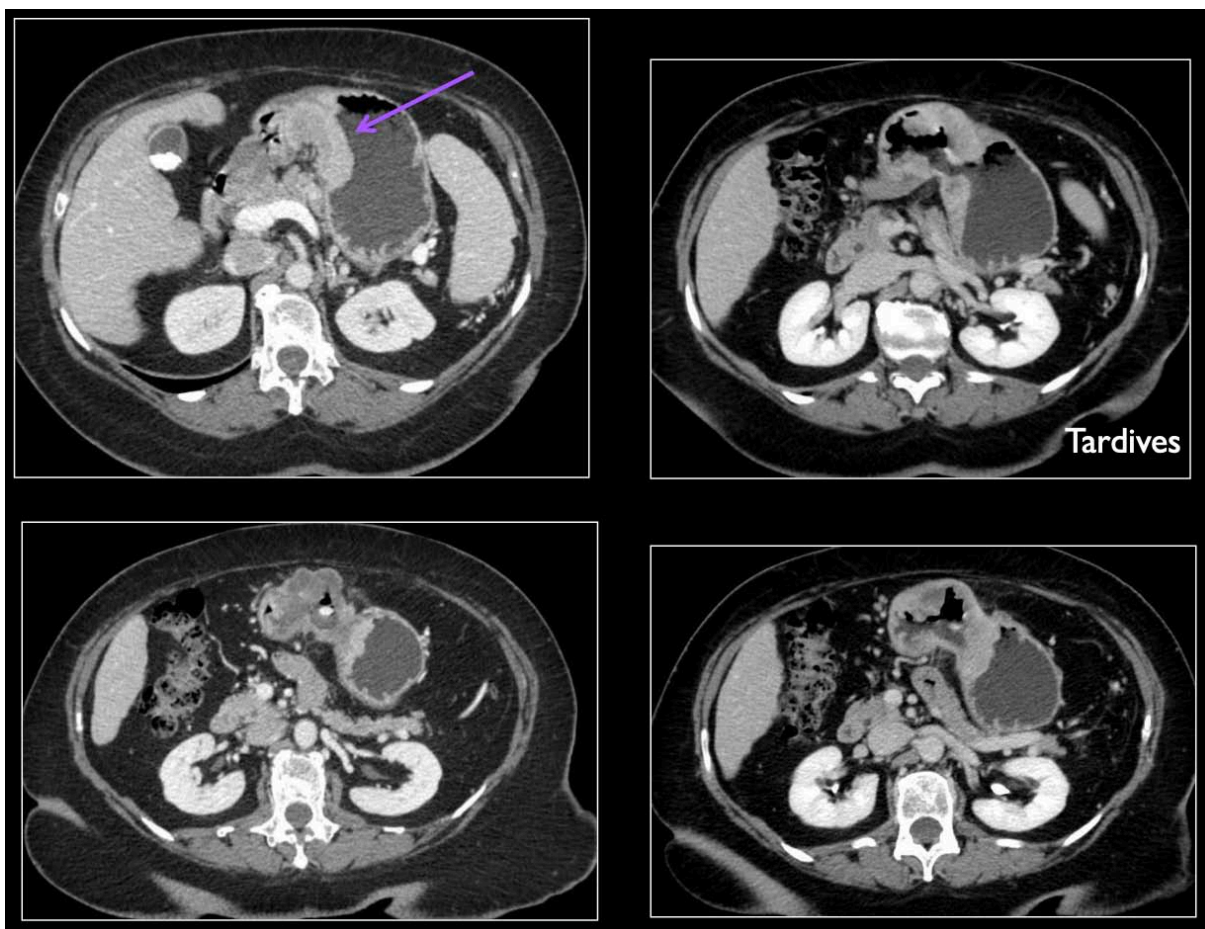


Figure 8 : Adé nocarcinome ulcéro-bourgeonnant « en lobe d'oreille » antral

c. Autres examens

D'autresexamenspeuventêtreindiqués,notammentunelaparoscopie exploratrice pour les adénocarcinomes potentiellementrésécables.

d. Classification de la tumeur

LaclassificationTNM/AJCCestgénéralementutiliséepourcaractériserl'extensiondelamaladie

Tableau V : Classification UICC 2016 du cancer de l'estomac

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases
- Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade - T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel) T1a : Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse - T2 : Tumeur étendue à la musculuse - T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon) - T4 : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral) T4b : Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine) L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum, n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.	- Nx : ganglions non évaluables - N0 : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés) - N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques - N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques - N3 : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques N3a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques N3b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques	- M0 : pas de métastase - M1 : métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

Tableau VI : Regroupement des tumeurs gastriques en stades

Stade	Classification pTNM
Stade 0	pTis N0 M0
Stade I A	pT1 N0 M0
Stade I B	pT1 N1 M0, pT2 N0 M0
Stade II A	pT1 N2 M0, pT2 N1 M0, pT3 N0 M0
Stade II B	pT1 N3a M0, pT2 N2 M0, pT3 N1 M0, pT4a N0 M0
Stade III A	pT2 N3a M0, pT3 N2 M0, pT4a N1–N2 M0, pT4b N0 M0
Stade III B	pT1 N3b M0, pT2 N3b M0, pT3 N3a M0, pT4a N3a M0, pT4b N1–N2 M0
Stade III C	pT3 N3b M0, pT4a N3b M0, pT4b N3a–N3b M0
Stade IV	tout pT tout pN M1

6. Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques. Ces éléments guident la décision thérapeutique.

a. Comorbidités

Les examens suivants sont réalisés en fonction du traitement envisagé :

- une évaluation de l'état général (classification OMS) ;
- un **bilan nutritionnel** clinique et biologique (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie) ;
- une recherche de signes de cirrhose ;

- une évaluation cardiologique ;
- Une évaluation pulmonaire ;
- Une consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique, (si pertinente), pour améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements ;
- Un bilan sanguin (hémogramme, fonctions rénale et hépatique).

b. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques qui sont pris en compte dans la décision thérapeutique du cancer de l'estomac sont :

- Le stade tumoral TNM clinique qui est déterminé à partir du scanner et ou de l'écho-endoscopie ;
- L'âge physiologique, l'état général et nutritionnel ;
- Les comorbidités.

c. Immunohistochimie

Le bilan comprend une détermination du statut du récepteur **HER-2** en cas d'un bilan d'extension évoquant une forme métastatique du cancer de l'estomac. Cet examen se fait sur biopsie gastrique [47].

7. Oncogénétique

Une consultation d'oncogénétique, à la recherche d'une **mutation dugène de la Cadherine E (CDH1)** ou du **syndrome de Lynch** [48], doit être proposée, en cas d'antécédents familiaux de cancers digestifs ou gynécologiques ou d'apparition d'un adénocarcinome gastrique avant 40 ans [49].

VI. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques sont définies en fonction du stade de latumeur.

- ▶ **Pour les formes précoces**, le traitement endoscopique (mucosectomie) ou la chirurgie seule peuvent être proposés.
- ▶ **Pour les stades localisés :**
 - La chirurgie seule est le traitement de référence ;
 - La chimiothérapie encadrant la chirurgie peut être proposée.
- ▶ **Pour les stades localement avancés :**
 - La chimiothérapie encadrant la chirurgie est le traitement de référence [50] ;
 - La radio-chimiothérapie postopératoire ou les soins symptomatiques exclusifs peuvent être discutés.
- ▶ **Pour les stades métastatiques :**
 - La chimiothérapie palliative est le traitement le plus souvent proposé ;
 - La chimiothérapie postopératoire ou les soins symptomatiques exclusifs peuvent être discutés.

Lors d'une découverte peropératoire de métastases abdominales résécables ou d'une métastase isolée de petite taille hépatique, ovarienne ou péritonéale (ou équivalent épiploïque), la résection de la tumeur primitive et des métastases doit être discutée au cas par cas, en fonction de l'état général du patient et des données du scanner thoraco-abdominal.

La stratégie thérapeutique peut aussi comprendre :

- Une résection palliative suivie d'une chimiothérapie ou ;
- Une chimiothérapie palliative seule ou ;
- Une radiothérapie externe palliative ou ;
- Soins palliatifs exclusifs.

Pour les adénocarcinomes de l'estomac exprimant le récepteur her 2, une chimiothérapie palliative à base de trastuzumab peut être indiquée.

Tableau VII : stratégie thérapeutique de l'adénocarcinome de l'estomac.

	T1a n0m0	T1- 2n0m0	Autres cas m0	Métastatique
Mucosectomie	☐			
Chirurgie seule	☐	☐		
Ct périopératoire + chirurgie		☐	☐	
Rt-ct postopératoire			☐	
Ct postopératoire				☐
Ct seule				☐
Soins symptomatiques exclusifs			☐	☐

☐ modalité thérapeutique de référence (sauf si contre-indication); ☐☐ modalité thérapeutique pouvant être proposée; ct: chimiothérapie; rt: radiothérapie.

2. Description des modalités thérapeutiques

o Mucosectomie

Les indications de la mucosectomie sont exceptionnelles dans le cancer de l'estomac. La mucosectomie impose une évaluation par écho-endoscopie, dont les résultats anatomopathologiques guideront la conduite à tenir.

o Chirurgie

Avant toute chirurgie carcinologique du tube digestif, une prise en charge nutritionnelle est assurée chez tous les patients. En postopératoire, elle est recommandée uniquement chez les

patients dénutris.

La chirurgie du cancer de l'estomac doit être réalisée avec un objectif de résection r0 (marges saines). Elle est fonction du stade et de la radicalité de la résection : celle-ci dépend de la sélection des patients et de l'expertise de l'équipe [51] [52].

Les modalités suivantes sont possibles :

- Tumeurs proximales (2/3 supérieurs) : gastrectomie totale ;
- Tumeurs distales (1/3 inférieur et antre) : gastrectomie des 4/5.

Après gastrectomie, le rétablissement de la continuité est assuré par l'intestin grêle

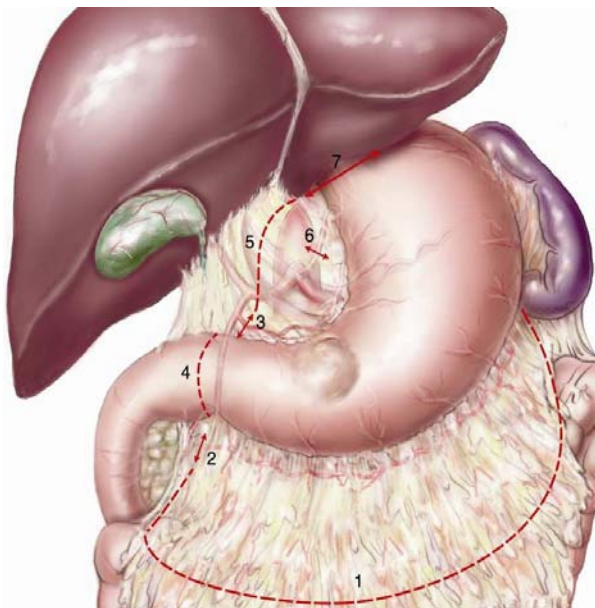


Schéma d'une gastrectomie avec curage pour cancer.

L'intervention comporte l'exérèse du grand et du petit omentum (1 et 5), la ligature des pédicules sous-épispléniques (2 et 3) et gastrique gauche (6) et la section du premier duodénum (4).

En fonction de la localisation de la tumeur, la zone de section supérieure peut être située à un niveau de l'œsophage abdominal, réalisant une gastrectomie totale (7) ou au niveau du pôle supérieur de l'estomac réalisant une gastrectomie distale (8).

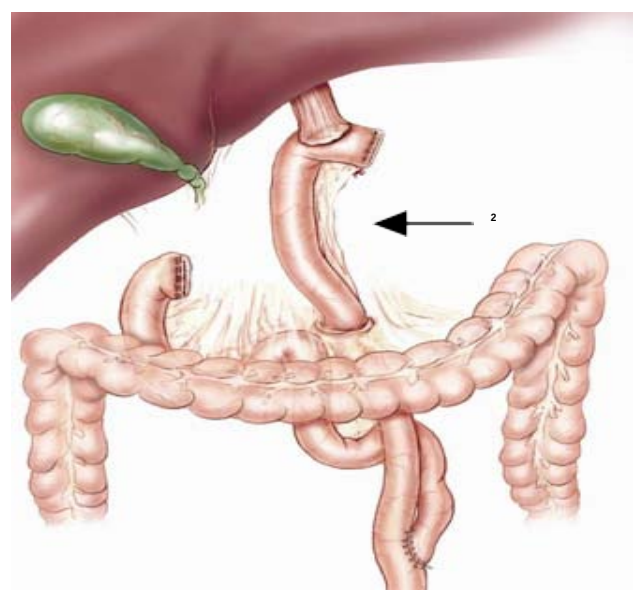
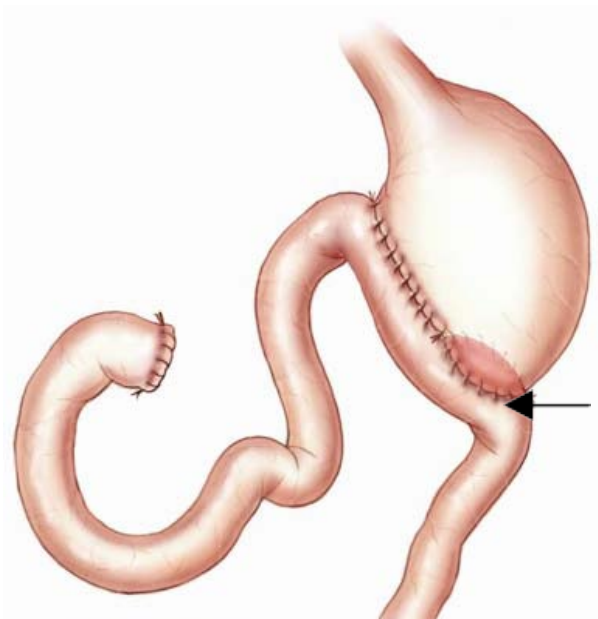


Figure 9 schéma du rétablissement de continuité après gastrectomie distale (a) ou totale (b).

A : anastomose gastro-jéjunale (1) sur anse en oméga (finsterer). Ce montage favorise le reflux biliaire à un niveau du moignon gastrique. La réalisation d'une anastomose gastro-jéjunale sur anse en Y permet de pallier cet inconvénient.

B : anastomose œso-jéjunale (2) sur anse en Y.

o **Chimiothérapie**

Les protocoles les plus utilisés dans le cancer de l'estomac dans le cadre de l'amm associent principalement le cisplatine, le 5-fu, la capecitabine, le docetaxel, l'épirubicine et le trastuzumab.

[53]

Au sein d'une même classe thérapeutique, le choix du traitement tient compte des principes du bon usage des molécules et de leur encadrement réglementaire.

Dans les formes opérables, la chimiothérapie préopératoire se fait pendant 2 à 3 mois avant la chirurgie. La chimiothérapie postopératoire se fait pendant 2 à 4 mois après la chirurgie, elle est débutée dans les 6 à 8 semaines qui suivent la chirurgie.

La réalisation de la chimiothérapie peut justifier la pose d'une voie veineuse centrale (chambre à cathéter implantable). La chambre implantable ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures, et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.

Avant chaque cure, le bilan standard comprend :

- Un examen clinique (température, poids, état général, examen de l'abdomen, examen des veines, mesure de la pression artérielle et examen cutané) et une évaluation de la tolérance aux cures précédentes ;
- Un hémogramme, dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance ;
- Un bilan biologique : évaluation de la fonction rénale.

o **Radiothérapie**

Une irradiation peut être réalisée principalement par radiothérapie externe. Elle s'effectue sur 5 jours par semaine durant 5 semaines. Au cours de la radiothérapie, les patients doivent être surveillés, par le radiothérapeute au moins une fois/semaine pour leur état général, notamment pour la perte de poids ainsi que pour l'état cutané.

o Traitementsymptomatique

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier le traitement symptomatique, en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation antidouleur, services et/ou unités mobiles et/ou réseaux de soins palliatifs, etc. Il peut être fait également appel aux prestataires de service pour le matériel médical utilisé pour les soins (nutrition, etc.).

Le traitement symptomatique repose principalement sur la prise en charge de :

- o la douleur ;
- o la toxicité de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie ;

l'altération de l'état psychologique

- o l'état nutritionnel. En cas d'obstruction tumorale, la mise en place d'une prothèse par voie endoscopique peut s'avérer nécessaire.

VII. Suivi

Le suivi comprend un temps d'échange avec le patient pour l'accompagner en fonction de ses besoins. Il inclut :

- un examen clinique tous les 3-6 mois pendant 1-3 ans puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de la 5^e année, puis une fois par an, comportant notamment une évaluation nutritionnelle ;
- une échographie abdominale ou une TDM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans pendant 2 ans ;
- une endoscopie s'il persiste un moignon gastrique et des lésions pré néoplasiques associées ou la présence d'*Helicobacter pylori* sur les biopsies initiales. Néanmoins, aucun rythme spécifique n'est recommandé.

Le dosage des marqueurs ACE et CA 19-9 n'a pas d'intérêt dans le suivi.

Tableau VIII :Programmedesuiviàlarecherched'unerécidive

Années	1 ^{re} -3 ^e	4 ^e -5 ^e
Examenclinique	Tous les 3 -6mois	Tous les 6mois
ÉchographieabdominaleOU TDMthoraco–abdomino–pelvienne	Tous les 6mois	Touslesans

► **Signesévocateursderécidive**

Le patient doit être informé sur la nécessité (outre le suivi systématique) de consulter en cas d'apparition des signes les plus fréquents derécidive:

- Reprise de l'amaigrissement ;
- Douleurs abdominales ;
- Dysphagie ;
- Douleurs osseuses ;
- Augmentation du volume de l'abdomen ;
- Fièvre prolongée, douleur des mollets.

En cas de suspicion derécidive, le patient doit être réadressé à l'équipe référente du traitement ou à l'équipe spécialisée, la prise en charge des récidives étant décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire [54].

VIII. FORMES PARTICULIÈRES

A. Adé nocardinome du cardia

C'est un cancer de la jonction œso-gastrique (centre à moins de 2 cm de la jonction). Son incidence est stable ou en légère augmentation. Il est souvent révélé par une dysphagie.

B. Adé nocardinome superficiel

L'adé nocardinome superficiel de l'estomac se définit comme un cancer ne dépassant pas la sous-muqueuse.

Il se manifeste souvent sous une forme pseudo-ulcéreuse avec, en endoscopie, l'aspect d'ulcères superficiels plus ou moins étendus. Il peut être aussi polypoïde, surélevé plan ou déprimé.

Le pronostic après le traitement chirurgical des formes superficielles est bon avec une survie à 5 ans supérieure à 90 %.

C. Linite gastrique

Il s'agit d'un adé nocardinome peu différencié, constitué le plus souvent de cellules indépendantes (dites « en bague à chaton ») envahissant les différentes couches de la paroi sans les détruire, associées à un stroma fibreux. Elle représente 10 % des cancers gastriques et survient chez des sujets plus jeunes avec une prédominance féminine [55].

Cliniquement, la linite se révèle souvent par une altération importante de l'état général avec amaigrissement, parfois des signes d'occlusion haute. À l'endoscopie il existe des gros plis rigides sans aspect tumoral (**fig. 7**). L'insufflation complète de l'estomac n'est pas obtenue. Les biopsies sont souvent négatives compte tenu du respect fréquent de la muqueuse. Le diagnostic peut être facilité par :

- Le TOGD : aspect figé et rétréci de l'estomac ;
- L'écho-endoscopie : épaissement de la paroi gastrique pré dominante au niveau de la sous-muqueuse (**fig. 8**).

L'extension tumorale est essentiellement lymphatique et péritonéale.

L'exérèse chirurgicale est rarement curative et ce type de cancer est très peu chimio sensible. Le pronostic est généralement mauvais[56].



Figure 10 : Aspect endoscopique d'une linite. Muqueuse sensiblement normale mais la cavité gastrique ne prend pas correctement l'insufflation.

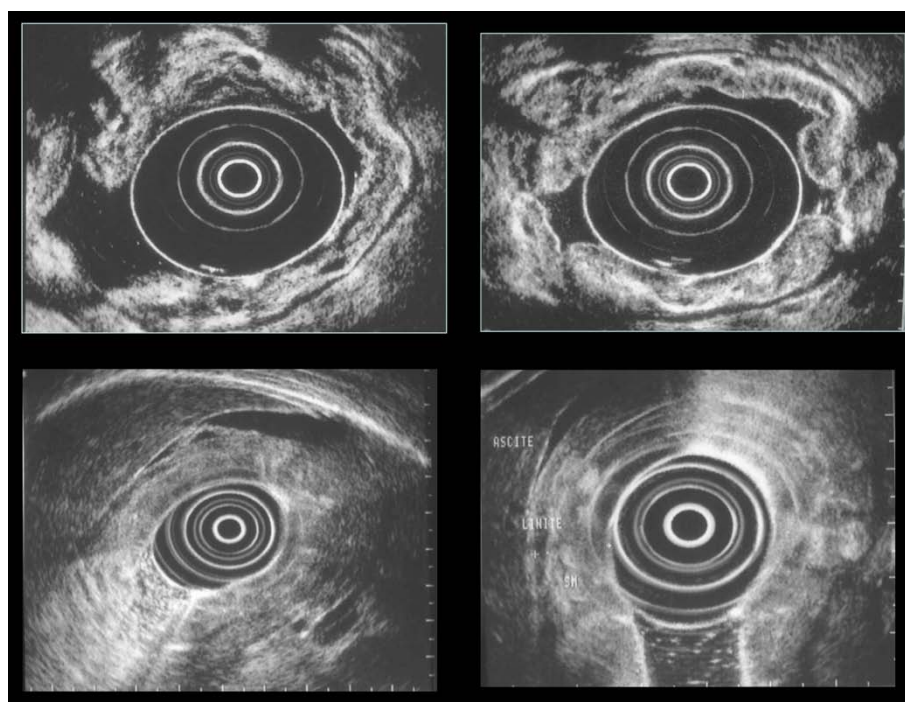


Figure 11 : Aspect écho-endoscopique d'une linite plastique

D. Lymphomes gastriques primitifs

Les lymphomes gastriques représentent 3% des tumeurs gastriques, mais sont les plus fréquents des lymphomes non hodgkiniens non ganglionnaires. Ils peuvent être de 2 types: lymphomes gastriques du Mucosa Associated Lymphoid Tissue (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) à petites cellules de bas grade de malignité et lymphomes à grandes cellules de haut grade de malignité.

Les lymphomes gastriques de type MALT sont souvent peu symptomatiques et sans signe biologique spécifique. Le diagnostic repose sur l'endoscopie (lésions pseudo-inflammatoires ou tumorales) avec biopsies multiples. Ce lymphome est lié à l'infection chronique à *H. pylori*, avec une évolution très lente. Le traitement des formes localisées repose sur l'éradication de *H. pylori* qui permet la régression du lymphome dans 70% des cas.

Les lymphomes gastriques à grandes cellules sont plus rares. Ils se présentent sous la forme d'une tumeur plus volumineuse et ulcérée (fig. 11). Le traitement repose sur la polychimiothérapie.

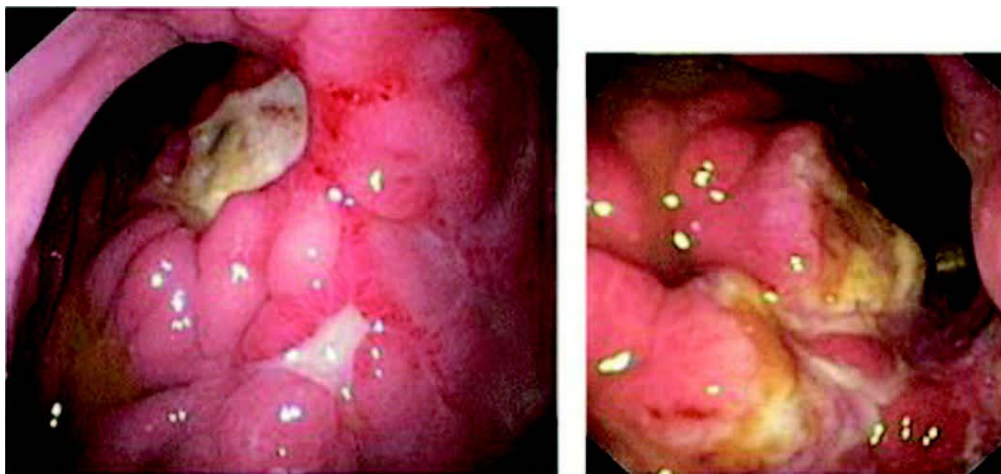


Figure 12 : Aspect endoscopique d'un lymphome gastrique à grandes cellules

E. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs méenchymateuses rares se développant dans les 2/3 des cas aux dépens de la couche musculuse de l'estomac. Elles sont caractérisées par l'expression positive en immunohistochimie d'un récepteur transmembranaire c-kit.

Elles sont souvent asymptomatiques de découverte fortuite. Les circonstances de découverte possibles sont une hémorragie digestive, une masse palpable ou une perforation. Le diagnostic repose sur l'endoscopie et l'écho-endoscopie qui mettent en évidence une masse ronde sous-muqueuse, parfois ulcérée, avec développement exogastrique fréquent (fig.10).

Le traitement de base des tumeurs stromales est l'exérèse chirurgicale monobloc sans curage ganglionnaire extensif. Pour les tumeurs non résécables et/ou métastatiques, un traitement par l'imatinib (Glivec) est indiqué (inhibiteur enzymatique de l'activité du récepteur c-kit).

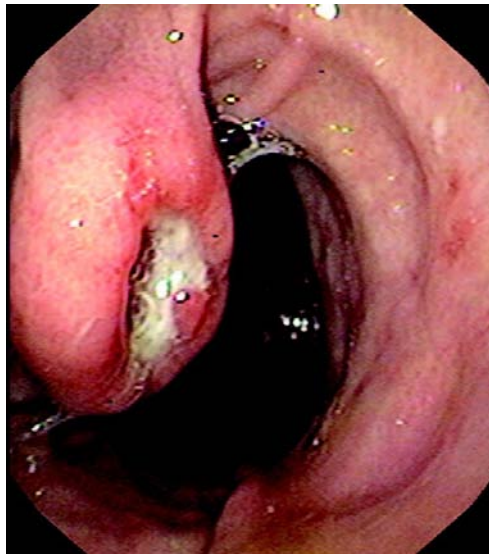


Figure 13 : Aspect endoscopique d'une tumeur stromale

F. Tumeurs endocrines

Les tumeurs endocrines gastriques surviennent dans la majorité des cas sur un terrain de gastrite atrophique fundique auto-immune (maladie de Biermer). Elles sont alors multiples, de petite taille, d'évolution lente et métastasent exceptionnellement. Il existe aussi des tumeurs endocrines sporadiques, notamment des carcinomes peu différenciés de mauvais pronostic.

IX. Conclusion

- Cancer de l'estomac : mauvais pronostic
- Intérêt endoscopie +++
- Chirurgie : traitement de choix ;
- Intérêt dépistage du cancer de l'estomac à stade précoce.



Adénocarcinome de l'intestin grêle

I. Introduction

- Prolifération tumorale à partir des cellules de l'intestin grêle
- Incidence rare
- Plusieurs pathologies prédisposantes
- Pronostic mauvais : Survie à 5 ans inférieure à 30 %



Figure 14 : Adénocarcinome de l'intestin grêle

II. Épidémiologie

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle sont rares, représentant moins de 2 % des tumeurs digestives [57]. Parmi les tumeurs malignes de l'intestin grêle, l'adénocarcinome est la première étiologie en France devant les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes ou les tumeurs stromales [58]. Des données récentes montrent que les tumeurs endocrines sont plus fréquentes que les adénocarcinomes aux USA [59] [60]. Les données épidémiologiques évaluent l'incidence annuelle de l'adénocarcinome du grêle de 0,22 à 0,57/100 000 dans les pays développés [61]

L'adénocarcinome de l'intestin grêle a globalement un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans inférieure à 30 %, non modifiée durant les dernières décennies [62] et une survie médiane de 19 mois tous stades confondus [63].

III. Pathologies prédisposantes

Les pathologies prédisposantes connues sont la polypose adénomateuse familiale, le syndrome de Lynch, le syndrome de Peutz–Jeghers, la maladie de Crohn et la maladie cœliaque [64].

Dans la cohorte NADEGE, sur 347 patients, les prévalences d'une maladie prédisposante associée étaient respectivement de 8,7 %, 6,9 %, 1,7 %, 1,7 % et 0,6 % pour la maladie de Crohn, le syndrome de Lynch, la polypose adénomateuse familiale, la maladie cœliaque et le syndrome de Peutz–Jeghers [65].

► Maladie de Crohn

Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle en cas de maladie de Crohn est de l'ordre de 20 [66] [67]. En cas de maladie de Crohn, la localisation préférentielle est l'iléon et l'âge de survenue est plus jeune (4ème décennie) [68].

En cas d'antécédent familial de maladie de Crohn ou de symptomatologie clinique évocatrice, un examen morphologique de l'intestin grêle, une coloscopie et un examen proctologique sont recommandés au diagnostic initial.

► Syndrome de Lynch

L'instabilité des microsatellites (MSI) est la conséquence phénotypique moléculaire de l'inactivation du système de réparation des mésappariements des bases de l'ADN, appelé « Mismatch Repair » (MMR). Ce déficit du système MMR (dMMR), rapporté dans 12 % à 15 % des cancers colorectaux, est observé dans environ 20 % des adénocarcinomes de l'intestin grêle. Il est en rapport avec, soit une mutation germinale d'un des gènes du système MMR (gènes MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2) dans le cadre d'un syndrome de Lynch, soit une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 pour les formes sporadiques [69].

Le risque relatif de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle en cas de syndrome de Lynch est élevé : 291 en cas de mutation du gène MLH1 et 103 en cas de mutation du gène MSH2 dans le registre néerlandais [70].

Cependant, le risque cumulatif est faible de l'ordre de 1 % à 4 % [71]. L'interrogatoire recherchera les antécédents familiaux de cancers (côlon, rectum, estomac, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales). Les indications de la recherche d'instabilité microsatellite et de la consultation d'oncogénétique sont les mêmes que pour les cancers du côlon.

► **Polypose adénomateuse familiale (PAF)**

Dans une série regroupant plusieurs registres, 4,5 % des patients atteints de PAF développaient un adénocarcinome du tractus digestif haut. La répartition était la suivante : 50 % d'adénocarcinomes du duodénum, 18 % d'ampullomes et 12 % d'adénocarcinomes gastriques [72]. Comparé à la population générale le risque relatif d'avoir un adénocarcinome duodénal est de 330 et un ampullome de 123 [73].

Le diagnostic de PAF sera suspecté à la coloscopie et complété par une consultation de génétique.

► **Maladie coéliquae**

Le risque de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est faible (8 cas sur 11 000 patients pour le registre suédois [74]). Des biopsies duodénales lors de l'endoscopie initiale ainsi qu'un dosage des anticorps anti-transglutaminase (IgA) ou anticorps anti-transglutaminase (IgG) et anti-endomysium (IgG) en cas de déficit en IgA sont recommandés. Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle est estimé à 35 [75].

► **Le syndrome de Peutz-Jeghers**

Il s'agit d'un syndrome rare responsable d'une polypose diffuse intestinale du type

hamartomateux. Une étude regroupant 6 publications a estimé le risque relatif d'avoir un adénocarcinome de l'intestin grêle à 520 comparé à la population générale [76].

► **Adénome de l'intestin grêle**

En dehors d'une prédisposition génétique, les adénomes de l'intestin grêle, en cas de grande taille, de contingent villositaire ou de localisation péri-ampullaire, présentent également un risque de dégénérescence [77].

Pour ces pathologies prédisposantes, une exploration de l'intestin grêle par entéroscopie, entéro-scanner, entéro-IRM [78] et/ou vidéocapsule est discutée [79] [80].

IV. Diagnostic et bilan initial

1. Circonstances de découverte

La maladie peut se manifester par des signes non spécifiques comme :

- Des douleurs abdominales
- Des hémorragies : rectorragies ou méléna
- Une altération de l'état général
- Parfois un syndrome occlusif

2. Démarche Diagnostique

► **LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES**

Ce sont, le plus souvent :

- Un syndrome occlusif, fait de douleurs abdominales avec arrêt des gaz et des matières,
- Des saignements, pouvant entraîner une anémie,
- Un syndrome carcinoïde avec des bouffées vasomotrices, appelées également flushs, une diarrhée motrice, c'est-à-dire une diarrhée survenant très

rapidement après l'ingestion et dans laquelle on retrouve des aliments non digérés.

► **LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

- o Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est habituellement demandé pour préciser la localisation et extension tumorale locale et l'extension à distance

Souvent un dosage de l'ACE ou du CA 19.9, en cas de normalité de l'ACE, est demandé [81]

- o IRM et entéro-IRM en cas de contre-indication au scanner [82].
- o En cas de pathologie prédisposante à des localisations multiples sur l'intestin grêle, une exploration de l'intestin grêle par entéroscopie, entéroscanner ou vidéocapsule (en l'absence de lésion sténosante) peut être discutée.
- o Pour les localisations duodénales, une écho-endoscopie digestive haute pour préciser la résécabilité tumorale en l'absence de métastase ou de tumeur jugée non résécable au scanner .

Il est également nécessaire d'y associer une exploration morphologique du foie, à la recherche de métastases.

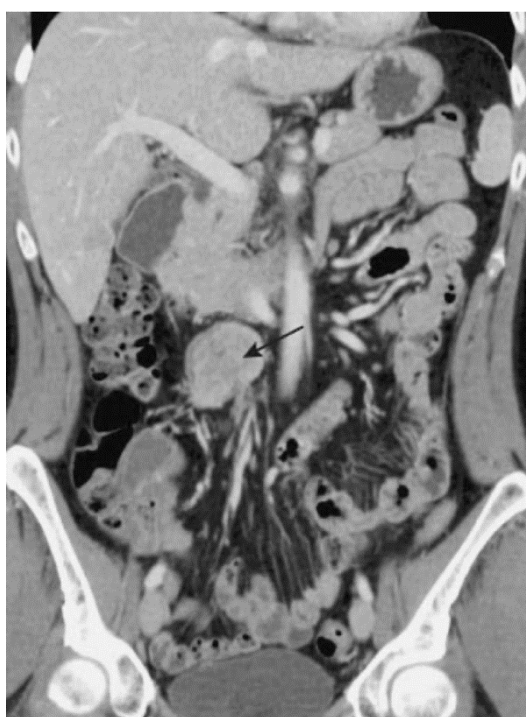


Figure 15 et Figure 16 : Adénocarcinome iléal (flèche)

3. Classification et stadification

La classification TNM/AJCC est généralement utilisée pour caractériser l'extension de la maladie

Tableau IX : Classification pTNM des carcinomes de l'intestin grêle (AJCC : 8ème édition 2017)

pT – Tumeur primitive	pN – Adénopathies régionales	pM – Métastases à distance
- pTx : non classable - pT0 : Pas de signe de tumeur primitive - pTis: <i>in situ</i> - pT1 : envahissant la lamina propria muqueuse, la musculaire muqueuse ou la sous-muqueuse • pT1a : envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse • pT1b : envahissant la sous-muqueuse - pT2 : envahissant la musculature - pT3 : envahissant la sous-séreuse ou le tissu périmusculaire non péritonéalisé (mésentère ou rétropéritoine), sans infiltration de la séreuse - pT4 : Tumeur perforant le péritoine viscéral ou avec envahissement direct d'autres organes ou structures	- pNx : non classable - pN0 : Pas d'atteinte ganglionnaire - pN1 : 1 ou 2 ganglions lymphatiques régionaux - pN2 : 3 ou plus ganglions lymphatiques régionaux	- pMx : non classable - pM0 : pas de métastases à distance - pM1 : présence de métastase(s) à distance

Tableau X : Classification par stades UICC 2009 – Cancer de l'intestin grêle

Stade	Classification pTNM
Stade 0	pTis, N0, M0
Stade I	pT1–T2, N0, M0
Stade IIA	pT3, N0, M0
Stade IIB	T4, N0, M0
Stade IIIA	T1–T2, N1, M0
Stade IIIB	T3–T4, N1, M0
Stade IIIC	tout T, N2
Stade IV	tout T, tout N, M1

V. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégies thérapeutiques

- ▶ Au stade I (T1–2, N0, M0), une chirurgie seule est la norme.
- ▶ Au stade II (T3, T4, N0, M0), la chirurgie sera suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante, notamment pour les tumeurs T4.
- ▶ Au stade III (Tous T, N1, M0), la chirurgie est suivie d'une chimiothérapie adjuvante 6 mois par FOLFOX4 simplifié ou chez les patients sensibles à la toxicité liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, chimiothérapie par une association 5FU–acide folinique par exemple LV5FU2 standard ou simplifié ou 5–FU oral : capécitabine ou UFT sera préconisée
- ▶ Au stade IV, la chimiothérapie palliative améliore la survie. Les options sont une association de 5–FU ou de capécitabine avec l'oxaliplatine ou le cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine et à l'oxaliplatine, le protocole LV5FU2.

2. Description des modalités thérapeutiques

o La chirurgie

Dans un premier temps, chirurgien explorera précisément l'ensemble de la cavité abdominale afin de s'assurer de la pertinence de la résection intestinale. Elle consiste en une exérèse de la partie d'intestin envahie par la tumeur avec d'une marge de sécurité d'au moins 5 cm. Au terme de la résection, les deux extrémités de l'intestin grêle sont ensuite suturés l'un à l'autre afin de rétablir la continuité de l'intestin [83] [84].

▪ Duodénum

Une duodéno–pancréatectomie céphalique est indiquée en cas de tumeur de la deuxième portion du duodénum et pour les tumeurs infiltrantes proximales et distales. Un curage

ganglionnaire régional doit être effectué,

- **Jéjunum et iléon**

Une résection segmentaire avec curage ganglionnaire et anastomose jéjuno-jéjunale ou iléo-iléale est l'option habituelle.

- **Dernière anse iléale ou valvule iléo-caecale**

L'intervention consiste en une résection iléo-caecale ou hémicolectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et ligature de l'artère iléo-colique à son origine, permettant le curage ganglionnaire.

En règle générale, la quantité d'intestin réséquée est limitée et n'aura par conséquent, pas d'impact significatif sur la digestion des différents nutriments, notamment de certaines vitamines. Toutefois, il existe des cas particuliers nécessitant la résection d'une partie limitée mais spécifiquement impliquée dans l'absorption d'une vitamine particulière. Dans ce cas, il faudra alors compenser l'absorption intestinale, par exemple au moyen d'une injection intramusculaire régulière.

- o **Traitement adjuvant**

En raison du risque élevé de récurrence, l'attitude proposée pour les cancers du côlon non métastatiques a été adoptée pour le traitement adjuvant des adénocarcinomes de l'intestin grêle [85][86]. En l'absence de données fiables, privilégier une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par 5-FU +/- oxaliplatine.

Dans la cohorte NADEGE, une chimiothérapie adjuvante (à base d'oxaliplatine dans 89,9 % des cas) a été effectuée chez 61,5 % des patients dont les tumeurs avaient été réséquées. Après un suivi médian de 54 mois, la survie globale à 5 ans était de 87,9 %, 78,2 % et 55,5 % pour les stades I, II et III, respectivement [87].

Chez les patients opérés, une faible différenciation ($p = 0,047$) et un stade T4 ($p = 0,001$) étaient associés à un risque plus élevé de décès [87].

L'association d'une fluoropyrimidine avec l'oxaliplatine est le traitement adjuvant proposé pour les stades III, et ce quel que soit le phénotype MMR

3. Le pronostic

La survie à 5 ans est de l'ordre de 57 % (55 % hommes & 59 % femmes) et de 44 % à 10 ans

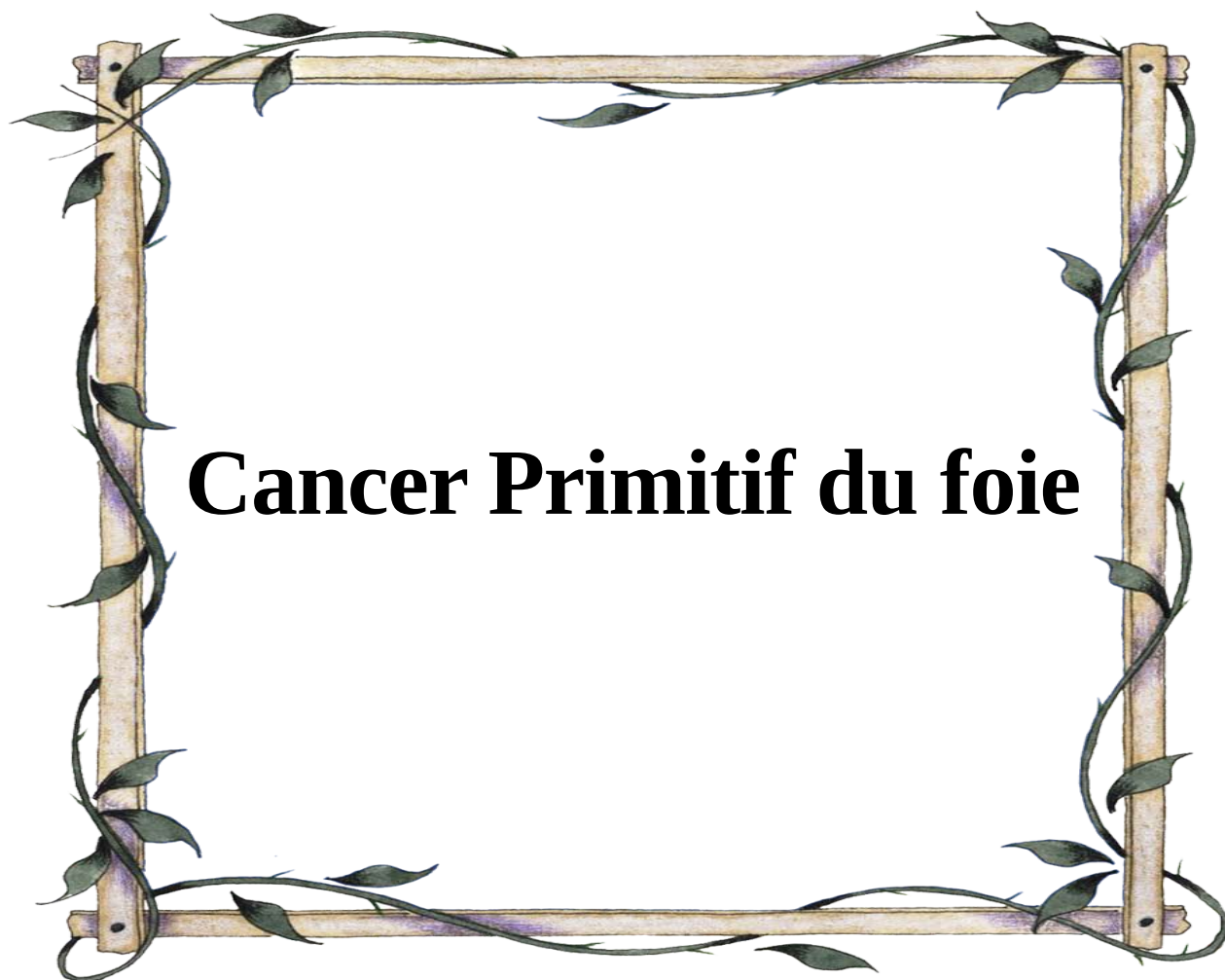
4. Le suivi

Après traitement à visée curative, les éventuelles récides à distance peuvent affecter le foie ou le poumon ce qui définit le cadre du suivi post-traitement [88].

- Une visite avec examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- Une échographie abdominale ou un scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- Une radiographie pulmonaire ou un scanner thoracique annuel pendant 5 ans

VI. Conclusion

- Cancer mauvais pronostic
- Nécessité d'avoir un diagnostic précoce
- La chirurgie est le seul traitement curatif mais récidence fréquente
- Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire



I. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), principal cancer primitif du foie, est presque toujours la complication d'une maladie chronique du foie appelée cirrhose. Les principales causes de cirrhose sont la consommation excessive et prolongée d'alcool, les infections chroniques par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, et le syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle).

II. Épidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80 % des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. Dans les cas de CHC développés sur cirrhose, le pronostic et la démarche thérapeutique sont ainsi conditionnés à la fois par le stade du cancer et par la fonction hépatique. En France, l'incidence annuelle en 2018 était de 12,5/100000 chez l'homme et de 2,5/100000 chez la femme [89]. Comme dans les autres pays occidentaux, il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans probablement liée à plusieurs facteurs, l'accroissement des cas liés au VHC, et aux stéatopathies métaboliques, amélioration des moyens diagnostiques, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose [90]. Il a été estimé par l'InVS et l'INCa que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1800 en 1980 à 8723 en 2012 et 10580 en 2018.

III. Diagnostic et bilan initial

1. Objectifs du bilan initial

- o Confirmer toute suspicion diagnostique et préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur.
- o Recueillir, pour guider la décision thérapeutique :
 - les éléments nécessaires pour la classification du cancer selon son stade

- et les autres critères pronostiques ;
- les éventuelles comorbidités du patient et contre-indications à certains traitements ;
- o Détecter une hépatopathie sous-jacente : recherche étiologique et sévérité de la maladie.
- o Annoncer le diagnostic au patient conformément aux préconisations du dispositif d'annonce et lui apporter l'information nécessaire afin qu'il participe activement à sa prise en charge.

2. Professionnels impliqués

Médecin généraliste, hépato-gastro-entérologue, chirurgien, médecin interniste, oncologue médical, radiologue, oncologue radiothérapeute, pathologiste, biologiste, anesthésiste, gériatre, psychologue, médecin nutritionniste, diététicien, autres personnels paramédicaux, assistant socio-éducatif.

3. Circonstances diagnostiques et examen clinique

Le CHC est le plus souvent asymptomatique. Son diagnostic est alors tardif. La surveillance régulière tous les 6 mois d'un patient cirrhotique [91] par échographie et dosage de l'alpha fœtoprotéine permet un diagnostic plus précoce. La présence d'un symptôme est un facteur de gravité.

Quand il est symptomatique, le CHC est généralement révélé par des complications de la cirrhose ou des signes tumoraux (douleurs de l'hypochondre droit) [92].

Devant toute suspicion diagnostique, l'interrogatoire et l'examen clinique recherchent des facteurs de risque de CHC : cirrhose associée ou non à une hépatite virale chronique connue (hépatite B ou C) ou à une intoxication alcoolique ou une autre hépatopathie (ex. : hémochromatose homozygote). Une hépatite virale B chronique expose au risque de CHC, même en l'absence de cirrhose.

4. Examens complémentaires

► Imagerie

o Échographie abdominale

Le plus souvent, le diagnostic est évoqué lors d'une échographie réalisée dans le cadre de la surveillance d'une hépatopathie chronique.

En dehors de cette situation, l'échographie est demandée devant une suspicion clinique de CHC. En cas de suspicion forte associée à une échographie normale, le diagnostic ne doit pas être éliminé. Une imagerie de deuxième intention doit alors être réalisée.

Une image douteuse à l'échographie requiert également une imagerie de deuxième intention [93].

o Imagerie de deuxième intention : imagerie en coupe avec injection de produit de contraste

En l'absence de contre-indication, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec temps artériel, portal et tardif après injection de produit de contraste iodé est indispensable.

La TDM permettra également une évaluation de l'extension à distance (ganglion, os, poumon, surrénales, péritoine).

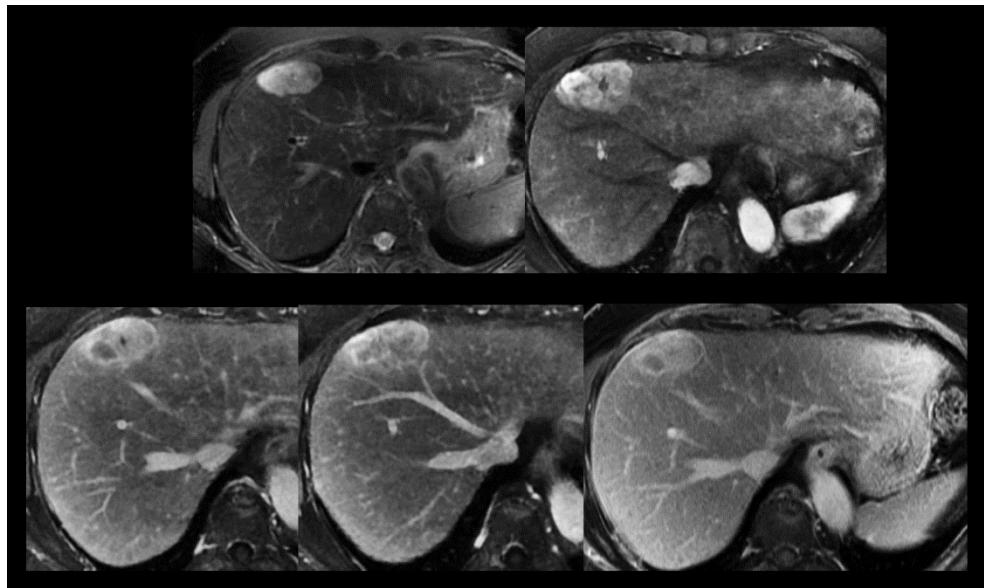


Figure 17 :TDM-TAP CHC sur foie non cirrhotique (lésion unique)

La TDM et l'IRM hépatiques sont habituellement complémentaires pour le diagnostic. Elles permettent toutes les deux d'une part de caractériser la lésion et d'autre part de préciser son extension locorégionale (notamment présence d'une thrombose portale, de lésions satellites). L'IRM est plus spécifique que la TDM pour différencier les nodules cancéreux des lésions bénignes ou précancéreuses [94]. Elle est donc réalisée en cas de nodule non caractérisé par la TDM ou de forte suspicion clinico-biologique de CHC sans lésion à la TDM [95]. La place de l'échographie avec utilisation de produits de contraste reste à évaluer [96].

o **Biologie**

Le dosage de l'alpha fœtoprotéine (α FP) est systématique.

Elle est élevée dans 50 à 75 % des cas mais très souvent à titre non spécifique (lorsque inférieure à 200 μ g/l). Un taux sérologique normal n'élimine pas le diagnostic.

Elle peut être également utile dans le cadre ultérieur du suivi du patient pour évaluer sa réponse au traitement et pour détecter une éventuelle récurrence.

Aucun autre marqueur biologique n'est utile.

o **Biopsie et examen anatomopathologique**

La ponction-biopsie du foie dirigée sous échographie ou éventuellement sous TDM n'est pas systématique et doit être discutée au cas par cas. La biopsie expose au risque de saignement ou de dissémination tumorale le long du trajet de ponction (moins de 1 % des cas).

La biopsie peut être évitée lorsque les critères diagnostiques non invasifs (radiologiques et biologiques) sont réunis [97].

o **Autres**

Les autres examens seront discutés en cas de points d'appel cliniques particuliers (TDM cérébrale, scintigraphie osseuse...).

La TEP-TDM n'a pas d'indication dans le bilan initial d'un CHC du fait d'une sensibilité insuffisante.

o **Évaluation du stade**

À l'issue du bilan initial, le stade tumoral est établi et permet de définir la stratégie thérapeutique. Plusieurs classifications, fondées sur le stade tumoral, la sévérité de l'hépatopathie et les comorbidités, peuvent être utilisées.

5. Évaluation du foie non tumoral

L'évaluation de l'atteinte hépatique comprend le bilan étiologique [98], l'appréciation de l'insuffisance hépatocellulaire et l'évaluation de l'hypertension portale par fibroscopie œsogastroduodénale.

6. Évaluation des comorbidités

Le bilan d'extension est complété d'un bilan préthérapeutique fonctionnel afin d'identifier les comorbidités et la faisabilité des différentes options thérapeutiques.

En cas de traitement par chirurgie, le bilan spécifique préopératoire est discuté avec l'anesthésiste (notamment EFR, gazométrie, ECG, échographie cardiaque).

En cas de terrain alcoolique, une insuffisance cardiaque et un cancer

des voies aérodigestives supérieures sont recherchés.

En cas de chimiothérapie, le bilan doit être adapté au choix des molécules prescrites et conforme aux résumés des caractéristiques du produit.

IV. Prise en charge thérapeutique

1. Objectifs

- o Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
- o Informer le patient : des risques évolutifs de la maladie, de la nature des traitements envisageables ainsi que des risques fonctionnels. Les différentes techniques doivent être exposées au patient, avec leurs avantages et inconvénients respectifs pour une décision éclairée.
- o Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
- o Accompagner, s'il y a lieu, le sevrage alcoolique (et les autres addictions si nécessaire).
- o Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support (en particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse) est systématiquement recherché.
- o Proposer un soutien au patient et à son entourage.
- o Accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge.

2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, elle concerne notamment : médecin généraliste, hépato-gastro-entérologue, chirurgien, oncologue médical, radiologue, médecin nucléaire, oncologue radiothérapeute, pathologiste, biologiste, anesthésiste, gériatre, psychologue, personnels paramédicaux, assistant socio-éducatif.

Le médecin traitant assure la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée. D'autres professionnels peuvent être sollicités en fonction du contexte clinique. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical), services et/ou unités mobiles de soins palliatifs.

3. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient :

- De comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, les précautions à prendre ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- D'améliorer son adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager ses symptômes ;
- De participer à la planification de son suivi après le traitement ;
- De faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) ;

- De comprendre et accepter une prise en charge nutritionnelle dès la phase diagnostique ;
- D'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.
- En outre, une information sera fournie :
 - o Sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux ;

Choix du traitement dépend :

- de la sévérité de la cirrhose ou de la maladie hépatique (score de Child-Pugh) ;
- des caractéristiques de la tumeur (nombre de nodules, taille, localisation, présence d'un envahissement vasculaire ou portal) ;
- de l'état général du patient (opérable ou non) [99].

- o Sur les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits.

4. Traitement curatif

Environ 30 % des patients sont éligibles à un traitement à visée curative.

La chirurgie (partielle ou totale avec transplantation hépatique) est le traitement de première intention d'un CHC. Mais seuls 10 % à 25 % des patients sont opérables lors du diagnostic [100].

Les traitements à visée curative aujourd'hui disponibles sont :

- la résection partielle en cas de fonction hépatique préservée (réalisable dans seulement 10 % des cas) ;
- L'hépectomie totale avec transplantation hépatique en cas de cirrhose, ne s'appliquant qu'aux tumeurs petites et peu nombreuses et à celles survenant sur

une cirrhose sévère (réalisée pour 5 % des CHC) ;

- La destruction percutanée, essentiellement par radiofréquence, en cas de comorbidités contre-indiquant une intervention chirurgicale.

Actuellement, les meilleurs résultats sont observés avec la transplantation (70 % de survie à 5 ans) lorsqu'elle est possible.

Ces traitements justifient le recours à des équipes pluridisciplinaires entraînées.

► **Hépatectomie totale avec transplantation hépatique**

En cas de cirrhose, y compris d'origine virale, la transplantation est la première option à discuter. Elle présente l'avantage de traiter la tumeur et la cirrhose [101].

Un traitement par immunosuppresseurs à vie est alors nécessaire.

Dans l'attente de la transplantation, un traitement local peut être discuté notamment par radiofréquence ou chimio-embolisation.

En pratique, la transplantation ne peut être proposée qu'à une faible proportion de malades en raison :

- De la pénurie de greffons ;
- De critères d'âge : inférieur à 65 ans ;
- De critères carcinologiques stricts (les critères de Milan 8 sont classiquement utilisés pour poser l'indication de transplantation).

De plus, elle n'est pas recommandée en présence d'un alcoolisme actif, d'un état physiologique altéré ou encore si un suivi médical au long cours ne paraît pas envisageable [102].

► **Techniques d'ablation tumorale**

Après ablation tumorale, le risque de rechute est estimé à environ 85 % à 5 ans. Elle est le plus souvent intrahépatique et accessible à un nouveau traitement local.

Plusieurs techniques peuvent être discutées.

⇒ Hépatectomie partielle

Son indication est appréciée selon la fonction hépatique du patient :

- En l'absence de cirrhose : elle doit être discutée en première intention ;
- En cas de cirrhose : elle est réservée aux patients avec une fonction hépatique conservée (child-pugh a).

L'hépatectomie partielle sur cirrhose expose principalement au risque d'insuffisance hépatique prolongée (ascite, ictère), principale cause de mortalité postopératoire précoce.

⇒ Ablation tumorale percutanée

Ces techniques constituent des alternatives à l'hépatectomie partielle, discutées en fonction notamment de la topographie de la tumeur, de sa taille, de la fonction hépatique (hémostase en particulier), des comorbidités et du choix du patient.

Elles consistent à détruire in situ la tumeur sous anesthésie générale, après la mise en place d'une aiguille sous contrôle par imagerie.

Celle-ci produit de la chaleur (radiofréquence essentiellement) ou du froid (cryothérapie).

Les indications de destruction tumorale par injection d'alcool absolu sont de plus en plus restreintes en raison de l'efficacité supérieure des autres techniques.

Elles ont une morbidité moindre que la chirurgie mais exposent au risque de brûlure accidentelle d'organe de voisinage (voies biliaires et tube digestif), de révélation parfois tardive.

5. Autres traitements anti tumoraux

Pour la majorité des patients, une option curative n'est pas envisageable, du fait des caractéristiques tumorales (taille, localisation, nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, existence de métastases) et/ou de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente et/ou des comorbidités.

La possibilité d'une chimio-embolisation artérielle hépatique doit alors être discutée. Si celle-ci n'est pas réalisable, le traitement est alors médicamenteux ou symptomatique.

► **Chimio-embolisation**

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CIAH) consiste à injecter une chimiothérapie dans l'artère hépatique couplée à l'injection d'emboles lors d'une artériographie [103].

Elle n'est pas indiquée en cas d'envahissement vasculaire ou extrahépatique et doit être envisagée après évaluation de la fonction hépatique.

Dans la majorité des cas, elle est suivie d'un syndrome post-embolisation lié à une réaction inflammatoire locale et générale, associant fièvre et douleur abdominale normalement spontanément régressives en moins de 10 jours [104].

► **Traitement systémique**

Un traitement systémique peut être proposé en cas de CHC avancé chez des patients en bon état général avec une fonction hépatique correcte (cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A) mais non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements. Un traitement oral par un inhibiteur de la tyrosine kinase (sorafénib) est efficace.

Ses principales complications sont cutanéomuqueuses (érythro-dysesthésies palmoplantaires), digestives (diarrhée) et hématologiques.

Son utilisation nécessite :

- La prise en charge d'une hypertension artérielle préalable ou qui surviendrait pendant le traitement (RCP) ;
- La recherche de varices œsophagiennes et leur traitement le cas échéant (saignements) par ligature ou prescription de propranolol.

Il n'y a pas d'indication à l'hormonothérapie dans le traitement des CHC.

6. Traitements symptomatiques

Les symptômes liés à la décompensation de la cirrhose ou à la tumeur devront être

recherchés et pris en charge, en premier lieu la douleur.

Pour certains patients, la prise en charge sera exclusivement symptomatique.

Le recours à des équipes spécialisées en coordination avec le médecin traitant doit être envisagé dès que la situation le nécessite, avec un souci d'anticipation pour le soulagement des symptômes physiques et la prise en compte des souffrances psychologiques pour le malade et ses proches.

L'information sur les ressources disponibles (consultations externes, équipes mobiles, unités de soins palliatifs, réseaux...) sera donnée au moment opportun à la personne malade et à ses proches.

V. Conclusion

- Carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent
- Se développe dans la majorité des cas sur une maladie du foie pré existante
- Intérêt de La chirurgie comme traitement curatif
- Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire



Les Métastases

Hépatiques de Cancers Colorectaux

I. Généralités et épidémiologie :

Un cancer très fréquent

Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus courant actuellement en France, après le cancer du sein et celui de la prostate. En 2012, le cancer colorectal a représenté la seconde cause de mortalité par cancer avec plus de 17 000 décès en 12 mois, et plus de 42 000 nouveaux cas ont été enregistrés dans l'année. L'incidence de ce cancer a augmenté de 50% entre 1980 et 2000.

Après la survenue d'un cancer colorectal, des métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas. Des métastases synchrones, c'est-à-dire présentes lors de la découverte du cancer colorectal, sont trouvées dans 15 à 20% des cas.

Environ 15% des cancers colorectaux engendrent des métastases hépatique métachrones dans les 5 ans qui suivent le traitement de la tumeur colorectale. Le risque de survenue de métastases est corrélé au stade du cancer primitif.

Le pronostic spontané des malades ayant des métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) est rapporté dans plusieurs publications anciennes [105]. Ces dernières ont étudié les métastases découvertes à l'inspection et à la palpation du foie, le plus souvent sans confirmation histologique, à l'occasion d'interventions effectuées pour le traitement du cancer primitif. La survie médiane des patients avoisinait 6 mois, que le patient soit ou non traité pour la tumeur primitive. L'importance de la maladie tumorale hépatique était le facteur pronostique prédominant.

II. Surveillance du cancer colorectal et diagnostic de métastase hépatique

La nécessité d'une surveillance après la chirurgie d'un cancer colorectal est actuellement démontrée. Cette attitude permet une diminution d'environ 10% du taux de mortalité à une distance de 5 ans après chirurgie. La découverte plus précoce d'une récurrence plus souvent isolée explique ce gain de survie.

Les modalités de surveillance d'un cancer colorectal opéré ont fait l'objet d'une conférence de consensus en France, dont les recommandations ont été récemment mise à jour. [106] Les recommandations sont :

- Un **examen clinique tous les 3 mois** pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans
- Une **échographie abdominale** ou **scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois** pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Une **radiographie du thorax** tous les ans pendant 5 ans
- Et une **coloscopie tous les 2-3 ans** si la coloscopie pré-opératoire était normale en dehors du cancer.

III. Imagerie des métastases hépatiques de cancer colorectal

Une imagerie d'excellente qualité est impérative à toutes les étapes de la prise en charge des métastases colorectales (diagnostic, évaluation et suivi postopératoire, évaluation de la réponse à la chimiothérapie...). C'est en effet grâce à l'analyse de ces examens en réunion de concertation pluridisciplinaire que les décisions thérapeutiques sont validées [107] [108].

- ▶ Pour le **diagnostic de métastase hépatique de cancer colorectal**, le **scanner abdominal** spiralé avec injection d'iode et des coupes fines de 5 mm reste l'examen de référence. Ces dernières années, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré à plusieurs reprises une meilleure capacité diagnostique mais son application dans la pratique courante reste dépendante de l'accès à cette technique encore limité en France.
- ▶ L'**échographie trans-pariétale** est utile pour mieux caractériser des lésions inférieures à 1,5 cm identifiées au scanner, notamment pour reconnaître un petit hémangiome ou un kyste biliaire. L'injection de produit de contraste permet dans certaines situations d'en améliorer le rendement.
- ▶ La **scintigraphie au FDG (PET scan)** semble être un examen performant dans le bilan d'extension des tumeurs métastatiques, et plus encore des localisations extra-hépatiques. Il n'est pas utilisé de manière systématique en France, en partie à cause de son coût et de sa disponibilité limitée.

- ▶ L'échographie per-opératoire est considérée comme l'examen le plus sensible pour la **détection des métastases** hépatiques d'origine colorectale, notamment pour les lésions de petite taille. Cet examen est **systématique, au début d'une opération**, avant tout geste chirurgical **portant sur le foie** : l'examen **précise et complète** les informations acquises lors des imageries précédentes, et **confirme ou non l'option chirurgicale** envisagée.

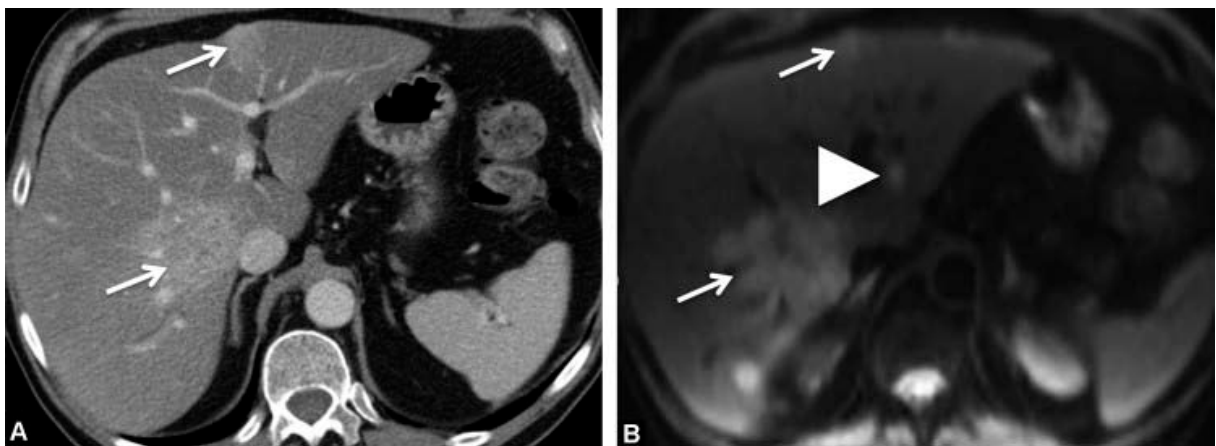


Figure 18 : A) TDM hépatique en coupe axiale, après injection de produit de contraste au temps portal: présence de deux lésions secondaires (flèches fines). B) IRM de diffusion ($b=100\text{sec/mm}^2$): découverte d'une lésion supplémentaire dans le segment 2 (tête de flèche).

IV. Prise en charge thérapeutique

L'exérèse chirurgicale des métastases localisées dans le foie est le seul traitement susceptible d'offrir une survie à long terme [109]. Actuellement, la survie à 5 ans après chirurgie varie entre 37% et 58%, avec une survie à 10 ans de l'ordre de 20% à 25%. La **chimiothérapie** prolonge indiscutablement la survie à court et moyen terme, mais la survie à 5 ans en l'absence de chirurgie associée est exceptionnelle [110].

Les traitements de **destruction locale** de type **radiofréquence** ou **cryothérapie** peuvent être efficaces sur des métastases isolées de petite taille et offrir une rémission prolongée [111] [112]. Néanmoins, le consensus est de réserver ces traitements locaux aux situations où l'exérèse

chirurgicale n'est pas réalisable [113].

► **Métastases hépatiques synchrones :**

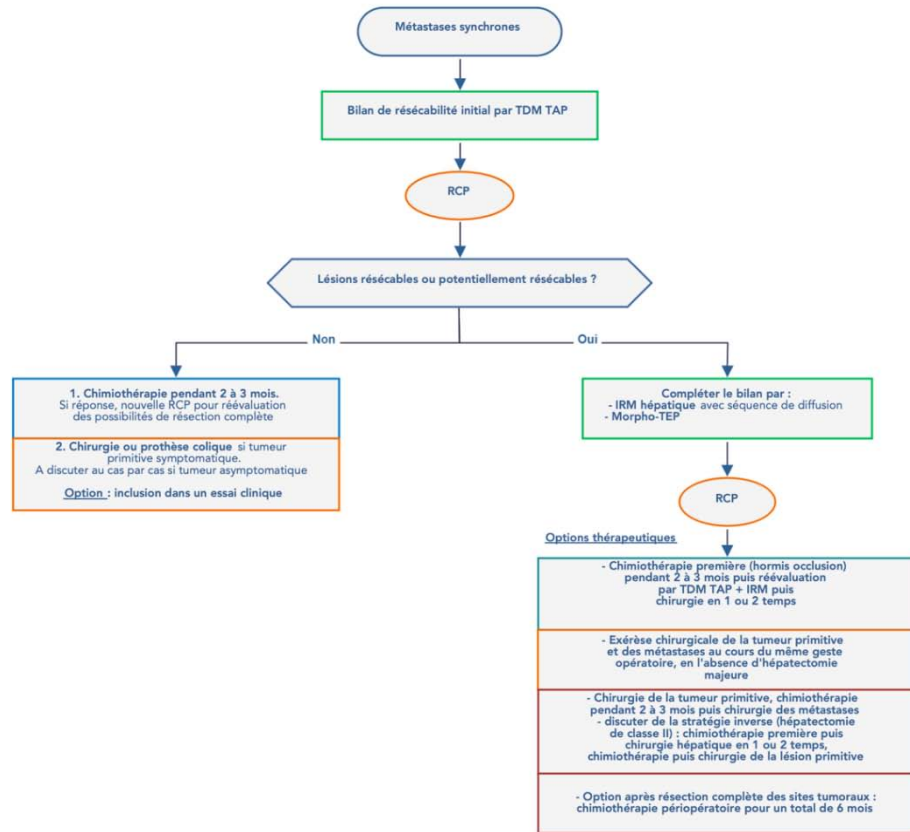


Figure 19 : Arbre décisionnelle : Prises en charge des métastases hépatiques synchrones

► **Métastases hépatiques métachrones**

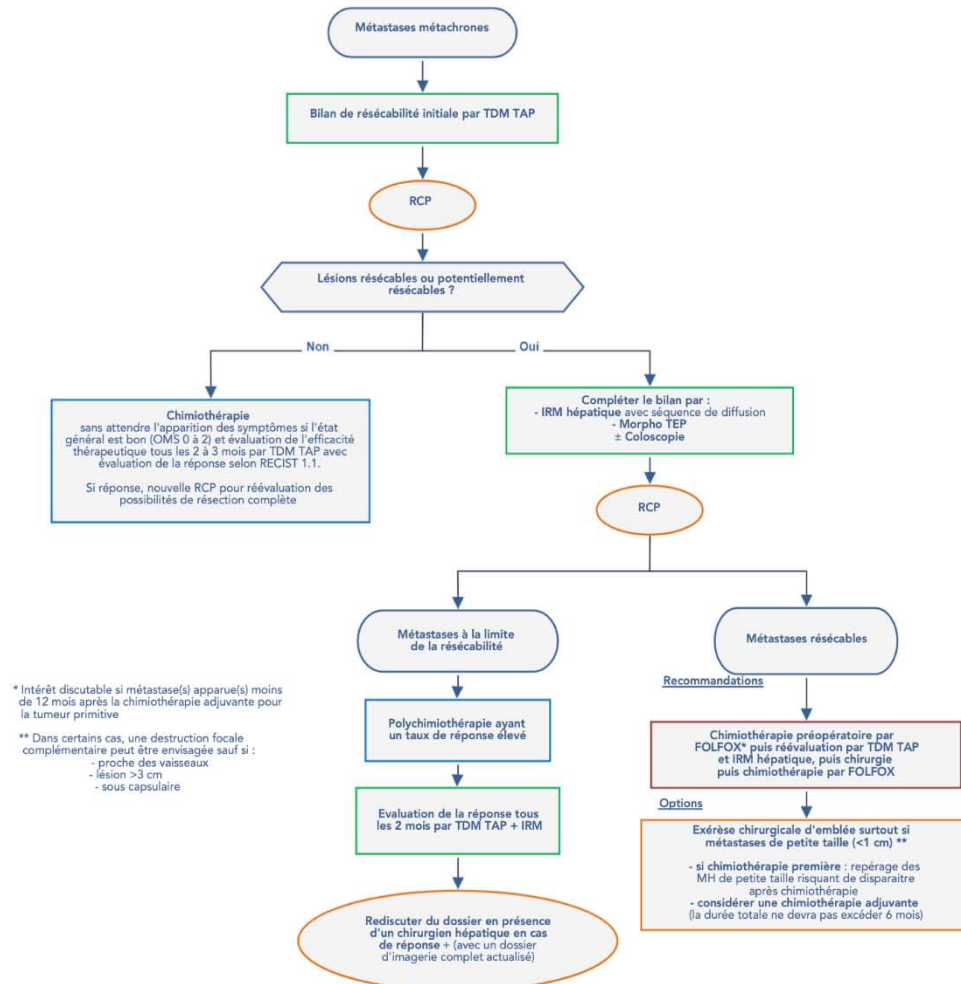


Figure 20 : Arbre décisionnel : Prises en charge des métastases hépatiques métachrones



CANCERS DES VOIES BILIAIRES & DE LA VÉSICULE

A. LE CANCER DE LA VÉSICULE BILIAIRE

I. Généralités et épidémiologie

UN CANCER PEU FRÉQUENT

Néanmoins, le cancer de la vésicule qui représente 80 à 95 % des tumeurs des voies biliaires.

Son incidence est variable selon pays et selon groupes ethniques, en moyenne : 0,20 % des tumeurs malignes chez l'homme et 0,50 % chez la femme[114].

L'incidence annuelle du cancer de la vésicule est de 2 cas pour 100 000 habitants[115].

GLOBALEMENT

La grande majorité des cancers sont des adénocarcinomes (85 % des cas), le plus souvent bien différenciés.

L'âge moyen de survenue est de 72 ans chez les hommes et 76 chez les femmes.

Il existe une forte prédominance féminine pour le cancer de la vésicule (3 femmes pour 1 homme) [116].

II. Facteurs de risques

SOUVENT...

► La lithiase vésiculaire (calculs de la vésicule biliaire)

C'est le principal facteur de risque du cancer de la vésicule biliaire et 70 à 95 % des cancers surviennent sur une vésicule lithiasique. Le risque de dégénérescence semble plus élevé en cas de calculs volumineux (plus de 30 mm) qu'en cas de petits calculs [117] [118]

► **La vésicule porcelaine**

C'est une forme particulière de cholécystite chronique où la paroi vésiculaire est totalement calcifiée et bien visible sur les radiographies de l'abdomen. Elle est associée à un cancer vésiculaire dans 10 à 30 % des cas [118].

► **L'adénome vésiculaire**

C'est un facteur de risque qui est corrélé à la taille de l'adénome. Une cholécystectomie est justifiée en cas de polype de plus de 10 mm de diamètre.

► **Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique**

Elles sont définies par l'existence d'un canal commun bilio-pancréatique de plus de 15 mm de longueur. La dilatation kystique de la voie biliaire principale, même en l'absence d'anomalie de la jonction bilio-pancréatique, est également un facteur de risque du cancer biliaire et vésiculaire [117].

► **L'obésité**

C'est un facteur de risque démontré pour cette maladie.

✚ **PARFOIS...**

On peut citer le tabac, l'alcool, un régime riche en hydrates de carbone, le portage chronique de bacilles, comme *Salmonella typhi* ou l'exposition à certains carcinogènes [118]

III. Diagnostic et bilan initial

1. Circonstances de découverte

✚ **EN GÉNÉRAL...**

Le plus souvent, il n'y a pas de symptômes.

Dans plus de la moitié des cas, actuellement, la tumeur est découverte à l'occasion d'un examen d'imagerie médicale (scanner ou IRM) ou lors d'une intervention sur la vésicule biliaire (cholécystectomie).

Quelquefois, elle est révélée par une douleur de l'hypocondre droit, une masse hépatique ou un ictère (jaunisse).

✚ SIGNES D'ALERTE...

Cependant, quatre signes ou symptômes méritent de retenir votre attention et doivent être rapportés à votre médecin. Il s'agit de :

- L'existence d'une douleur de la région de la vésicule biliaire devenant lancinante
- Une jaunisse (ictère)
- Un amaigrissement inexpliqué
- Une masse palpable de l'hypocondre droit

2. Démarche Diagnostique

✚ LES MÉTHODES

Les examens complémentaires suivants seront mis en œuvre pour aboutir au diagnostic :

- Une échographie qui peut montrer un épaissement de la paroi vésiculaire et vérifier l'absence d'un envahissement du foie, de métastases ou d'une péritonéale
- Le scanner permet de confirmer l'épaississement de la paroi vésiculaire et vérifier l'absence ou la présence d'adénopathies du pédicule hépatique et de préciser, le cas échéant, une éventuelle extension locale [119]

Parfois une laparoscopie ou une laparotomie permettant une exérèse ou des biopsies et examen anatomo-pathologique peut être proposée.

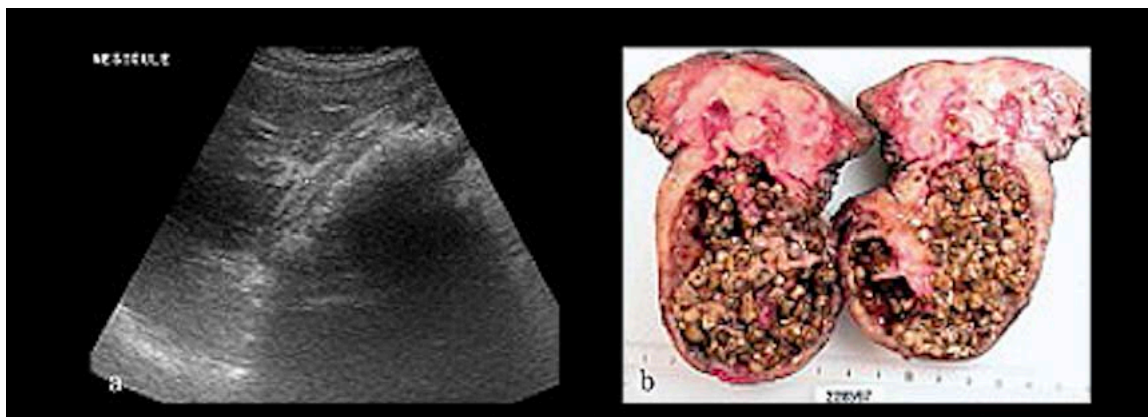


Figure 21 : Cancer de la vésicule biliaire : aspect échographique et corrélation macroscopique

- a) La coupe échographique longitudinale montre un épaissement diffus avec un aspect strié et irrégulière la paroi vésiculaire, de multiples calculs responsables d'un large cône d'ombre.
- b) Vue macroscopique de la pièce de cholécystectomie.

3. Confirmation diagnostique

La preuve cytologique, par brossage biliaire per-cholangiographique ou per-cholangioscopique, ou histologique est parfois difficile à obtenir, en particulier pour les cholangiocarcinomes infiltrants ou extra-hépatiques. Elle est indispensable avant traitement palliatif (tumeur non résécable) ou néo-adjuvant [120]. Elle demeure hautement recommandable avant chirurgie, notamment en cas de doute diagnostique à l'imagerie et en cas de maladie chronique du foie (cirrhose) sous-jacente, 10% à 20% des résections hépatiques « carcinologiques » étant réalisées à tort pour des lésions non cancéreuses [121].

4. Classification

La classification TNM/AJCC est généralement utilisée pour caractériser l'extension de la maladie.

Tableau XI : Classification TNM–UICC–AJCC (8^{ème} édition 2017) des cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases à distance
▪ TX : Non évaluable ▪ T0 : Pas de tumeur primitive ▪ Tis : Carcinome in situ ▪ T1 : Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculuse ▪ T1a : Tumeur envahissant la lamina propria ▪ T1b : Tumeur envahissant la musculuse ▪ T2 : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse ou dans le tissu hépatique - o T2a : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse (face péritonéale) - o T2b : Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension au foie (face hépatique) - T3 : Tumeur avec perforation du péritoine viscéral et/ou invasion directe du foie et/ou d'un organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) (estomac, duodénum, colon, pancréas, omentum, voies biliaires extra-hépatiques) - T4 : Atteinte du tronc porte, de l'artère hépatique commune ou envahissant plus de 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)	- Nx : non évaluable - N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire régionale - N1 : 1 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux - N2 : 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux	- MX : non classable - M0 : pas de métastases à distance - M1 : présence de métastase(s) à distance

Tableau XII : Stades pronostiques de l'AICC : cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)

Stade	Classification pTNM
Stade 0	Tis, N0, M0
Stade IA	T1a, N0, M0
Stade IB	T1b, N0, M0
Stade IIA	T2a, N0, M0
Stade IIB	T2b, N0, M0
Stade IIIA	T3, N0, M0
Stade IIIB	T1–T2, N1, M0
Stade IVA	T4, N0–N1, M0
Stade IVB	tout T, N2–tout N, M0–M1

IV. Prise en charge thérapeutique

► LA CHIRURGIE

Le traitement curatif du cancer de la vésicule biliaire est chirurgical mais il n'est pas toujours possible.

Pour les cancers superficiels (T1), limités à la muqueuse, sans embole lymphatique ni péri-nerveux et sans atteinte des ganglions (N0), le chirurgien réalisera une cholécystectomie seule.

Pour les tumeurs au-delà de T1 avec atteinte de la musculature (notamment sur la paroi juxta-hépatique), le chirurgien réalisera en plus de l'ablation de la vésicule une résection segmentaire du foie ou une hépatectomie droite élargie, avec résection large des orifices de trocars en cas de ré-intervention après cholécystectomie laparoscopique [122] [123] [124].

► LES TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Ce ne sont pas des traitements habituels.

La chirurgie peut, parfois être complétée par une radiothérapie externe.

Le traitement adjuvant, après résection chirurgicale, pour les tumeurs pN1 ou R1.

Une chimiothérapie à base gemcitabine et de platine peut être considérée comme le standard en situation métastatique.

Une chimiothérapie à base de : 5FU et acide folinique, gemcitabine et oxaliplatine (GEMOX) est une option alternative [125].

Une association avec une radiothérapie peut, aussi, être envisagée, lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) [126].

► **LE PRONOSTIC**

Les patients opérés avec un cancer au stade précoce ont un taux de survie de plus de 80 %. Aux stades plus avancés, le pronostic est plus sombre.

B. LES CHOLANGIOMES

I. Généralités

LA CLASSIFICATION

L'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) a publié en 2017 une nouvelle classification des tumeurs des voies biliaires. Dans cette classification, Les ampullomes de Vater ainsi que les tumeurs de la vésicule biliaire ne sont pas pris en compte. Ces maladies sont présentées dans des chapitres spécifiques de l'onglet "Cancers des voies biliaires et de la vésicule biliaire".

Les cholangiocarcinomes sont regroupés en tumeur

- Des voies biliaires extra-hépatiques,
- Des voies biliaires intra-hépatiques
- Les tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques sont elles-mêmes divisées en deux sous-groupes :
 - Les tumeurs péri-hilaires comprenant le canal hépatique commun jusqu'à la division du cholédoque et du canal cystique
 - Les tumeurs extra-hépatiques distales situées de la bifurcation du cholédoque en canal cystique et canal hépatique commun jusqu'à l'embouchure du duodénum.

La forme la plus répandue est extra-hépatique représentant 90 % des localisations contre 10 % pour les tumeurs intra-hépatiques.

II. Épidémiologie

► QUELQUES CHIFFRES...

Les cancers des voies biliaires sont des maladies rares, représentant seulement 3 % des cancers digestifs, mais dont l'incidence ne cesse d'augmenter avec environ 3 000 nouveaux cas par an en France. Il existe une légère prédominance masculine. Si l'on considère les différentes localisations, le cholangiocarcinome intrahépatique représente la deuxième cause de cancer primitif du foie après le carcinome hépatocellulaire. Sa fréquence parmi l'ensemble des tumeurs malignes du foie est de 5 à 10 %, soit 2 % de toutes les tumeurs malignes. L'âge moyen lors du diagnostic est de 59 ans.

Il s'agit dans plus de 90 % des cas, d'adénocarcinomes. En dépit des progrès, le pronostic de ce cancer reste grave.

III. Facteurs de risques

► GLOBALEMENT

Les maladies chroniques des voies biliaires sont, en général, associées à des cholangiocarcinomes périphériques, c'est-à-dire affectant les petites voies biliaires intrahépatiques.

Les pathologies à l'origine d'une inflammation chronique des voies biliaires semblent favoriser les cholangiocarcinomes des grosses voies biliaires.

► PLUS SPÉCIFIQUEMENT...

- Les colites inflammatoires et particulièrement la rectocolite hémorragique (RCH) :

Elles exposent à un risque accru de cholangiocarcinome. Un cancer biliaire apparaît chez 1,4 % des patients dans les 20 ans suivant le diagnostic de RCH.

- La cholangite sclérosante primitive des voies biliaires :

C'est une affection rare, caractérisée par une fibrose oblitérante des voies biliaires souvent associée à une colite inflammatoire.

Le risque de développer un cholangiocarcinome est de 8 à 40 %, selon les publications.

- Les malformations congénitales des voies biliaires :

Elles représentent un facteur de risque reconnu. Il s'agit de malformations du canal commun biliopancréatique, des kystes du cholédoque et la maladie de Caroli .

Le développement de tumeurs pourrait être favorisé par une stase biliaire et un reflux de suc pancréatique, entraînant une inflammation locale chronique favorisant le développement de tumeurs, avec un risque de dégénérescence de 15 à 20 ans.

- Les anastomoses bilio-digestives :

Un cholangiocarcinome peut survenir après 10 ans d'évolution chez 2 % des patients ayant eu une anastomose hépatico-jéjunale et 6 à 7 % des patients ayant eu une sphinctéroplastie.

- Le cancer colique non polyposique héréditaire (HNPCC) :

Les tumeurs des voies biliaires sont plus fréquentes dans les familles atteintes du syndrome HNPCC , avec un risque relatif de cinq à huit (alors qu'il est supérieur à huit pour les tumeurs colorectales, de l'endomètre, de l'intestin grêle et de l'uretère).

Les autres tumeurs à risque relatif équivalent sont celles de l'ovaire et de l'estomac.

► **Plus récemment...**

D'autres facteurs de risque ont été identifiés : existence d'une cirrhose, infection à VIH ou VHC, consommation excessive d'alcool, diabète, le syndrome métabolique

La consommation de tabac peut, aussi, contribuer à cette pathologie.

► **Les distomatoses**

Ce sont dues à certains parasites rencontrés de façon endémique en Asie du Sud-Est, tels le Clonorchis sinensis et l' Opisthorchis viverrini . Ces parasitoses sont associées à une fréquence accrue de cancers des voies biliaires.

► **Le Thorotrast™**

C'est un ancien produit de contraste utilisé entre 1930 et 1950 qui a été à l'origine d'une

augmentation de ce type de maladie.

IV. Démarche diagnostique

► LES SIGNES & LES SYMPTÔMES

🚦 RIEN...

Le diagnostic est souvent porté de façon fortuite à l'occasion d'un bilan biologique systématique, de la découverte d'une anomalie radiologique lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal, ou lors de l'analyse anatomopathologique d'une pièce de cholécystectomie. En effet, ces tumeurs sont longtemps asymptomatiques et leurs symptômes sont peu spécifiques.

🚦 PARFOIS

Dans un tiers des cas environ, il peut exister des douleurs abdominales, un ictère (jaunisse) plus ou moins associé à un prurit, une altération de l'état général, mais ces signes se retrouvent seulement.

► L'EXAMEN CLINIQUE

Il est souvent proche de la normale. Il peut retrouver une hépatomégalie, une vésicule biliaire volumineuse ou des signes d' hypertension portale.

► LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

🚦 La prise de sang

Il peut exister, des signes de rétention biliaire avec une augmentation de la bilirubine conjuguée et/ou une atteinte du foie se traduisant par des signes de cytolyse.

🚦 Une augmentation des marqueurs tumoraux

Il n'y a pas de marqueurs tumoraux spécifiques des cholangiocarcinomes canalaire ou non mais, en pratique, le dosage du CA 19-9, de l'ACE et du CA 125 est souvent demandé.

L'ACE est élevé chez 30 % des patients avec cholangiocarcinome canalaire mais peut être élevé aussi dans le cadre d'une colite inflammatoire (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et d'une obstruction biliaire, par un calcul, par exemple.

Le CA 125 est élevé chez 40 à 50 % des patients avec cholangiocarcinome canalaire et suggère l'existence de métastases péritonéales.

Le CA 19-9 est élevé dans plus de 85 % des patients avec cholangiocarcinome canalaire se développant chez les patients qui ont une cholangite sclérosante.

L'imagerie médicale

L'échographie abdominale peut visualiser une dilatation des voies biliaires, mais la tumeur n'est pas toujours visible.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien permet de retrouver la tumeur dans 90 à 100 % des cas, et permet par ailleurs, après injection de produit de contraste de rechercher une extension locale, notamment vasculaire, des adénopathies, ou des localisations secondaires pulmonaires.

La cholangio-pancréatographie par IRM (CP-IRM) fournit une cartographie des voies biliaires et permet de localiser le siège de l'obstacle ainsi que de donner des renseignements sur l'extension locale [127]. Un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse seront réalisés en cas de point d'appel.

V. Classification

La classification TNM/AJCC est généralement utilisée pour caractériser l'extension de la maladie.

Les cholangiocarcinomes, subdivisés en :

 **cholangiocarcinomes intra-hépatiques** (« périphériques ») (10-20%), développés aux dépens des voies biliaires intra-hépatiques de deuxième ordre. Les carcinomes mixtes (hépato-cholangiocarcinomes) sont également classés selon cette classification ;

 **cholangiocarcinomes extra-hépatiques** :

proximaux ou péri-hilaires (tumeurs de Klatskin) (50%), développés aux dépens des canaux hépatiques commun, droit et/ou gauche;

 **distaux (30-40%)**, développés sur le cholédoque en aval de l'insertion du canal cystique ;

Tableau XIII : Classification TNM-UICC-AJCC (8^{ème} édition 2017) des cholangiocarcinomes intra-hépatiques

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases à distance
- TX : Non évaluable - T0 : Pas de tumeur primitive - Tis : Carcinome in situ (tumeur intra-canalaire) - T1 : Tumeur unique, sans invasion vasculaire - o T1a : ≤ 5 cm de grand axe - o T1b : > 5 cm de grand axe - T2 : Tumeur unique avec invasion vasculaire intra-hépatique, ou tumeurs multiples (avec ou sans invasion vasculaire) - T3 : Tumeur avec perforation du péritoine viscéral - T4 : Tumeur envahissant localement les structures extra-hépatiques via une invasion hépatique directe	- Nx : non évaluable - N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire régionale - N1 : Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)	- MX : non classable - M0 : pas de métastases à distance - M1 : présence de métastase(s) à distance

Tableau XIV : Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes intra-hépatiques

Stade	Classification pTNM
Stade IA	T1a, N0, M0
Stade IB	T1b, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade IIIA	T3, N0, M0
Stade IIIB	tout T-T4, N0-N1, M0
Stade IV	tout T, tout N, M1

Tableau XV : Classification TNM–UICC–AJCC (8^{ème} édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin)

T – Tumeur primitive	N–Adénopathies régionales	M – Métastases à distance
- TX : Non évaluable - T0 : Pas de tumeur primitive - Tis : Carcinome in situ / dysplasie de haut grade - T1 : Tumeur confinée à la voie biliaire (invasion jusqu'au muscle ou au tissu fibreux) - T2 : Tumeur dépassant la paroi de la voie biliaire - o T2a : Extension au tissu adipeux - o T2b : Extension dans le parenchyme hépatique adjacent - T3 : Atteinte unilatérale des branches de la veine porte ou de l'artère hépatique - T4 : - o Atteinte du tronc de la veine porte ou atteinte bilatérale des branches portales ou - o Atteinte de l'artère hépatique commune ou - o Atteinte bilatérale des canaux biliaires secondaires ou - o Atteinte unilatérale des canaux biliaires secondaires avec envahissement controlatéral de la veine porte ou de l'artère hépatique	- Nx : non évaluable - N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire régionale - N1 : 1 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux - N2 : 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux	- MX : non classable - M0 : pas de métastases à distance - M1 : présence de métastase(s) à distance

Tableau XVI : Stades pronostiques de l'AICC des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin)

Stade	Classification pTNM
Stade 0	Tis, N0, M0
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T1–T2b, N0, M0
Stade IIIA	T2a–T2b, N0, M0
Stade IIIB	T3, N0, M0
Stade IIIC	T4, N0, M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1
Stade IVB	tout T, tout N, M1

Tableau XVII : Classification TNM–UICC–AJCC (8^{ème} édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (au-delà de l'insertion du canal cystique)

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases à distance
- TX : Non évaluable - T0 : Pas de tumeur primitive - Tis : Carcinome in situ / dysplasie de haut grade - T1 : Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur moins de 5 mm de profondeur - T2 : Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 5 mm et moins de 12 mm de profondeur - T3 : Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 12 mm de profondeur - T4 : Atteinte du tronc cœliaque, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune	- Nx : non évaluable - N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire régionale - N1 : 1 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux - N2 : 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux	- MX : non classable - M0 : pas de métastases à distance - M1 : présence de métastase(s) à distance

**Tableau XVIII : Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux
(au-delà de l'insertion du canal cystique)**

Stade	Classification pTNM
Stade 0	Tis, N0, M0
Stade I	T1, N0, M0
Stade IIA	T1-T2, N0-N1, M0
Stade IIB	T2-T3, N0-N1, M0
Stade IIIA	T1-T2-T3, N2, M0
Stade IIIB	T4, tout N, M0
Stade IV	tout T, tout N, M1

VI. Prise en charge thérapeutique

► LA CHIRURGIE

La décision d'opérer

Elle sera prise après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant des chirurgiens, des oncologues et des radiologues. Cette décision fera suite au bilan d'opérabilité et d'extension [128].

Elle dépend de l'extension locale de la tumeur (uni- ou multifocale, nombre de segments hépatiques atteints), de l'extension vasculaire (l'atteinte de la veine porte est classiquement une contre-indication) et biliaire, de l'état général du patient et du foie non tumoral (atrophie hépatique).

L'existence de métastases à distance, d'une carcinose péritonéale ou d'adénopathies locorégionales représentent une contre-indication à la chirurgie [129].

Le type et l'étendue de la résection chirurgicale

Elle est variable selon les caractéristiques de cholangiocarcinome

- Périphérique, la résection portera sur les segments hépatiques envahis
- Péri-hilaire, l'opération consistera en une résection biliaire et hépatique
- Extra-hépatique, le type d'intervention sera fonction de la localisation de la tumeur

Le curage ganglionnaire et le picking ganglionnaire systématiques ne sont pas recommandés, ils permettent néanmoins une stadification de la maladie. Une extension ganglionnaire macroscopique est une contre-indication à la chirurgie.. Lorsque la chirurgie radicale n'est pas possible, un drainage (chirurgical, endoscopique ou transhépatique) peut être proposé pour diminuer les signes de rétention biliaire [130].

► **LA CHIMIOTHÉRAPIE**

En première ligne, les protocoles usuels, hors essais thérapeutiques, sont les suivants : GEMCIS : gemcitabine 1000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² à J1 et J8, toutes les 3 semaines soit 8 cycles est considéré comme un traitement de référence ou GEMOX 85 : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et oxaliplatine 85 mg/m² à J2, tous les 14 jours soit 12 cycles est mieux toléré [131] [132].

En traitement adjuvant, la capécitabine en deux prises par jour du premier au 14ème jour (cycle de 21 jours) pendant 6 mois est une option possible.

En deuxième ligne, on peut vous proposer : 5-FU + Leucovérine™ (LV5FU2) avec ou sans carboplatine ou 5-FU + Leucovérine™ + cisplatine [133]

► **Les principes du traitement**

- Cholangiocarcinome intra-hépatique : résection hépatique
- Cholangiocarcinome péri-hilaire : résection de la voie biliaire principale (VBP) + résection hépatique +/-résection pancréatique
- Cholangiocarcinome du bas cholédoque : résection VBP + résection pancréatique +/-résection hépatique

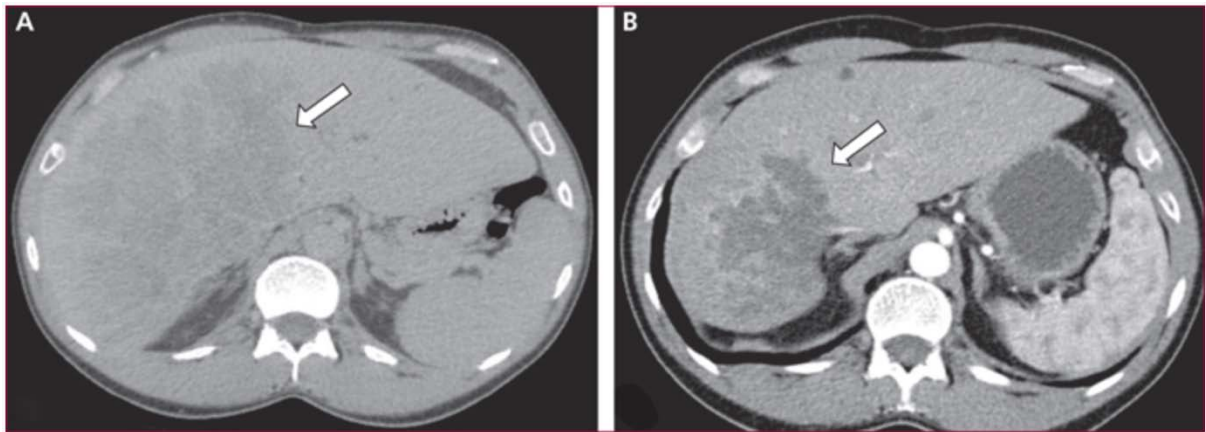


Figure 22 : Réduction importante du volume d'un gros cholangiocarcinome intrahépatique après traitement par l'association gemcitabine et sels de platine puis radioembolisation par l'Yttrium-90. La tumeur d'abord irrésécable (A) s'éloigne du pédicule gauche (flèche) en rétrécissant (B), ce qui rendra possible l'exérèse complète à travers une hépatectomie droite élargie 6 mois après le début du traitement. Noter l'atrophie du foie droit

► **Le suivi du traitement**

Il comprend, un scanner abdominal à 3 mois après chirurgie puis une surveillance clinique et biologique tous les 4 mois.

Un scanner abdominal sera aussi demandé toutes les 4 cures au cours des chimiothérapie [134].

C. LES CARCINOMES AMPULLAIRES

I. Généralités

LES AMPULLOMES VATERIENS...

Ce sont des tumeurs qui affectent l'ampoule de Vater qui est la région anatomique où se réunissent le canal cholédoque, qui évacue la bile, et le canal de Wirsung, qui écoule les sucs digestifs du pancréas, avant de déboucher dans la première partie de l'intestin grêle ou duodénum.

L'ampoule de Vater est un carrefour entre trois types de structures histologiques différentes qui toutes donner naissance à des tumeurs de natures différentes.

Les médecins anatomo-pathologistes distinguent deux formes souvent associées, les tumeurs papillaires correspondant à des formes le plus souvent végétantes et les tumeurs tubulo-acineuses (intestinales) volontiers infiltrantes. Cette classification a une implication pronostique et thérapeutique.

II. Épidémiologie

Ce sont des tumeurs rares représentant moins de 5 % des cancers affectant l'appareil digestif. L'incidence cumulée durant la vie est estimée entre 0.01 à 0.04 %.

Ces tumeurs se rencontrent entre 50 et 70 ans avec un âge moyen de 56 ans, et une légère prédominance masculine.

III. Facteurs de risques

Ce carcinome se développe le plus souvent à partir d'un adénome qui est une tumeur bénigne.

L'association à une lithiase biliaire est rencontrée dans 8 à 20 %.

L'association d'une tumeur ampullaire à une polypose rectocolique ou à un syndrome de Gardner est reconnue. Le risque d'ampullome est alors multiplié par 200 [135]

IV. Démarche diagnostique

► LES SIGNES

Les symptomatologies n'est pas spécifique de l'affection. On peut observer :

- ❖ Une jaunisse (ictère) en raison de l'obstruction des voies biliaires
- ❖ Une hémorragie digestive
- ❖ Des douleurs abdominales
- ❖ Une perte de poids
- ❖ Plus rarement une pancréatite aiguë

La découverte peut être fortuite au décours d'une endoscopie haute et représente actuellement plus de 30 % des cas

► LES MOYENS DIAGNOSTIQUES

L'imagerie médicale, l'échographie et l'écho-endoscopie, le scanner et la cholangio-wirsungo-IRM permettent de faire le diagnostic et le bilan d'extension.

V. Classification

La classification TNM/AJCC est généralement utilisée pour caractériser l'extension de la maladie.

Tableau XIX : Classification TNM–UICC–AJCC (8^{ème} édition 2017) des cancers de l'ampoule de Vater

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases à distance
- TX : Non évaluable - T0 : Pas de tumeur primitive - Tis : Carcinome in situ / dysplasie de haut grade - T1 : - o T1a : Tumeur limitée à l'ampoule de Vater ou au sphincter d'Oddi - o T1b : Tumeur dépassant le sphincter d'Oddi (invasion péri-sphinctérienne) et/ou envahissant la sous-muqueuse du duodénum - T2 : Tumeur envahissant la musculature du duodénum - T3 : Tumeur envahissant le pancréas - o T3a : Envahissement ≤ 5 mm dans le pancréas - o T3b : Envahissement > 5 mm dans le pancréas, ou envahissant le tissu péri-pancréatique ou la séreuse duodénale mais sans extension à l'axe cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure - T4 : Atteinte du tronc cœliaque, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune	- Nx : non évaluable - N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire régionale - N1 : 1 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux - N2 : 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux	- MX : non classable - M0 : pas de métastases à distance - M1 : présence de métastase(s) à distance

Tableau XX : Stades pronostiques de l'AICC des cancers de l'ampoule de Vater

Stade	Classification pTNM
Stade 0	Tis, N0, M0
Stade IA	T1a, N0, M0
Stade IB	T1b–T2, N0, M0
Stade IIA	T3a, N0, M0
Stade IIB	T3b, N0, M0
Stade IIIA	T1a–T1b–T2–T3, N1, M0
Stade IIIB	tout T–T4, tout N–N2, M0

Stade IV	tout T, tout N, M1
----------	--------------------

VI. Prise en charge thérapeutique

► LE TRAITEMENT

Environ 80 % de ces tumeurs sont opérables au moment du diagnostic. Le chirurgien peut réaliser plusieurs types d'opérations [136]

- Une duodénopancréatectomie céphalique, comme pour les cancers du pancréas
- Une ampullectomie endoscopique ou chirurgicale, en cas de toutes petites lésions
- Un drainage biliaire par prothèse mise en place par endoscopie ou anastomose bilio-digestive, gastro-jéjunale, dans le cas d'une maladie avancée pour permettre l'écoulement de la bile et des sucs pancréatiques

Les traitements non chirurgicaux sont la radiothérapie ou la chimiothérapie.

► Ampullectomie endoscopique

Indications :

Les critères de résécabilité endoscopique généralement admis sont les suivants : tumeur inférieure à 5 cm, absence de critères endoscopiques de malignité (lésion ulcérée ou hémorragique), absence de signes d'invasion en profondeur en écho-endoscopie (usT1), absence d'invasion des canaux biliaire ou pancréatique et biopsies en faveur d'une lésion adénomateuse.

En cas d'adénocarcinome sur les biopsies initiales, la décision thérapeutique est plus délicate. Le taux de résection curative est largement diminué en cas d'adénocarcinome, mais si l'atteinte reste intra-muqueuse le risque d'atteinte ganglionnaire est nul et le traitement endoscopique seul peut s'avérer suffisant. L'écho-endoscopie conventionnelle ne permet pas une visualisation fiable de la sous-muqueuse duodénale. L'utilisation d'une mini-sonde d'échographie endocanalaire peut aider, mais son accès est limité à quelques centres experts. Il n'est donc pas illogique de proposer un traitement endoscopique premier en cas

d'adénocarcinome ampillaire si l'évaluation endoscopique et écho-endoscopique initiale laisse suggérer une lésion possiblement intra-muqueuse. In fine, seule la pièce d'ampullectomie permettra une analyse histologique complète, laissant le choix d'une chirurgie de rattrapage en cas de lésion invasive.



Figure 23 : Écho-endoscopie pour le bilan d'extension d'une tumeur ampillaire T1



Figure 24 : Déroulement d'une procédure d'ampullectomie endoscopique
Dans l'ordre de lecture, capture à l'anse d'une lésion mixte endo et extra-ampillaire, aspect

après section, insertion d'un fil guide dans le canal de Wirsung et pose d'une prothèse pancréatique préventive.

► **LE SUIVI**

Il consiste en une surveillance clinique régulière , associée à une duodénoscopie avec biopsies et écho-endoscopie tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans pendant 3 ans.

► **LE PRONOSTIC**

Il dépend comme pour la majorité des cancers

Du degré d'infiltration de la tumeur, qui est l'élément pronostic majeur. Par exemple, les tumeurs végétantes sans infiltration au delà de la sous-muqueuse ont un bon pronostic...

Du grade histologique de la tumeur

De la possibilité d'extirper toute la tumeur ce que l'on appelle la radicalité de la résection

Le pronostic des ampullomes est globalement meilleur que celui du cancer du pancréas. Le nombre de malade en vie à 5 ans est de plus de 50 % pour les malades opérés et globalement de 34 %.



I. Introduction

- Prolifération tumorale à partir des cellules constituant la glande pancréatique
- Incidence en augmentation
- Quatrième cause de mortalité par cancer dans les pays développés
- Pronostic mauvais : Médiane de survie de 6 mois

II. Épidémiologie

- 10 % des cancers digestifs
- Quatrième cause de mortalité par cancer /pays développés (40000 décès/an dans l'UE)
- Il survient le plus souvent entre 70 et 80 ans, avec une incidence plus élevée chez l'homme que chez la femme

III. Facteurs de risques

Plusieurs facteurs sont aujourd'hui évoqués dans la genèse de ce cancer, en particulier le tabagisme. L'impact du régime alimentaire, notamment la présence d'une obésité, est évoqué mais non clairement démontré. De même, le lien entre la maladie et la présence d'un diabète, d'une consommation élevée d'alcool ou encore d'une pancréatite chronique est encore débattu. Une prédisposition familiale est en cause dans 5 à 10 % des cas.

IV. Formes histologiques

a. Macroscopie :

- taille de quelques mm à plusieurs cm
- siège :
 - tête 60%
 - corps 15%

- queue 15%

b. Histologie :

- Adénocarcinome (pancréas exocrine) 90 %
- à cellules de type canalaire
- à cellules acineuses
- autres : carcinoïde, insulinome, vipome, gastrinome, glucagonome,, somastatinome

V. Diagnostic et bilan initial

1. Objectifs du bilan initial

- Confirmer toute suspicion diagnostique et préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur.
- Annoncer le diagnostic au patient conformément aux préconisations du dispositif d'annonce² et lui apporter l'information nécessaire afin qu'il participe activement à sa prise en charge.
- Recueillir, pour guider la décision thérapeutique:
 - a) les éléments nécessaires pour la classification du cancer selon son stade et les autres critères pronostiques;
 - b) les éventuelles comorbidités du patient et contre-indications à certains traitements.
 - c) L'ensemble des éléments du bilan initial guidera ensuite la décision thérapeutique.

2. Professionnels impliqués

Médecin généraliste, hépato-gastro-entérologue, chirurgien digestif, oncologue médical, radiologue, oncologue radiothérapeute, pathologiste, biologiste, anesthésiste, gériatre, psychologue, personnels paramédicaux, nutritionniste, réanimateur, assistants socio-éducatif.

3. Circonstances diagnostiques et examen clinique

Le diagnostic est le plus souvent retardé du fait d'une expression clinique tardive de la maladie.

La symptomatologie diffère selon la topographie tumorale.

Localisé le plus souvent à la tête du pancréas, le cancer du pancréas est le plus typiquement révélé par un ictère cholestatique nu (sans fièvre) pouvant être accompagné d'un prurit et d'apparition lentement progressive. Cet ictère peut être associé à une grosse vésicule et une altération de l'état général avec amaigrissement, et parfois des douleurs abdominales de type solaire.

En cas de localisation corpéo-caudale, une douleur de l'hypochondre gauche isolée peut amener au diagnostic mais cette localisation est souvent asymptomatique et la découverte est alors faite devant une altération de l'état général.

4. Examens complémentaires

► Imagerie

Le bilan d'imagerie s'appuie principalement sur l'échographie abdominale et la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Une imagerie complémentaire par échographie endoscopique ou IRM hépatique est parfois nécessaire. La cholango-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique n'a plus de place dans le bilan diagnostique [137].

▪ Échographie abdominale

L'échographie abdominale est l'examen de première intention devant une symptomatologie évocatrice de cancer du pancréas. Elle permet d'affirmer la dilatation des voies biliaires, permet parfois de visualiser la tumeur primitive et contribue au bilan d'extension locorégionale [138].

Devant une suspicion de cancer du pancréas, sa normalité ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic. L'échographie est complétée d'une imagerie complémentaire. Celle-ci permet de confirmer le diagnostic et d'établir le bilan d'extension locale et à distance.

- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne comportant un temps artériel et un temps veineux et des coupes fines

Le bilan d'imagerie comporte systématiquement une TDM thoraco- abdomino-pelvienne avec, en l'absence de contre-indication, une injection IV de produit de contraste iodé [139].

La TDM précisera la taille de la tumeur, sa topographie et son extension à distance.

⇒ La TDM permet d'apprécier les principales contre-indications à une chirurgie :

- La présence d'une métastase viscérale ou d'une carcinose péritonéale ;
- L'envahissement vasculaire (artère mésentérique supérieure, tronc coélique et artère hépatique, thrombose veineuse portale ou mésentérique) ;
- L'envahissement ganglionnaire à distance ;
- Une sténose du tronc coélique (qui doit être traitée avant la chirurgie du cancer).

⇒ La TDM permet d'isoler 3 types de situations :

- Tumeurs a priori résécables (10 % des cas)

La chirurgie est réalisée d'emblée : aucune exploration complémentaire n'est nécessaire, en particulier il n'est pas nécessaire d'établir la preuve histologique avant la chirurgie si l'image est typique.

- Tumeurs avec un doute sur la résécabilité (10 % des cas)

Une imagerie complémentaire est nécessaire et doit être discutée.

- o Si le doute est lié à une difficulté d'évaluation de l'extension locorégionale, une écho-endoscopie est réalisée pour analyser les rapports entre la tumeur et les axes vasculaires de proximité. Elle permet en outre de réaliser une biopsie à l'aiguille fine (en cas de non-résécabilité ou en cas de fort doute diagnostique).

- o En cas de doute sur une localisation secondaire hépatique, une IRM hépatique est réalisée.
- o Tumeurs non résécables : présence de métastases ou d'une extension locorégionale (80 % des cas)

La preuve histologique est indispensable avant l'instauration de tout traitement. Elle peut être obtenue par biopsie percutanée de la métastase hépatique ou de la tumeur primitive ou par une ponction-biopsie sous écho-endoscopie de la tumeur primitive.

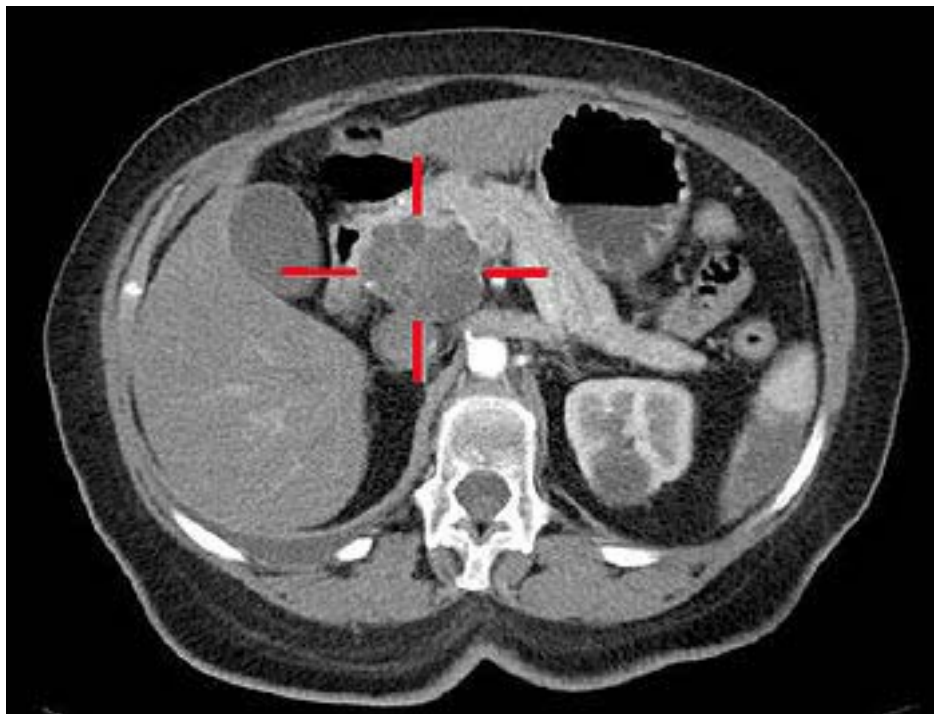


Figure 25 : Un adénocarcinome kystique de la tête du pancréas, sur une coupe faite au scanner avec injection de produit de contraste

► **Marqueurs tumoraux**

Il n'existe pas de marqueur tumoral à visée diagnostique. En particulier, le dosage du CA 19-9 est peu contributif car non spécifique. Il est notamment élevé en cas de cholestase.

► **Autres**

Les autres examens seront décidés par l'équipe spécialisée selon la présence de points d'appel cliniques particuliers (TDM cérébrale, scintigraphie osseuse, TEP-TDM...).

VI. Prise en charge thérapeutique

1. Objectifs

- Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
- Informer le patient des traitements envisageables.
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
- Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support⁶, en particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse ou de dénutrition, est systématiquement recherché.
- Proposer un soutien au patient et à son entourage.
- Accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge.

2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, elle concerne notamment : médecin généraliste, hépato-gastro-entérologue, chirurgien digestif, oncologue médical, radiologue, oncologue radiothérapeute, pathologiste, médecin nutritionniste, diététicien, gériatre, biologiste, anesthésiste, psychologue, personnels paramédicaux, infirmier, assistant socio-éducatif.

Le médecin traitant assure la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée. D'autres professionnels peuvent être sollicités en fonction du contexte clinique. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical), services et/ou unités mobiles de soins palliatifs.

3. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient :

- o de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, les précautions à prendre ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- o d'améliorer son adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager ses symptômes ;
- o de participer à la planification de son suivi après le traitement ;
- o de faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) ;
- o de comprendre et accepter une prise en charge nutritionnelle dès la phase diagnostique ;
- o d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

En outre, une information sera fournie :

- o sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux ;
- o Sur les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits.

4. Indications

Tableau 1 : Indications thérapeutique du cancer du pancréas

Tumeurs résécables	Tumeurs non résécables (avec ou sans métastase)
--------------------	---

► **Chirurgie**

La chirurgie d'exérèse tumorale est le seul traitement curatif d'un cancer du pancréas. Elle doit être systématiquement envisagée après évaluation de la résecabilité tumorale (voir chapitre bilan initial) et selon les comorbidités du patient.

Les interventions sont discutées en fonction de la localisation tumorale :

- Cancer de la tête : la duodéno pancréatectomie céphalique est la chirurgie de référence ;
- cancer du corps ou de la queue : la spléno pancréatectomie gauche est habituellement proposée.

En cas de découverte peropératoire d'une extension à distance, avec confirmation par l'examen extemporané, la pancréatectomie est alors contre-indiquée [140].

- **Examen anatomopathologique de la pièce opératoire**

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire doit notamment renseigner sur :

- les marges de résection en particulier la tranche de section pancréatique et la lame rétroportale ;
- le nombre de ganglions métastatiques sur le nombre de ganglions prélevés.

► **Chimiothérapie**

Après la chirurgie et en l'absence de contre-indication, un complément de six cures de chimiothérapie adjuvante par gemcitabine est recommandé [141].

D'autres associations de chimiothérapies sont en cours d'évaluation.

La chimiothérapie doit être instaurée dans un délai de 4 à 8 semaines après la chirurgie.

L'association d'une radio-chimiothérapie à base de 5 FU peut être discutée dans certains cas.

En cas de tumeur non résécable, une chimiothérapie et une radiothérapie peuvent contribuer à améliorer la survie, diminuer les douleurs et améliorer la qualité de vie du patient [142].

► **Chimiothérapies**

Le traitement de référence repose sur la gemcitabine en monothérapie, administrée de manière hebdomadaire. D'autres protocoles ayant fait l'objet de publications peuvent être discutés, notamment selon l'état général du patient. Plusieurs lignes de chimiothérapies peuvent être envisagées chez les patients répondeurs [143].

En l'absence de métastase et en l'absence de progression sous chimiothérapie seule, un complément de traitement par radio-chimiothérapie à base de 5FU peut être discuté [144].

► **Techniques de dérivation**

Un cancer de la tête du pancréas peut nécessiter en cas d'obstruction la pose de prothèses (bilaires ou duodénales) par voie endoscopique ou percutanée. En cas de cholestase, le drainage biliaire s'impose avant la réalisation de la chimiothérapie. En cas d'échec, un abord chirurgical doit être envisagé.

► **Douleur**

Pour les cancers du pancréas, la douleur résiduelle est fréquente et souvent invalidante. Elle nécessite une antalgie spécifique.

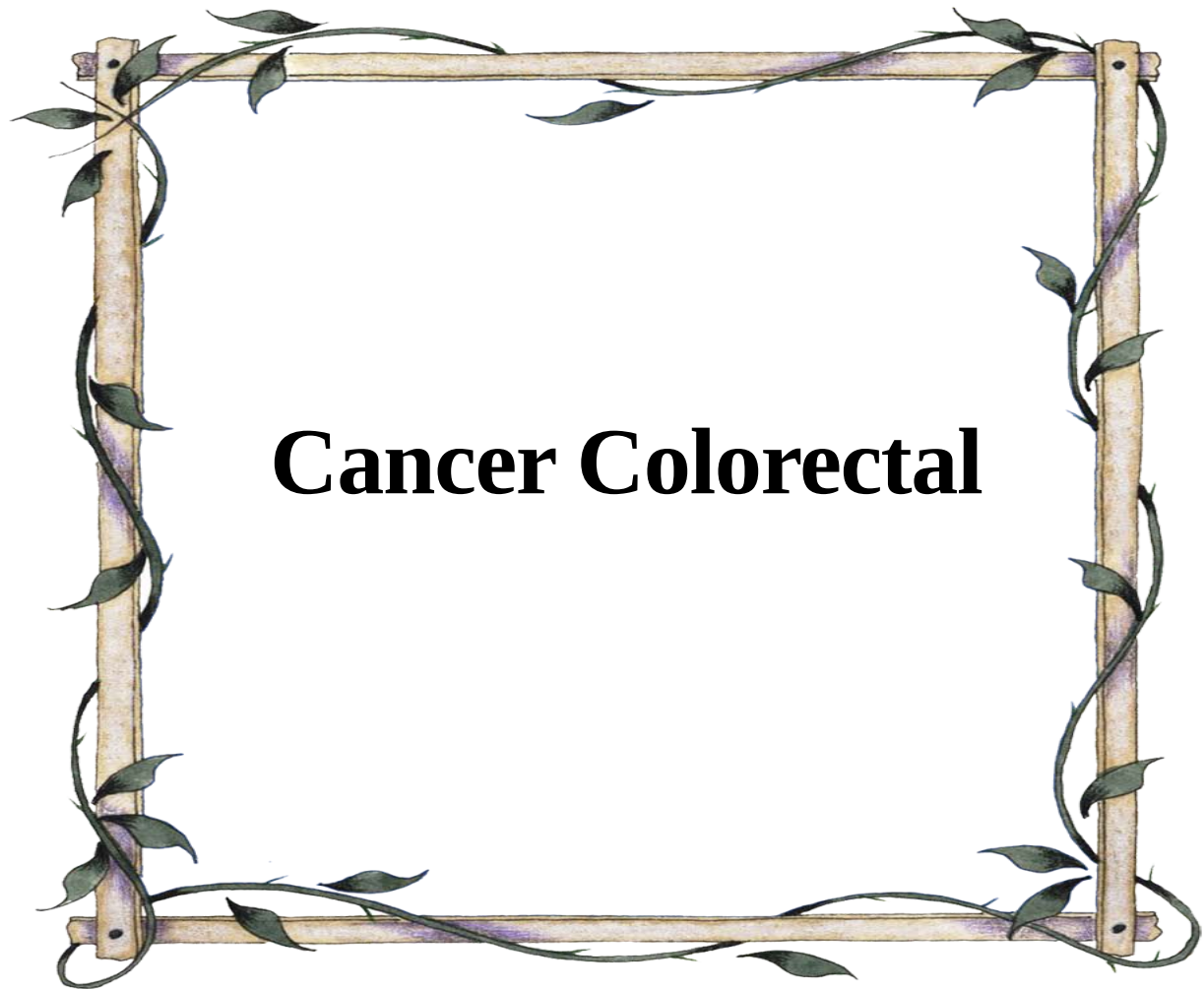
Les bénéfices attendus et les effets indésirables de ces traitements doivent être discutés en RCP avec le patient en lien avec le médecin traitant. L'alcoolisation du plexus coeliaque sous repérage écho-endoscopique ou percutanée sous contrôle de l'imagerie peut être proposée.

La radiothérapie peut être proposée dans les formes localement avancées ou dans les formes métastatiques hyperalgiques.

VII. Conclusion

- Cancer de très mauvais pronostic

- Nécessité d'avoir un diagnostic précoce
- La chirurgie est le seul traitement curatif
- La chimiothérapie a un effet bénéfique sur la survie et sur la qualité de survie
- Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire



I. Introduction

- Processus tumoral malin développé aux dépens de différentes tuniques de la paroi colorectale.
- Troisième cancer le plus fréquent
- Prédominance des adénocarcinomes
- Pronostic amélioré par le diagnostic et la prise en charge précoce

II. Épidémiologie

- L'incidence du cancer colorectal est estimée, en 2010, à 40 000 nouveaux cas dont 52 % chez l'homme. Il s'agit du 3^e cancer le plus fréquent [145].
- La maladie touche dans 95 % des cas des personnes âgées de plus de 50 ans avec un âge moyen au moment du diagnostic de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes [146].
- Au Maroc, le cancer colorectal est le troisième cancer le plus courant chez les hommes et les femmes

III. Facteurs de risques

Les cancers colorectaux :

- o sont sporadiques dans 80 % des cas ;
- o surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas ;
- o surviennent sur un terrain de prédisposition génétique dans 5 % des cas :
 - Type polyposé adénomateux familial (1%),
 - Type syndrome de Lynch (HNPCC) (3–5%).

Les facteurs de risque clairement identifiés sont :

- o l'alimentation et l'exercice physique insuffisant (surpoids, viande rouge, boissons alcoolisées, charcuterie) [147] ;

- o le tabagisme [148];
- o un antécédent de cancer ;
- o les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : la maladie de Crohn [149] et la rectocolite hémorragique, en particulier, dans leurs formes pancoliques évoluant depuis plus de 10 ans ;
- o L'âge.

À l'échelle de la population, on peut différencier 3 groupes en fonction du niveau de risque [149].

Les personnes à risque très élevé de développer un cancer colorectal sont celles avec des formes familiales liées à une prédisposition génétique, notamment :

- o un syndrome de Lynch (HNPCC) ;
- o une polypose adénomateuse familiale (PAF) [151].

Dans ces cas, une surveillance spécifique et une chirurgie prophylactique peuvent être indiquées. Elles doivent être évoquées et discutées avec les patients au cas par cas [152].

Les personnes à risque élevé de développer un cancer colorectal sont celles avec :

- o un antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal [153] ;
- o un antécédent familial au premier degré de cancer colorectal ou d'adénome > 1 cm survenu avant 65 ans ;
- o deux ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré de cancer colorectal quel que soit l'âge de survenue ;
- o une maladie inflammatoire chronique : rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn particulièrement en cas de pancolite.

Les personnes à risque moyen de développer un cancer colorectal sont les sujets de plus de 50 ans des deux sexes.

IV. Formes histologiques

- Les adénocarcinomes sont les plus fréquents (> 95 %).
- Les autres types sont les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes digestifs, les tumeurs stromales et les sarcomes.

V. Diagnostic et bilan initial

1. Circonstances de découverte

Le diagnostic de cancer colorectal doit être évoqué devant les signes cliniques suivants :

- o Des rectorragies, même en cas de pathologie hémorroïdaire patente ;
- o Une anémie ferriprive sans cause évidente ;
- o Des symptômes digestifs peu spécifiques (en particulier après 40 ans) mais d'apparition récente ou récemment modifiés (troubles du transit : alternance diarrhées / constipation, douleurs abdominales) ;
- o Une masse à la palpation abdominale ou au toucher rectal ;
- o Un syndrome rectal (faux besoins, ténésmes, épreintes).

Tous ces symptômes doivent conduire à une exploration.

2. Démarche Diagnostique

► Interrogatoire

L'interrogatoire précise notamment :

- o les facteurs de risque et les comorbidités ;
- o les antécédents personnels et familiaux et leur âge de survenue :
 - de cancer colorectal,
 - d'adénome colorectal,
 - d'un cancer appartenant au syndrome de lynch ; en particulier le cancer de l'endomètre

- de polypose adénomateuse familiale

Les antécédents familiaux de cancer doivent être recherchés sur les 3 dernières générations.

► **Examen clinique**

L'examen clinique comprend :

- o une évaluation de l'état général et nutritionnel (taille, poids, amaigrissement récent);
- o un examen de l'abdomen ;
- o des touchers pelviens ;
- o une palpation des aires ganglionnaires ;

Chez le patient symptomatique, le test de recherche de sang occulte n'a pas de place dans le diagnostic initial. Par ailleurs, le dosage de l'ACE n'est pas un examen d'orientation diagnostique. Il pourra être réalisé en cas de cancer confirmé.

À ce stade de la prise en charge, un avis spécialisé est nécessaire pour confirmation du diagnostic.

3. Confirmation Diagnostique

► **Coloscopie totale : confirmation du diagnostic**

La réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies des lésions suspectes est un examen indispensable pour le diagnostic du cancer colorectal. À cet égard, la qualité de la préparation constitue un préalable indispensable.

Lorsqu'une coloscopie n'est pas possible ou est incomplète, une coloscopie virtuelle par scanner peut être réalisée par des équipes entraînées [154].

Tout autre examen, par exemple le coloscanner à l'eau, n'est à envisager que dans des cas particuliers. Le diagnostic du cancer colorectal est établi par l'examen anatomopathologique de prélèvements biopsiques coloscopiques.

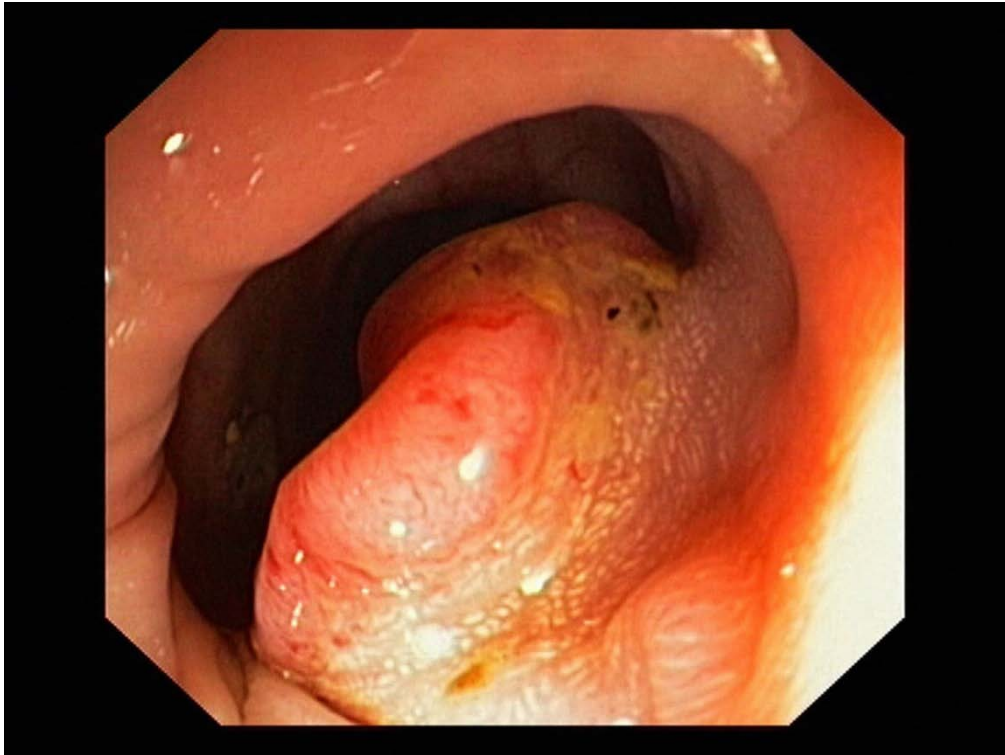


Figure 26 : Vue coloscopique d'un adénocarcinome du côlon

4. Bilan d'extension

► Biologie

- Marqueurs tumoraux : seul le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) peut être réalisé dans le bilan initial du cancer colorectal. L'ACE revêt un intérêt pronostique dans les situations métastatiques. Le dosage du CA 19-9 n'est pas indiqué [155].
- Hémogramme.
- Tests des fonctions rénale et hépatique.

► Imagerie

Le bilan d'imagerie repose sur la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste.

D'autres examens peuvent être utilisés en complément, notamment:

- o une échographie hépatique ;
- o une IRM hépatique, en particulier si présence de métastases [156] ;
- o tout autre examen (scintigraphie osseuse ou TDM cérébrale) en fonction des symptômes.

La TEP-TDM n'est pas systématique et n'est indiquée qu'après discussion en RCP.

En cas de cancer du bas ou du moyen rectum lorsqu'une évaluation loco-régionale est nécessaire, l'IRM pelvienne est systématique, sauf en cas de petite tumeur où l'échographie endo-rectale sera privilégiée [157].



Figure 27 : Scanner abdominal, avec lavement à la gastrographine. 1, Sacrum. 2, Acétabulum. Flèche, Le cancer du côlon correspond à l'épaississement pariétal avec une image de "trognon de pomme" sectionnée transversalement.

► Classification

Tableau XXII : CLASSIFICATION UICC 2017 du cancer du colon

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases
- TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive - T0 : Pas de signe de tumeur primitive - Tis : carcinome <i>in situ</i>, tumeur intra-muqueuse envahissant la lamina propria (chorion) sans extension à travers la musculaire muqueuse à la sous-muqueuse - T1 : Tumeur envahissant la sous-muqueuse - T2 : Tumeur envahissant la musculaire - T3 : Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques non péritonisés - T4 : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral - o T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral - o T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures	- NX : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales - N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale - N1 : Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux - o N1a : Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional - o N1b : Métastases dans 2–3 ganglions lymphatiques régionaux - o N1c : Nodule(s) tumoral, satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non-péritonisés péri-coliques sans métastase ganglionnaire régionale - N2 : Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux - o N2a : Métastase dans 4–6 ganglions lymphatiques régionaux - o N2b : Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux	- M0 : pas de métastase - M1 : présence de métastase (s) à distance - o M1a : métastase (s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional) - o M1b : Métastases dans plus d'un organe - o M1c : Métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

Tableau XXIII :Regroupement des Cancers du côlon en stades pronostiques

Stade	Classification pTNM
Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1–2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1–T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3–T4a N1N1c M0, pT2–T3 N2a M0, pT1–T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3–T4a N2b M0; pT4b N1–N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b
Stade IVC	tout T, tout N, M1c

Tableau XXIV : Classification UICC 2017 du cancer du rectum

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases
- TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive - T0 : Pas de signe de tumeur primitive - Tis : Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria - T1 : Tumeur envahissant la sous-muqueuse - T2 : Tumeur envahissant la musculuse - T3 : Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonisés - T4 : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral - o T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral - o T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures	- NX : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales - N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale - N1 : Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux - o N1a : Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional - o N1b : Métastases dans 2–3 ganglions lymphatiques régionaux - o N1c : Nodule(s) tumoral, satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non-péritonisés péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale - N2 : Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux - o N2a : Métastase dans 4–6 ganglions lymphatiques régionaux - o N2b : Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux	- M0 : pas de métastase - M1 : présence de métastase (s) à distance - o M1a : Métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional) - o M1b : Métastases dans plus d'un organe - o M1c : Métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

Tableau XXV : Regroupement des Cancers du rectum en stades pronostiques

Stade	Classification pTNM
Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1–2 N0 M0
Stade II	pT3,pT4 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade III	Tous T N1,N2 M0
Stade IIIA	T1,T2 N1 M0 T1 N2a M0
Stade IIIB	T3,T4a N1 M0 T2,T3 N2a M0 T1,T2 N2b M0
Stade IIIC	T4a N2a M0 T3,T4a N2b M0 T4b N1,N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b
Stade IVC	tout T, tout N, M1c

5. Bilan préthérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique identifie les comorbidités et évalue l'état général (classification OMS) et la faisabilité des différentes options de traitement. Des examens complémentaires peuvent être utiles en cas de chimiothérapie de première intention.

Un bilan nutritionnel clinique et biologique est réalisé²⁴ (poids, taille et perte de poids).

Il est important de noter que 10 à 15 % des patients sont dénutris au moment du diagnostic et que cela impose une prise en charge nutritionnelle avant tout traitement spécifique.

Ces éléments guideront ensuite la décision thérapeutique discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

VI. Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord mutuel. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient [158] et adressé au médecin traitant.

Les options thérapeutiques sont définies en fonction du stade de la tumeur.

Tout patient âgé de 75 ans et plus devrait bénéficier d'une évaluation gériatrique, avant la présentation de son dossier en RCP, afin de conduire le traitement le plus adapté.

Le pronostic dépend de l'extension de la maladie au moment du diagnostic. Une fois le traitement décidé avec le patient, la prise en charge doit débuter dans un délai d'1 mois [159].

1. Stratégies thérapeutiques

a. Stratégies thérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer du côlon ou du tiers supérieur (intrapéritonéal) du rectum

La chirurgie est le traitement de référence des cancers du côlon chaque fois qu'elle est possible.

Il n'y a pas, sauf exception, de traitement endoscopique (mucosectomie, polypectomie et dissection sous-muqueuse) d'une lésion cancéreuse avérée.

En effet, lorsque la résection endoscopique d'un polype a permis l'ablation d'une lésion cancéreuse limitée ne présentant pas de facteurs pronostiques histologiques péjoratifs (stade 0 = Tis-T1sm1*), elle en constitue, en général, le seul traitement.

Lorsque ces critères ne sont pas remplis, une intervention chirurgicale sera nécessaire pour laquelle se pose le problème de la localisation exacte du polype réséqué.

Tableau XXVI : Stratégies thérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer du côlon ou du tiers supérieur (intrapéritonéal) du rectum

Stade	Indication thérapeutique
I=T1–T2N0M0	La chirurgie seule est recommandée, en dehors des cas où le traitement endoscopique a été jugé suffisant après avis d'un spécialiste.
II=T3–T4N0M0	En l'absence de facteurs de risque de récurrence : - chirurgie. En présence de facteurs de risque de récurrence : - chirurgie ; - le rapport bénéfice/risque d'une chimiothérapie adjuvante (gain de 3% de survie à 5 ans) sera discuté en RCP avec le patient.
III=tous TN1–N2M0	Chirurgie et chimiothérapie adjuvante dans un délai de 8 semaines et durant 6 mois après la chirurgie.
IV: stade métastatique	La prise en charge de ces patients est discutée au cas par cas en RCP qui prendra en compte le caractère symptomatique du tumeur primitive ainsi que le caractère résécable ou non résécable des métastases. En l'absence de contre-indication, la plupart des patients se voient proposer une chimiothérapie. L'efficacité de la chimiothérapie doit être évaluée tant sur le plan clinique qu'en imagerie, tous les 2 à 3 mois. En cas de réponse, la chirurgie doit être rediscutée. Les formes métastatiques compliquées d'occlusion, d'hémorragie ou de perforations sont prises en charge en urgence. La plupart des métastases sont hépatiques ou pulmonaires, dans ce cas : - si une exérèse complète est possible : - chimiothérapie péri-opératoire, - chirurgie dont les modalités seront discutées en RCP - si une exérèse complète semble impossible d'emblée : - chimiothérapie puis les patients sont réévalués régulièrement en RCP (discussion chirurgie vs. poursuite de la chimiothérapie).

b. Stratégies thérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer des 2/3 inférieurs (sous-péritonéaux) du rectum

Tableau XVII : Stratégies thérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer des 2/3 inférieurs (sous-péritonéaux) du rectum

Stade	Indication thérapeutique
T1sm1	La chirurgie seule est recommandée, en dehors des cas où le traitement endoscopique a été jugé suffisant après avis d'un spécialiste.
N0M0	Réssection chirurgicale : traitement de référence. Le traitement local incluant la résection par voie transanale ou la radiothérapie exclusive ne peut être proposé que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

3,N0,M0etT1àT3N+ résécables	Radiothérapieou radio- chimiothérapie suivie d'une chirurgie (résection antérieure du rectum avec excès et totale du mésorectum)
meurs T4,M0 dont la résection R0	Radio-chimiothérapie préopératoire puis réévaluation par imagerie pour discussion en RCP du type d'exérèse Toute indication d'une chimiothérapie adjuvante ne peut être faite qu'après discussion en RCP.
e métastatique	idem

2. Description des modalités thérapeutiques

a. Chirurgie

Avant toute chirurgie carcinologique du tube digestif, une prise en charge nutritionnelle [160] est assurée chez tous les patients. En postopératoire, elle est recommandée uniquement chez les patients dénutris [161].

Tableau XXVIII : Description de modalité thérapeutique : chirurgie

Côlon	Rectum
-------	--------

Le manuel d'apprentissage de l'oncologie digestive pour l'étudiant en médecine

– Élaboration d'une application mobile –

peut être réalisée par chirurgie ouverte ou par calent compte dustad delatumeur, des contre- attentes du patient. peut être nécessaire en cas d'occlusion. Une colostomie saire en cas de complications (fistules, désunion elles peuvent, l'une et l'autre, être temporaires.	Les modalités de la résection rectale varient en fonction du siège de la tumeur, de son extension éventuelle, du voisinage, des comorbidités, de l'état général du patient et de l'état du sphincter anal. Trois modalités sont possibles : ▪ l'exérèse locale transanale; ▪ la résection antérieure du rectum avec exérèse totale du mésorectum accompagnée ou non d'une résection gastrique; ▪ l'amputation abdomino-périnéale du rectum avec colostomie définitive. La chirurgie coelioscopique est une alternative à la chirurgie ouverte. Les règles de la conservation sphinctérienne, après résection rectale pour cancer, ont évolué. Cette conservation est de plus en plus fréquente. La possibilité de la conservation doit être discutée avec le patient et modulée en tenant compte des résultats fonctionnels attendus et de la possibilité de réintervention. Lorsqu'elle est possible, la conservation des nerfs pelviens pour préserver les fonctions urinaires et sexuelles doit être l'objectif de l'intervention chirurgicale. En cas d'anastomose colorectale basse, une stomie temporaire de dérivation est souvent réalisée mais n'est pas systématique. La fermeture de la stomie est habituellement faite entre le 2^e et le 3^e mois en l'absence de complications. En cas de proposition d'amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive, un second avis chirurgical doit être obtenu. En cas de création de stomie, un temps dédié au choix du site de la stomie, à l'information du patient et à la préparation du lieu en préopératoire. Un premier contact avec un(e) infirmier(ère) entéro-stomathérapeute est recommandé. Lors du retour à domicile, le médecin traitant recevra dès la sortie du patient un courrier informatif et les consignes de soins seront fournies également à l'attention de l'équipe infirmière qui assurera le suivi du patient.
---	--

b. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique est réalisé sur la pièce d'exérèse. Il précise le type histologique de la tumeur, son stade selon la classification pTNM (annexe 2) et la qualité des marges de résection. Tous les ganglions lymphatiques doivent être prélevés et analysés. Il est recommandé

de rechercher et d'examiner au moins 12 ganglions lymphatiques [162].

En cas d'exérèse locale, le compte rendu anatomopathologique doit fournir les précisions nécessaires et suffisantes pour définir la qualité de l'exérèse. En cas d'insuffisance de cette dernière, une indication chirurgicale complémentaire sera posée après discussion multidisciplinaire.

Cet examen permet également :

- de rechercher une instabilité des microsatellites en immunohistochimie et/ou en PCR :
- chez les patients de moins de 60 ans,
- quel que soit l'âge, chez les patients ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch (cancer de l'endomètre, cancer du côlon).

Cette recherche a pour objectif d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique à la recherche d'un syndrome de Lynch. Le résultat de cette recherche peut être un élément décisionnel dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante ;

- de rechercher les biomarqueurs pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements (exemple : détermination du statut de mutation du gène KRAS, prédictif de résistance aux anti-EGFR si la mutation est présente, en situation métastatique).

Les tests à des fins diagnostiques ou thérapeutiques sont effectués, pour l'ensemble des patients du territoire, par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire [162].

La conservation et l'utilisation de ces prélèvements en recherche nécessitent que l'accord du patient soit recueilli et archivé.

c. Oncogénétique

Une consultation d'oncogénétique doit être proposée, à la recherche d'une mutation, en cas de susp

ici on définit le héréditaire :

- o antécédents familiaux ;
- o et/ou critères endoscopiques (grand nombre de polypes) ;
- o et/ou critères anatomopathologiques ou moléculaires.

Cette recherche n'a pas d'impact décisionnel immédiat. Elle permet de définir le rythme et les modalités de la surveillance du patient et, après accord du patient, des membres de sa famille. Les conclusions peuvent nécessiter plusieurs mois.

d. Radiothérapie

La radiothérapie administre la dose nécessaire sur les zones à traiter en épargnant les tissus sains environnants (grêle, côlon sigmoïde, vessie, utérus, ovaires, prostate, têtes fémorales, peau périnéale). Elle est réalisée dans le cancer du tiers inférieur ou moyen du rectum, à titre curatif ou palliatif [164].

Avant toute radiothérapie, un scanner en position de traitement ou de centrage doit être réalisé. L'irradiation peut être réalisée par :

- o Radiothérapie externe ; afin de diminuer les complications de la radiothérapie, l'imrt (Intensity-modulated radiation therapy) en association avec l'igrt (Image guided radiation therapy) peut être envisagée, la place de cette technique dans cette indication reste à établir ;
- o Radiothérapie endo-cavitaire (radiothérapie de contact), envisageable pour certaines tumeurs.

La dose peut être délivrée durant une période de 5 semaines (25 séances) ou de 5 jours (5 séances) selon l'avis de la RCP. Dans le 1^{er} cas, la chirurgie est réalisée dans un délai de 6 à 8 semaines après la radiothérapie. Dans le 2^d cas, elle est réalisée dans un délai inférieur à 10 jours ou différée (6 semaines).

Au cours de la radiothérapie, une surveillance, au moins une fois par semaine, est réalisée pour évaluer la tolérance au traitement (état général, nutritionnel, etc.).

e. Chimiothérapie

Les protocoles utilisés dans le cancer colorectal, dans le cadre de l'AMM, associent principalement [165]:

- o pour les stades non métastatiques : le 5-fluoro-uracile, l'oxaliplatine, l'irinotecan, la capécitabine, la leucovorine (acide folinique), la mitomycine C ;
- o pour les stades métastatiques : l'oxaliplatine, l'irinotecan, le 5-fluoro-uracile, la leucovorine (acide folinique), la capécitabine, le raltitrexed, l'uracile-tégafur, la mitomycine C ainsi que des traitements ciblés tels que le cétuximab, le panitumumab et le bévacizumab (aucun facteur prédictif de réponse n'a été identifié pour cette molécule) [166].

Il peut être proposé au patient de participer à une sa thérapie.

Le choix des molécules est discuté en RCP. Ce choix tient compte du stade et des caractéristiques de la tumeur, de l'état général du patient, des maladies associées, et du projet thérapeutique du patient (possibilité de résection des métastases).

La réalisation de la chimiothérapie nécessite, généralement, la pose d'une voie veineuse centrale (chambre à cathéter implantable ou cathéter tunnélisé). La chambre implantable n'exclut pas des soins particuliers en dehors des cures et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.

Avant chaque cure, le bilan standard comprend un examen clinique (température, poids, taille, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle, examen cutané, évaluation de la tolérance aux cures précédentes et recherche d'effets secondaires) et des examens biologiques dont la nature est à adapter au traitement reçu.

En fonction des résultats, la cure de chimiothérapie peut être reportée ou les doses sont éventuellement adaptées.

VII. Suivi

► Recherche de signes évocateurs de récurrence ou de second cancer

En l'absence de récurrence, la durée de la surveillance d'un patient traité pour un cancer colorectal est de 5 ans. Au-delà de cette durée, le patient traité reste à risque élevé de cancer et donc bénéficie tous les 5 ans d'un dépistage par coloscopie.

Le rythme du suivi des patients traités pour un cancer colorectal est détaillé dans le tableau 5. Le suivi dépend du type de cancer, du stade auquel il a été diagnostiqué et des traitements reçus. Le programme de suivi doit être établi par l'équipe référente du traitement [167].

Ce suivi repose sur l'examen clinique, la biologie, l'endoscopie et l'imagerie. L'imagerie peut comprendre au minimum une radiographie thoracique et une échographie abdominale ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Ces modalités doivent être adaptées en fonction du patient (terrain, résultats du bilan préthérapeutique) et des possibilités thérapeutiques en cas de récurrence [168].

Les examens supplémentaires sont guidés par les symptômes et dépendent de chaque situation clinique.

Le suivi comprend un temps d'échange avec le patient pour l'accompagner en fonction de ses besoins dans l'après-cancer.

En l'absence de données de haut niveau de preuve dans la littérature, le rythme de suivi proposé repose sur un consensus d'experts.

**Tableau XXIX : Programmedesuivipost-
thérapeutiqueendehorsdespatientsàrisqueélevéoutrèsélevé**

Examens	Rythme
Examenclinique	Tousles3moispendant3anspuis tousles6 moispendant2 ans
ACE(optionnel)	Tousles3moisles3premièresannéesavec bilanencasd'élévation
Coloscopie	1- Sicoloscopieinitialeincomplèteoudemauvaisequalité ou non réalisée en préopératoire : à refaire dansles6moispostopératoires 2- Aprèslachirurgie :contrôleà2ou3anspuis tousles5ans,si normale 3- Lerythmedépendradelaprésenceounond'adénomes.La coloscopie doit être poursuivie jusqu'àun âge raisonnable dont l'appréciation sera faite par lepraticien.
Coloscopievirtuelle	Encas d'impossibilitédéréaliserunecoloscopie
Tomodensitométriethoraco-abdomino-pelvienn avecinjection	Lafréquenceestàdéterminerenfonctiondustadeetdesfacteursde risque.
À défaut d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienn avec injection □ TDM sans injection compl éteé par	
Échographieabdominale	Engénéral,tousles3à6moispendant3anspuis tousles6moispendant 2 ans
Radiographiepulmonaire	Annuellependant5ans
TEP-TDM du corpsentier	Encas d'élévationdel'ACE et négativitéouambiguïtédu bilanparailleurs

VIII. Conclusion

- Cancer Colorectal : fréquence élevée
- Chirurgie : traitement de référence
- Progrès thérapeutiques et affinement diagnostique permis par la biologie moléculaire
- Intérêt dépistage du cancer à stade précoce



Cancer du canal anal

I. Généralités

► LE CANAL ANAL

C'est la partie terminale du tube digestif, mesurant 3 à 4 cm et située entre le rectum et la peau de la marge de l'anus.

► UN CANCER PEU FRÉQUENT

Le cancer de l'anus est une maladie peu fréquente du tube digestif. Il représente environ 2,5 % des cancers digestifs, mais son incidence est en augmentation depuis ces trente dernières années vraisemblablement en raison de l'expansion des maladies sexuellement transmissibles.

L'incidence standardisée annuelle est de 1 pour 100 000 personnes ce qui représente environ 2 000 nouveaux cas par an, en France [169].

► LES FEMMES ÉTAIENT PLUS SOUVENT TOUCHÉES

Il est classiquement plus fréquent chez la femme, avec de deux à six femmes pour un homme, mais la démographie des formes masculines est en train de changer avec l'évolution des conduites sexuelles et l'augmentation de l'incidence des antécédents de condylomes.

L'âge moyen de survenue est de 65 ans, il est rare avant 40 ans et exceptionnel avant 30 ans.

► UN CANCER ÉPIDERMOÏDE DANS 90 % DES CAS

Contrairement aux cancers colorectaux, le cancer anal est un carcinome épidermoïde, comme la plupart des cancers de la peau et des muqueuses.

► UN CANCER QUI RESTE LONGTEMPS LOCALISÉ...

Le cancer du canal anal reste longtemps localisé et seuls 5 à 10 % des patients vont présenter des métastases viscérales.

II. Facteurs de risques

► ÉTABLIS

Ils sont différents de ceux des cancers colorectaux. Les principaux facteurs de risque sont les suivants [170] [171]:

- L'infection au papillomavirus (HPV – Human Papillomavirus Virus) et les condylomes. Les HPV16 et 18 sont présents dans 90 % des tumeurs ! Ceci justifie un dépistage chez les femmes à risque (infection HPV, infection par le VIH, antécédents de néoplasie intraépithéliale de la vulve de grade 3 (NIV3), de néoplasie intraépithéliale vaginale de grade 3 (NIVa3), de cancer de la vulve ou de cancer du vagin, ou présentant une immunosuppression) [172]
- Un antécédent de cancer du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin
- Les antécédents de maladies sexuellement transmissibles (MST)
- La séropositivité VIH
- Les pratiques sexuelles à risque et des partenaires sexuels multiples
- Une immunodépression après une greffe d'organe

► LES AUTRES

Les autres facteurs de risque sont :

- Le tabagisme
- Les habitudes sexuelles
- Le SIDA pour lequel la fréquence du cancer de l'anوس est multipliée par 43...
- L'utilisation prolongée de cortisone ou de corticoids

► **EN RESUME**

Tableau XXXI : Populations à risque de cancer du canal anal

Populations à risque
▪ Personnes vivant avec le VIH ▪ Personnes ayant des relations sexuelles anales ▪ Lésions dysplasiques anales ou génitales HPV induites ▪ Carcinome HPV induit génital ou ORL ▪ Transplantation d'organe solide ▪ Maladie de Crohn notamment en cas de lésions ano-périnéales associées ▪ Maladies auto-immunes (lupus) ▪ Immunodépression acquise ou induite.

III. Diagnostic et bilan initial

1. Un peu d'anatomie

Le canal anal s'étend du rectum à la peau périanale. Il mesure trois à quatre centimètres de longueur.

En avant, le canal anal est en rapport avec le noyau fibreux central du périnée et les muscles qui s'en détachent. Chez l'homme, il est proche du bulbe urétral, de l'urètre et des glandes de Cowper*. Chez la femme, il est en rapport avec la paroi postérieure du vagin.

2. Circonstances de découverte

Les principaux signes cliniques faisant suspecter un cancer du canal anal sont :

- Des saignements (rectorragies)
- Des douleurs anales
- Une lésion anale persistante
- Une incontinence anale

3. Bilan initial

Il comporte un examen clinique, incluant un examen proctologique, dans certains cas sous anesthésie générale et, le cas échéant, un examen gynécologique.

Une étude histologique des lésions sera réalisée à partir des tissus obtenus lors de la biopsie.

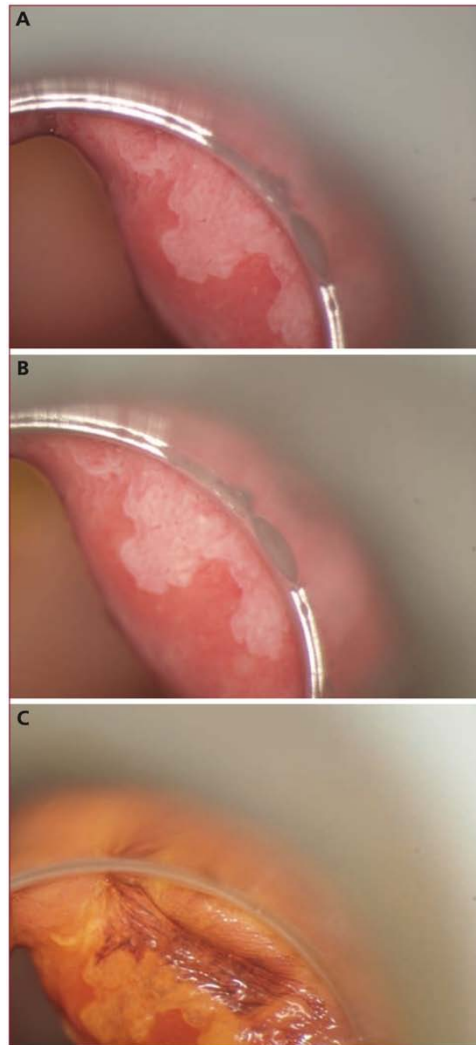


Figure 28 : Anuscopie de haute résolution : Sémiologie lésionnelle d'une lésion d'AIN2 blanchissant sous acide acétique. A) Avant coloration. B) Blanchiment après application d'acide acétique. C) Coloration jaune safran après application de lugol dite « lugol négative ».

4. Bilan d'extension

Il repose sur les investigations suivantes :

- Un scanner ou une échographie abdomino-pelvienne [173] [174]
- La 18-FDG (TEP-18-FDG) est recommandée en tant qu'option dans la stadification initiale du cancer du canal anal ainsi que pour détecter une récurrence [175].
- Une radio pulmonaire

Ces examens permettent d'évaluer, en plus de la taille de la tumeur et de l'extension locorégionale pelvienne, l'atteinte ganglionnaire et l'extension métastatique qui touche préférentiellement le foie, le poumon et l'os.

5. Bilan préthérapeutique

Ce sont les suivants :

- Une écho-endoscopie endo-anale (EES)
- o La sérologie VIH (test de dépistage du SIDA).

IV. Les formes de la maladie

► LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES

Ils se présentent sous forme d'un bourgeonnement, d'une ulcération ou bien d'une infiltration plus ou moins sténosante.

Les spécialistes décrivent plusieurs sous-catégories de cancers épidermoïdes de l'anus, à larges cellules kératinisantes, non kératinisantes (type transitionnel ou cloacogénique), ou très différenciées (basaloïde).

Il faut savoir que les tumeurs de la marge anale envahissant le revêtement cutané pileux sont classées avec les tumeurs cutanées.

► **LES AUTRES FORMES**

Les carcinomes cloacogéniques représentent 8 à 10 % de ces cancers. Ils naissent de la muqueuse transitionnelle.

Les adénocarcinomes, comme les cancers colorectaux, sont très rares. Ils peuvent se développer à partir de la muqueuse glandulaire et de la partie supérieure du canal anal. Ils sont parfois difficiles à distinguer des adénocarcinomes d'origine rectale.

D'autres formes, plus rares, peuvent être rencontrées : mélanomes malins, carcinomes colloïdes muqueux, carcinomes adéno-squameux mixtes ou sarcomes, carcinomes neuroendocriniens à petites cellules.

V. **Classification**

Classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC, 8ème édition (2017)

Tableau XXXI : Classification UICC 2017 du cancer du canal anal

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases
- Tx : non évaluée - Tis : tumeur in situ - T1 : tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension - T2 : tumeur supérieure à 2 cm mais inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension (de 21 mm à 50 mm) - T3 : tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension - T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter.	- Nx : ganglions non évalués - N0 : absence de ganglion métastatique - N1a : métas ganglionnaires inguinales et/ou dans le mésorectum et/ou iliaque interne - N1b : métas ganglionnaires iliaques externes - N1c : métas ganglionnaires iliaques externes et inguinales, dans le mésorectum et/ou iliaques internes.	- MX : non évaluées - M0 : pas de localisation secondaire à distance de la tumeur primitive - M1 : métastases à distance

VI. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégies thérapeutiques

► AU STADE T1 N0 M0

En France, la radiothérapie exclusive à forte dose est habituelle. La radio-chimiothérapie concomitante à faible dose est volontiers utilisée aux États-Unis.

La curiethérapie interstitielle permet un complément d'irradiation localisé sur le résidu tumoral ou le foyer initial.

S'il n'y a pas d'envahissement des sphincters, une chirurgie d'exérèse locale est une option.

A ce stade de la maladie, aucun curage ganglionnaire prophylactique inguinal n'est recommandé,

► AUX STADES T2 N0 / T2 N1 / T2 N3 / T3 / T4

Le traitement standard de première intention

C'est une association concomitante exclusive de radio-chimiothérapie 5 FU/capécitabine-Mitomycine C concomitante. Elle est indiquée qu'elle que soit le stade N1/N3.

Les alternatives

Le carboplatine et la combinaison de trois substances sont actuellement évalués, ainsi que la chimiothérapie d'induction ou adjuvante.

Le traitement a-t-il été efficace ?

La réponse au traitement est évaluée au minimum 6 semaines après la fin du traitement, un délai supplémentaire de 6 semaines est souvent nécessaire avant de décider une éventuelle chirurgie, en cas d'échec.

► **AU STADE T4/ tout N M0**

L'association radio-chimiothérapie préopératoire suivie 6 semaines plus tard d'une amputation abdominopérinéale est le traitement de référence. Il faut savoir qu'à ce stade, la chirurgie ne peut être évitée que pour de très rares patients excellents répondeurs aux traitements initiaux conservant un sphincter fonctionnel après le traitement d'induction.

L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires inguinales est recommandée.

En cas d'envahissement ganglionnaire synchrone, le traitement peut comporter une exérèse suivie d'une radio-chimiothérapie incluant les aires ganglionnaires inguinales ou d'une radio-chimiothérapie inguinale seule.

► **AUX STADES MÉTASTATIQUES**

Une bonne efficacité sur les symptômes peut être obtenue par une chimiothérapie seule ou associée à une radiothérapie ou à la chirurgie.

Le nouveau "standard" en matière de chimiothérapie est l'association carboplatine + paclitaxel.

L'association 5FU (600 à 1000 mg/m²) de J1 à J5 et cisplatine (80 à 100 mg / m²) en une injection sur 5 jours était le traitement standard. L'association 5-FU + mitomycine ou cisplatine est aussi souvent proposée en première ligne [176].

► **LES MALADES HIV+**

Ils sont traités selon le même schéma et aux mêmes doses que les patients séronégatifs (Abramowitz).

Idéalement, la charge virale doit être en dessous de 10000 copies /ml et le taux de CD4 au-dessus de 200 /mm³.

Un ajustement posologique peut être envisagé chez des patients très immunodéprimés ou polypathologiques [177].

2. Description des modalités thérapeutiques

a. Les questions posées lors de la RCP

L'objectif du traitement est de vous guérir, en contrôlant la maladie localement et en prévenant son extension.

De fait, l'équipe médicale va devoir répondre aux questions suivantes car l'évolution des cancers du canal anal est principalement locorégionale :

- Faut-il prévoir une amputation ? Sinon on optera pour une conservation sphinctérienne anatomique et surtout fonctionnelle
- Faut-il prévoir un curage ganglionnaire ?
- Peut-on prévoir une curiethérapie ?
- Faut-il une chimiothérapie ?

Tout sera mis en œuvre afin de conserver l'anus tout en réduisant la probabilité de récurrences ...

b. LA RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITÉ (RCMI)

C'est le traitement standard...

Le traitement d'un carcinome épidermoïde du canal anal est l'irradiation. Elle implique une technique de planification tridimensionnelle et l'utilisation de photons de haute énergie. Elle se déroule en deux temps.

Un peu de technique...

La RCMI utilise une modulation de la fluence des photons à l'intérieur du faisceau permettant une épargne des organes à risque. Cette modulation d'intensité est rendue possible par le collimateur multilames et par le système de planification de traitement..

Comme la RCMI permet de moduler le gradient de dose, cela va permettre, pour une même efficacité, une diminution des doses intermédiaires et élevées aux organes à risque et tissus sains, même proches des volumes cibles prévisionnels. De ce fait, la RCMI permet une diminution des toxicités aiguës et tardives amenant une amélioration de la qualité de vie des patients ainsi traités [178].

Premier temps

Il est d'abord délivré une irradiation externe de 45 à 50 Gy en 25 séances et cinq semaines sur le pelvis, incluant le canal anal et les aires ganglionnaires iliaques et inguinales. La radiothérapie est associée à une chimiothérapie concomitante si la tumeur dépasse 4 cm et/ou affecte les ganglions régionaux et si l'état général du patient le permet. La chimiothérapie par 5-FU-mitomycine C améliore la probabilité de survie sans colostomie et celle de survie sans récurrence [179].

Deuxième temps

Après une période de repos d'une à trois semaines permettant la régression tumorale et la cicatrisation des tissus sains irradiés, le deuxième temps comprend un complément d'irradiation délivré de 15 à 20 Gy dans la tumeur initiale et les adénopathies atteintes. Ce complément peut être délivré dans la tumeur primitive par curiethérapie interstitielle pour les tumeurs envahissant moins de la moitié de la circonférence

Les résultats attendus

Cette approche donne d'excellents résultats. Selon le stade évolutif du cancer, de 65 à 90 % des patients sont en vie à 5 ans.

c. LA CHIRURGIE

Petites tumeurs

En tant que traitement curatif exclusif, la chirurgie ne s'applique qu'aux petites tumeurs T1N0 de la marge anale qui s'apparentent plus à des tumeurs cutanées.

Les marges chirurgicales recommandées doivent être au minimum de 1 mm. Si la marge est < 1 mm, on peut discuter une reprise chirurgicale ou une radiothérapie.

Tumeurs plus étendues

La chirurgie par amputation abdomino-périnéale n'est désormais indiquée dans la prise en charge des tumeurs qu'en cas d'échec du traitement conservateur initial, de récurrence ou de complications secondaires au traitement.

Tableau XXXII : Résumé des modalités thérapeutiques du cancer du canal anal

Pour résumer
▪ Radio-chimiothérapie par 5FU-mitomycine C ▪ Traitement standard permettant une amélioration du contrôle local et de la survie sans colostomie ▪ Chirurgie avec amputation abdomino-périnéale
Réservée aux poursuites évolutives après traitement par radio-chimiothérapie ou aux récurrences locales

VII. Suivi

► LES OBJECTIFS RECHERCHÉS

Le but de la surveillance est double, d'une part dépister une éventuelle récurrence locale ou métastatique susceptible d'être traitée à visée curative et d'autre part de déceler une complication locale liée au traitement.

► S'IL Y A RÉCURRENCE QUAND ?

- **Des récurrences locales...**

La grande majorité des récurrences survient dans les 3 ans après le traitement. La récurrence est essentiellement locorégionale, dans 50 % des cas dans le canal anal et le

rectum, mais aussi au niveau des ganglions régionaux (iliaques communs et pré-sacrés).

- **La fréquence des récurrences locales**

Elle est estimée < 20 % pour les cancers classés T1, comprise entre 10 et 30 % pour les cancers classés T2, entre 20 et 40 % pour les cancers classés T3 et T4.

La fréquence des complications est dépendante du volume tumoral initial. Elle est de 5 à 10 % pour les petites lésions T1-T2, de 15 à 30 % pour les tumeurs localement avancées, classées T3-T4, après traitement conservateur.

- **Elles sont "rattrapables"...**

De nos jours, dans environ un tiers des cas, elles sont susceptibles de pouvoir être "rattrapées" par la réalisation d'une amputation abdomino-périnéale lorsqu'il s'agit d'une récurrence locale ou loco-régionale.

► **QUEL PROGRAMME DE SUIVI ?**

Tableau XXXIII :Programme de suivi post thérapeutique du cancer du canal anal

Examens	1ère et 2ème années	3ème et 5ème années	Après 5 ans
Toucher rectal	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Annuel
Examen Clinique			
Anuscopie			
Scanner	Tous les 6 mois	Annuel	
Échographie inguinale	Si doute clinique	Si doute clinique	

VIII. Conclusion

- Cancer peu fréquent

- Facteurs de risques multiples
- Nécessite une prise en charge multidisciplinaire



TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES

I. Généralités et épidémiologie

C'EST UNE MALADIE TRÈS RARE

► LES CHIFFRES

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) sont une forme très rare de cancers du tube digestif. Elles ne représentent qu'un pour-cent des tumeurs digestives et environ 10 % des sarcomes. Leur incidence serait comprise entre 7 et 15 par million d'habitants[180].

L'âge moyen lors du diagnostic varie entre 50 et 60 ans.

Les hommes sont légèrement plus touchés que la femme avec un sex-ratio de 1:1,5.

► LA LOCALISATION DE LA TUMEUR

Elles touchent tous les segments du tube digestif. Elles se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal responsables de l'automatisme du tube digestif.

Cependant, dans les deux tiers des cas, elles affectent l'estomac.

Les autres localisations, par ordre de fréquence décroissante, sont l'intestin grêle (20 à 30 % des cas), le côlon et le rectum (5 % des cas), le mésentère (5 % des cas) et l'œsophage (moins de 5 % des cas)[181].

► CE QUE L'ON SAIT MAINTENANT...

► GIST...

Le terme de GIST (GastroIntestinal Stromal Tumor) s'est imposé dans un premier temps pour désigner toute tumeur mésoenchymateuse gastro-intestinale CD34+, quel que soit son degré de différenciation.

Par la suite, les GIST sont devenues une entité à part entière depuis la découverte, en 1998, d'un nouveau marqueur, la protéine KIT (CD 117+).

Maintenant, on sait qu'elles dérivent des cellules de Cajal, d'origine mésenchymateuse, qui contrôlent la fréquence et la propagation des contractions intestinales ou d'un de leur précurseur.

Ces cellules sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ (95 %) et CD34+ (70 %). Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine kinase KIT ou PDGFRA.

II. LE DIAGNOSTIC

► LES SYMPTÔMES

La découverte de la tumeur peut être fortuite.

Cette tumeur peut aussi se révéler par un saignement digestif, extériorisé ou non ou par des douleurs abdominales non spécifiques. Plus rarement le diagnostic est porté à l'occasion d'une occlusion intestinale.

► LES MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

o Standard

Il s'agit essentiellement de l'endoscopie digestive et de l'imagerie médicale, en particulier le scanner spiralé.

o Les autres options

L'écho-endoscopie est utile pour les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum

L'IRM, notamment en cas de GIST du rectum

TEP-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM ou IRM [182]

► **LES FACTEURS PRONOSTIQUES**

La distinction entre tumeur stromale bénigne et maligne n'est pas aisée.

Selon certains spécialistes, les GIST bénins n'existent pas, toute tumeur stromale même de très faible malignité pouvant rechuter jusqu'à 20 ans après le diagnostic initial [183].

Comme tout sarcome, le pronostic est corrélé à la taille tumorale et à l'agressivité des cellules qui la composent, précisée par la mesure de l'index mitotique.

La localisation initiale du GIST serait également un facteur pronostique, favorable pour les GIST proximaux (estomac) et défavorable pour les sites distaux (intestin grêle) [184].

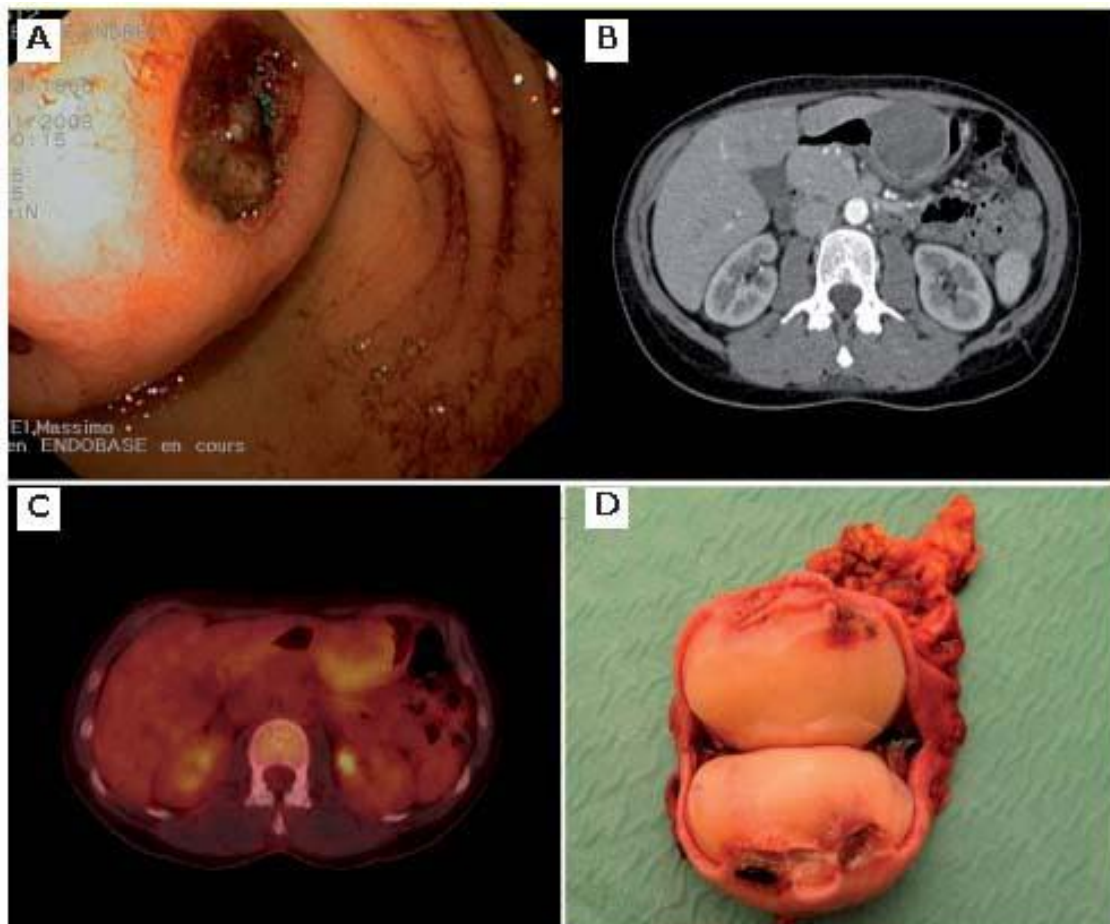


Figure 29 :Aspects macroscopique et radiologique des GIST

A) Apparence endoscopique d'une GIST gastrique. B) Image scannographique typique d'une GIST gastrique. A noter la formation tumorale bien circonscrite car il s'agit d'une tumeur encapsulée. C) Imagerie PET-scan typique d'une GIST gastrique. A noter la forte captation de contraste par la GIST. D) Aspect macroscopique d'une GIST gastrique réséquée. GIST : tumeur stromale gastro-intestinale macroscopique et radiologique des GIS.

► **CLASSIFICATION**

PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux : nouvelle classification adaptée au tube digestif notamment estomac et élaborée par le groupe européen EGILS (European Gastro-Intestinal Lymphoma Study group) (Ruskoné-Fourmestreaux, 2003)

Tableau XXXIV : PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux

T – Tumeur primitive	N – Adénopathies régionales	M – Métastases	B – Moelle osseuse
▪ TX : extension non précisée ▪ TO : pas de lymphome ▪ T1m atteinte muqueuse ▪ T1sm : atteinte s/muqueuse ▪ T2 : atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse ▪ T3 : atteinte de la séreuse ▪ T4 : extension séreuse et au-delà vers les organes de voisinage	▪ NX : envahissement ganglionnaire non connu ▪ NO : pas d'envahissement ganglionnaire ▪ N1 : envahissement ganglionnaire régional ▪ N2 : envahissement ganglionnaire abdominal à distance ▪ N3 : envahissement ganglionnaire extra abdominal	▪ MX : bilan d'extension non connu ▪ MO : pas d'autre localisation métastatique ▪ M1 : envahissement des tissus non contigus à la lésion digestive (péritoine, plèvre) ou organes (ex : cavum, parotide, annexes oculaires, poumon, foie, sein, autre site gastro-intestinal)	▪ BX : moelle non explorée ▪ B0 : pas d'atteinte médullaire ▪ B1 : infiltration médullaire

III. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégies thérapeutiques :

o STADE LOCALISÉ

Si la tumeur est opérable, le traitement est la chirurgie sans traitement complémentaire. Si la résection est de type R0, il n'y a pas de traitement complémentaire ni d'administration systématique de Glivec™ en dehors d'essais thérapeutiques.

o STADE DE MALADIE AVANCÉE

Lorsque la maladie est localement avancée (opérable d'emblée ou inopérable), le traitement inclus le Glivec™ 400 mg/j jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale, entre le 6^{ème} et 9^{ème} mois, suivie d'une chirurgie de la lésion résiduelle

Si la maladie est d'emblée étendue à toute la cavité péritonéale (effraction tumorale, ascite, multiples nodules tumoraux) soit un tableau de sarcomatose, les options sont soit un traitement par Glivec™ soit l'inclusion des patients dans l'étude coordonnée par le Groupe Sarcome .

STADE DE MALADIE MÉTASTATIQUE

Si toutes les métastases hépatiques et/ou péritonéales ont été retirées chirurgicalement (exérèse R1), il n'y a pas d'administration systématique de Glivec™ en dehors d'essais thérapeutiques.

Le Glivec™ sera prescrit au moment de la rechute qui peut être tardive même dans ces situations tumorales défavorables. Le sunitinib est utilisé en deuxième ligne.

Si après l'intervention, il subsiste des résidus macroscopiques (exérèse R2), les options suivantes seront discutées

Un traitement par le Glivec™ jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale

Un traitement locorégional, chirurgie, radiofréquence sur lésions métastatiques hépatiques résiduelles..., discuté en RCP a cas par cas

L'inclusion dans un essai thérapeutique

DEMAIN...

L'avapritinib (Ayvakit™) est inhibiteur du Kit kinase actif sur les formes mutantes du PDGFRA. Il vient d'être homologué pour le traitement des GIST présentant une mutation du PDGFRA sur l'exon 18

Description des modalités thérapeutiques

LA CHIRURGIE

Elle demeure option importante pour les petites tumeurs résécables. Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

Les tumeurs localisées

L'intervention dépend de la localisation de la tumeur.

Pour une tumeur gastrique, une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité.

Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire de grêle est indiquée.

Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire.

Pour les tumeurs œsophagiennes, une œsophagectomie peut être une option.

En cas de petites tumeurs intramurales de moins de 2 cm, dans certaines localisations, œsophage et duodénum, une résection localisée peut être discutée à condition d'assurer un suivi régulier.

Tumeurs localement avancées

Les tumeurs localement évoluées correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues à d'autres organes de voisinage dans plus de la moitié des cas.

Une exérèse large ne sera proposée que si l'exérèse est techniquement complète. On peut vous proposer un traitement néoadjuvant en préopératoire. La chirurgie est alors envisagée quand la

réponse maximale est observée, après 6 à 12 mois de traitement.

Comme ces tumeurs ne métastasent que très rarement dans les ganglions lymphatiques, le curage ganglionnaire n'est généralement pas nécessaire [185].

LES BIOCHIMIOTHÉRAPIES [186]

Le Glivec™ :

On sait, depuis peu, que le PDGF-R est impliqué dans l'oncogenèse de cette tumeur. De ce fait, les tumeurs sont maintenant traitées par un médicament bloquant un facteur de croissance des cellules tumorales, le Glivec™.

Le Glivec™ est indiqué pour le traitement de la tumeur stromale digestive « GIST » et en adjuvant.

La durée du traitement adjuvant recommandée est de 3 ans dans les GIST à haut risque de récurrence, et d'au moins 3 ans dans les GIST perforés.

Un effet indésirable particulier de l'imatinib est la rétention hydrique avec œdèmes, ascite, épanchement pleural, augmentation de poids...Les autres effets secondaires consistent en de l'asthénie et de la diarrhée. Il présente, aussi, une toxicité hématologique en relation avec son mode d'action : leucopénie, neutropénie et thrombopénie.

Le Sutent™ (sunitinib) :

En bloquant la tyrosine kinase du complexe Flk-1 /KDR associée au récepteur du facteur de croissance vasculaire (VEGFR), ce médicament bloque les signaux commandants la croissance des vaisseaux nécessaires pour nourrir la tumeur.

C'est un inhibiteur actif par voie orale. La posologie est 50 mg soit un comprimé par jour à prendre pendant quatre semaines, au terme desquelles, il faut observer une pause thérapeutique de deux semaines.

Ce médicament est homologué en France pour le traitement des tumeurs digestives stromales, après échec d'un traitement par Glivec™ (seconde ligne).

Comme tous les médicaments de sa classe, Sutent™, peut induire des problèmes dermatologiques, une hypertension artérielle et des thromboses. Sa prescription nécessite, en outre, la surveillance des fonctions de la thyroïde.

Le Stivarga™ (regorafenib) :

C'est un autre inhibiteur oral de tyrosine-kinase, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF).

La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4.

Il s'agit donc d'un traitement de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib.

IV. Suivi

► **POUR LES TUMEURS OPÉRÉES**

Les tumeurs à très faible risque peuvent ne nécessiter aucune imagerie, tandis que les tumeurs à plus haut risque doivent faire l'objet d'un suivi régulier par scanner.

Dans les autres cas, les recommandations actuelles suggèrent de réaliser un scanner abdominal ou thoracique selon la localisation trois mois après l'intervention, puis une fois tous les trois mois pendant deux ans, ensuite une fois tous les six mois pendant deux ans, et enfin une fois par an.

POUR LES TUMEURS NON OPÉRÉES OU MÉTASTATIQUES

Les patients sous imatinib doivent faire l'objet d'un suivi toutes les deux semaines pendant le premier mois pour évaluer la toxicité liée au traitement, puis tous les trois mois avec un bilan clinique, selon la réponse au traitement.

Un bilan biologique comportant une évaluation de la fonction hépatique et un hémogramme (NFS) complet doivent être réalisés à chaque visite.

Un scanner complet doit être pratiqué tous les trois mois, pour commencer, afin de surveiller la

réponse au traitement.



LES TUMEURS NEUROENDOCRINES

I. Introduction :

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent un groupe de tumeurs susceptibles de naître en tout point de l'organisme et caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones. Ces tumeurs sont rares ; on estime que l'incidence annuelle de cette maladie est de 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes, l'âge de survenue se situant, le plus souvent, entre 40 et 60 ans.

II. Les différents types de tumeurs neuroendocrines

Il existe une très grande variété de TNE qui peuvent être classées selon :

► Leur siège:

Les plus fréquents sont le poumon, l'intestin grêle, l'appendice, l'estomac, le rectum, le pancréas. Mais on peut en trouver dans tous les organes : côlon, peau, reins, larynx, oesophage, ovaires, vessie...

► Les sécrétions hormonales qu'elles produisent :

Les TNE peuvent entraîner une sécrétion excessive d'hormones, responsable de manifestations cliniques spécifiques, ressenties par le patient. On parle alors de tumeur "fonctionnelle".

Les hormones susceptibles d'être produites par la tumeur sont de différents types : le plus souvent, il s'agit de sérotonine, plus rarement la tumeur produit de l'insuline, de la gastrine, du glucagon ou encore d'autres hormones. Ces sécrétions hormonales entraîneront des manifestations cliniques différentes, pouvant être à l'origine de leur découverte.

► Les caractéristiques histologiques :

Lors de l'examen au microscope, on peut également classer les TNE selon les caractéristiques des cellules qui les composent : on distingue ainsi les tumeurs bien différenciées (les tumeurs sécrétantes sont le plus souvent bien différenciées) des tumeurs peu différenciées (désormais appelées carcinomes neuroendocrines), leur évolution étant très différente, tout comme le traitement à entreprendre.

Certaines TNE bien différenciées sont également appelées carcinoïdes : il s'agit le plus souvent de tumeurs neuroendocrines du poumon ou de tumeurs endocrines digestives sécrétant de la sérotonine.

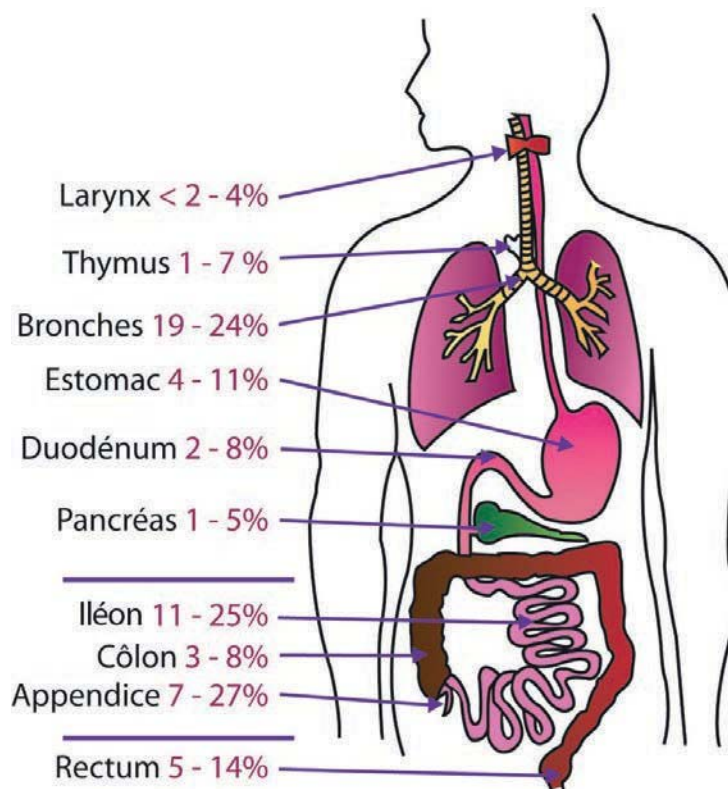


Figure 30 : Les différentes localisations des tumeurs neuroendocrines

III. ORIGINE ET CAUSES DES TUMEURS NEUROENDOCRINES

Chez la très grande majorité des patients, les TNE sont diagnostiquées sans qu'aucune cause ni facteur favorisant soient identifiés.

Rarement, certaines tumeurs ($\leq 5\%$ du total des TNE) sont d'origine génétique et surviennent dans le cadre de syndromes héréditaires de prédisposition aux tumeurs, appelés : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), maladie de Von Hippel-Lindau, sclérose tubéreuse de Bourneville ou neurofibromatose de type 1. De plus, le rôle du tabac est discuté dans les carcinomes neuroendocrines peu différenciés ou de la gastrine dans les TNE de l'estomac [187].

IV. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE D'UNE TUMEUR

NEUROENDOCRINE

Les TNE évoluent de façon très variable, parfois très lentement. Elles peuvent être présentes pendant plusieurs années sans causer le moindre problème.

Les circonstances de découverte sont diverses et dépendent notamment du caractère fonctionnel (sécrétant) ou non de la tumeur.

Quatre types de présentation clinique peuvent amener à suspecter une tumeur neuroendocrine :

1. Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral

Les signes cliniques dépendent essentiellement du siège et du type de la tumeur. Il peut

s'agir de manifestations intestinales (occlusion...), de douleurs abdominales, de saignements dans les selles, de la perception d'une masse dans l'abdomen ou encore d'infections respiratoires ou de saignements bronchiques. Ces signes ne sont pas très évocateurs car ils peuvent exister dans de très nombreuses autres affections, notamment bénignes. Seule la réalisation d'examens complémentaires pourra conduire au diagnostic.

Parfois, c'est une fièvre, une perte de poids ou un manque d'appétit, ou encore la découverte de métastases qui vont orienter le médecin vers le diagnostic.

2. Des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale tumorale responsable de la découverte dans moins de 20 % des cas

Selon le type de tumeur, les hormones produites seront différentes, entraînant des signes cliniques variés. En outre, ces symptômes sont souvent vagues, inconstants et similaires à ceux de nombreuses affections courantes : diarrhées, crampes abdominales, épisodes de flush cutané, difficultés respiratoires évoquant un asthme, signes d'hypoglycémie (baisse du sucre dans le sang), ulcères à répétition, brûlures à l'estomac, reflux, diabète... Là encore, seuls des examens plus poussés en milieu spécialisé pourront permettre le diagnostic.

3. Une tumeur neuroendocrine peut également être découverte fortuitement.

La tumeur peut être découverte à l'occasion d'un examen d'imagerie (radiographie standard, scanner, échographie), lors d'une intervention chirurgicale effectuée pour une toute autre affection (appendicite), ou lors d'une endoscopie (gastroscopie, coloscopie). Cette situation est de plus en plus fréquente.

4. Le dépistage

La tumeur peut également être diagnostiquée à l'occasion d'un bilan d'une maladie génétique prédis

posant aux TNE.

La variété et la grande diversité des signes chez chaque patient est une des raisons pour laquelle le diagnostic est difficile et posé parfois seulement après plusieurs années d'évolution et de nombreuses consultations médicales.

La variété et la grande diversité des signes chez chaque patient est une des raisons pour laquelle le diagnostic est difficile et posé parfois seulement après plusieurs années d'évolution et de nombreuses consultations médicales.

V. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de TNE est établi le plus souvent par l'analyse de la pièce opératoire enlevée lors de l'intervention chirurgicale ou lors d'une biopsie. L'anatomopathologiste confirme la tumeur neuroendocrine sur son aspect au microscope et sur la positivité de marqueurs spécifiques comme la chromogranine A ou la synaptophysine ; il précise également la différenciation tumorale : bien ou peu différenciée.

VI. Bilans paracliniques

En plus de l'analyse de la pièce opératoire ou de la biopsie, plusieurs examens vont être pratiqués afin de faire un bilan de la maladie en fonction du siège de la tumeur et de sa présentation clinique et biologique. Ce bilan a pour but de préciser les caractéristiques de la tumeur et le type de sécrétions hormonales, l'extension tumorale et de dépister les cas héréditaires.

Il repose sur l'examen d'anatomopathologie, sur des examens biologiques et d'imagerie.

1. L'examen anatomopathologique de la tumeur

Il affirme le diagnostic et précise, en plus, la différenciation de la tumeur. L'analyse pathologique permet notamment de classer la tumeur, de fournir des éléments pronostiques et de rechercher des éléments pouvant évoquer l'existence d'une maladie génétique.

2. Les examens biologiques

Le bilan biologique mesure la production de certains marqueurs dans le sang, en particulier la chromogranine A. D'autres marqueurs seront éventuellement dosés dans le sang et les urines en fonction des symptômes ressentis par le patient, notamment les 5-Hydroxy Indol Acetic Acid (5-HIAA) dans les urines de 24 heures qui traduit une sécrétion de sérotonine par la tumeur. Ce marqueur peut également être mesuré dans le sang.

3. Les examens d'imagerie

Les examens d'imagerie ont pour objectif de rechercher le siège initial de la tumeur, de faire un bilan d'extension puis de suivre l'évolution de la tumeur.

Ils consistent en des examens d'imagerie conventionnelle (échographie, scanner, IRM) et des examens endoscopiques.

Il existe également des examens plus spécifiques : examens d'imagerie métabolique comme la scintigraphie ou la TEP-DOTATOC des récepteurs de la somatostatine ou la TEP DOPA ou TEP-FDG (également appelée PetScan)

a. Les endoscopies

Elles permettent d'explorer le tube digestif et l'arbre respiratoire [188].

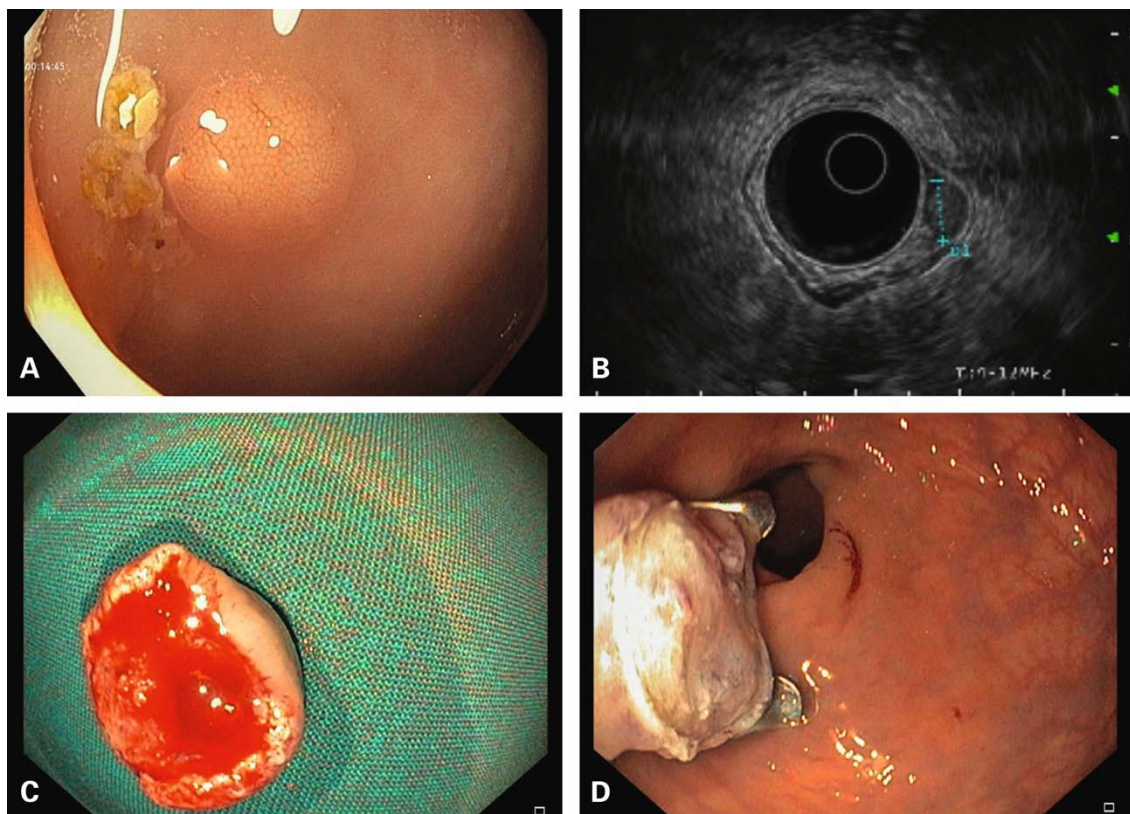


Figure 31 :Petite TNE rectale (A), endosonographie (B), pièce opératoire après résection transpariétale (C), site de résection fermé (D).

b. L'échographie abdominale

En utilisant des ultrasons, l'échographie permet d'observer les organes de la région abdominale. Cet examen est surtout performant pour rechercher d'éventuelles métastases hépatiques (dans le foie). L'échographie peut être également réalisée au cours d'une endoscopie digestive, notamment pour chercher, caractériser et évaluer l'extension d'une tumeur du pancréas, de l'estomac, du rectum ou du duodénum.

c. Le scanner ou tomodensitométrie (TDM)

Il permet d'obtenir une série d'images du corps en utilisant les rayons X à faible dose. Cet examen, réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste permet de rechercher et de caractériser la tumeur et également de faire le bilan d'extension de la maladie.

d. L'IRM ou imagerie par résonance magnétique

Elle crée des images à l'aide d'un aimant très puissant. Cet examen est réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste. Il apporte des renseignements complémentaires à ceux fournis par le scanner notamment sur le foie et les os.

Deux autres examens d'imagerie nucléaire peuvent être réalisés.

Ces examens sont basés sur le rayonnement émis par les isotopes radioactifs qui, étant concentrés par la tumeur, en permettent la détection :

e. La scintigraphie (Octréoscan®), ou TEP DOTATOC des récepteurs de la somatostatine (SRS) ou la TEP DOPA

Elle apporte des précisions sur la tumeur primitive et participe au bilan d'extension. Elles sont surtout demandées en cas de TNE bien différenciée. La TEP DOPA, qui utilise un analogue d'acide aminé, explore plus spécifiquement les TNE d'origine iléale. La TEP DOTATOC (^{68}Ga) des récepteurs de la somatostatine permet également d'identifier les tumeurs qui fixent fortement ce traceur permettant d'envisager un traitement par radiothérapie interne vectorisée.

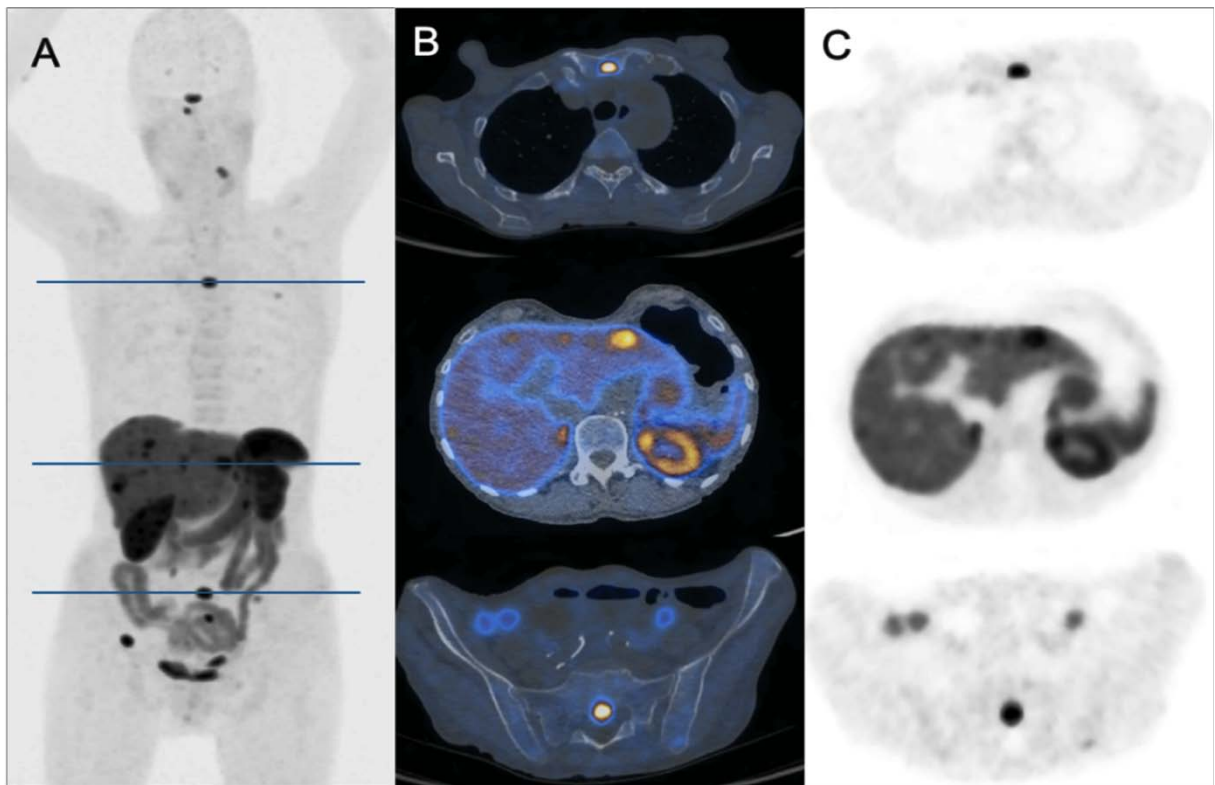


Figure 32 : TEP/TDM au ^{68}Ga chez une patiente de 78 ans présentant une TNE de l'intestin grêle avec métastases hépatiques et osseuses.

Les clichés ont été pris 60 minutes après l'injection de 99 MBq de ^{68}Ga . Déjà sur le cliché de sommation coronal (A), de multiples foyers sont visibles dans le foie et les os. Les coupes TEP/TDM fusionnées (B) et la TEP axiale correspondante (C) montrent la forte accumulation de ^{68}Ga dans les métastases osseuses et hépatiques

f. La tomographie par émission de positons au 18-FDG (TEP-FDG)

Faite après l'injection d'un produit radioactif à base de glucose, elle est effectuée, en complément des examens précédents, surtout en cas de carcinome neuroendocrine peu différenciée ou de rares cas de tumeurs bien différenciées, par exemple si l'examen du tissu révèle un taux élevé de mitoses. Il permet notamment de faire un bilan d'extension de la maladie [189].

4. L'enquête familiale

Comme cela a été précisé plus haut, certaines TNE sont observées dans le cadre d'une maladie génétique, essentiellement les tumeurs d'origine duodéno-pancréatiques ou thyroïdiennes bien différenciées.

Celle-ci sera évoquée après analyse des antécédents personnels et familiaux et confirmée par l'analyse génétique dont l'objectif est de rechercher le dysfonctionnement d'un gène. Cet examen est obtenu par simple prise de sang après consentement écrit du patient. Une enquête familiale sera ensuite effectuée.

VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES TUMEURS

NEUROENDOCRINES

Compte tenu de la grande diversité des TNE et de leur grande hétérogénéité dans leur profil évolutif, la prise en charge thérapeutique est complexe et doit être adaptée à chaque patient. Celle-ci doit se faire par une équipe spécialisée multidisciplinaire, associant les médecins requis mais aussi, le généticien et le biologiste.

La plupart des TNE en France font l'objet d'une prise en charge dans un des centres français de référence, regroupés au sein d'un réseau appelé RENATEN (Réseau National de Prise en charge des Tumeurs (Neuro-) Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires).

Les traitements ont un double objectif : enlever la tumeur ou en limiter l'extension et contrôler les sécrétions hormonales. Ces traitements peuvent être prescrits seuls, parfois associés et, toujours adaptés au profil de chaque patient.

1. L'attitude de surveillance sans traitement

Elle peut être proposée lors de la prise en charge initiale ou après une ou plusieurs séquences de traitements. Cette attitude est justifiée par l'attente évolutive

de certaines tumeurs, la toxicité des traitements qui impose une prescription raisonnable mais aussi la nécessité de périodes de récupération pour l'organisme. Cette stratégie de surveillance "active" ne doit pas être interprétée comme liée à l'absence de solution thérapeutique [190].

2. La chirurgie

L'intervention chirurgicale est le moyen le plus efficace pour guérir les tumeurs neuroendocrines lorsqu'elles sont localisées. Elle consiste en l'ablation de la tumeur, notamment lorsque celle-ci siège au niveau du rectum, du pumon, du pancréas, de l'appendice ou du duodénum.

Certaines tumeurs de petite taille de l'estomac, du duodénum et du rectum, accessibles, peuvent être enlevées par voie endoscopique.

La chirurgie est également proposée au cas par cas pour traiter les rechutes locales et/ou métastatiques, pour réséquer des métastases hépatiques par exemple. Dans de très rares cas, une transplantation hépatique est proposée [191].

3. Le traitement médical

Les traitements antisécrétoires : l'objectif essentiel de ces traitements est de diminuer les sécrétions hormonales de la tumeur, qui sont souvent responsables de nombreux symptômes. Ils ont aussi parfois un effet direct sur la progression de la tumeur qu'ils stabilisent. Le traitement antisécrétoire est souvent le premier traitement prescrit, avant même la chirurgie.

Le médicament antisécrétoire le plus fréquemment utilisé est un analogue de la somatostatine.

Cette substance va se fixer sur les cellules tumorales et ainsi bloquer ou réduire la production d'hormones par la tumeur.

Deux médicaments peuvent être prescrits : la Sandostatine® (octréotide), prescrite sous forme d'injection sous cutanée quotidienne ou intramusculaire mensuelle, et la Somatuline® (lanréotide) administrée par injection sous cutanée mensuelle.

Ces traitements sont le plus souvent très bien tolérés. On constate parfois quelques

effets secondaires digestifs transitoires en début de traitement tels que nausées, diarrhées, ballonnements ou crampes abdominales.

D'autres traitements antisécrétoires plus spécifiques sont également utilisés selon le type de tumeur et les hormones produites, comme les IPP dans le gastrinome ou le diazoxide (Proglycem®) dans l'insulinome.

Lorsque la réponse est favorable et le traitement bien supporté, celui-ci peut être poursuivi pendant plusieurs années, d'autant que des effets antitumoraux ont également été rapportés avec les analogues de la somatostatine* et l'interféron.

4. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médical qui a pour but de ralentir, voire de stopper la croissance des cellules cancéreuses. Il s'agit d'un traitement général, pris par voie orale ou injecté dans le sang, qui va diffuser dans tout l'organisme.

La chimiothérapie est utile dans certaines TNE, surtout quand il existe des métastases. Plusieurs produits sont utilisés ; ils sont le plus souvent associés entre eux. L'indication de chimiothérapie mais aussi ses modalités dépendent de la différenciation de la tumeur et de sa localisation initiale. Comme toute chimiothérapie, ce traitement expose à des effets indésirables et sa place dans la prise en charge thérapeutique du patient doit être discutée au cours d'une réunion multidisciplinaire spécialisée [192].

La chimiothérapie est administrée lors d'une hospitalisation traditionnelle, en hôpital de jour ou parfois en ville. La durée totale de la chimiothérapie est variable selon son efficacité et les effets secondaires ressentis par le patient. Elle est évaluée par des examens d'imagerie pratiqués à intervalles réguliers [193].

5. La radiothérapie externe

L'objectif de la radiothérapie est de détruire les cellules malades par les radiations

ionisantes.

La radiothérapie est utilisée dans certaines tumeurs, parfois en association avec la chimiothérapie.

6. La radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique (RTM), ou “radiothérapie interne” est une méthode qui consiste à irradier de façon spécifique les cellules cancéreuses disséminées dans divers endroits de l'organisme.

Ce traitement, efficace pour les TNE qui ont des récepteurs à la somatostatine consiste à fixer une molécule radioactive radionucléide sur un analogue de la somatostatine, qui va ainsi conduire le produit radioactif dans la tumeur. Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés : l'Yttrium 90 ou le Lutetium 177.

Après injection intra-veineuse, le radionucléide porté par l'analogue de la somatostatine va se fixer sur les récepteurs des cellules tumorales et va ainsi les irradier de façon spécifique.

Ce traitement (Lutathera) bénéficie d'une autorisation remboursée dans le traitement des TNE de l'iléon métastatique. Il nécessite une hospitalisation et est pris en charge par la Sécurité Sociale.

7. Les traitements locaux guidés par l'image

La chimioembolisation hépatique est employée pour traiter des métastases hépatiques. C'est une technique d'action locale qui permet, grâce à un cathéter placé dans l'artère irriguant directement la région du foie comportant la ou les métastases, d'injecter, le plus sélectivement possible dans les tumeurs, une dose très élevée de chimiothérapie en association avec des particules d'une centaine de microns qui vont bloquer l'apport artériel aux tumeurs. Cette intervention est réalisée sous sédation, en présence d'un anesthésiste, dans une salle de type bloc opératoire équipée de matériel d'imagerie vasculaire, et nécessite 3 à 7 jours d'hospitalisation [194].

La destruction locale des métastases, lorsque celles-ci sont peu nombreuses, fait également appel à la radiofréquence, aux microondes ou à la cryothérapie. Il s'agit d'une technique de destruction thermique des tumeurs par courant électrique ou onde électromagnétique de haute fréquence. Une électrode, placée au sein du tissu à détruire sous guidage du scanner ou de l'échographie, délivre localement le courant électrique. Cette technique nécessite une anesthésie générale et une hospitalisation de 1 à 3 jours.

8. Les thérapies ciblées

Ces nouveaux traitements combattent des anomalies moléculaires ou la néovascularisation(anti-angiogénique)qui stimulent la croissance des cellules tumorales. Les résultats récents des protocoles montrent l'efficacité de ces traitements. Ainsi le Sunitinib (anti-angiogénique) est prescrit dans les TNE du pancréas métastatique progressive ; les antiangiogéniques, sous forme de médicaments oraux ou en perfusion, sont également prometteurs dans les autres sièges de TNE métastatiques. L'Afinitor (inhibiteur de la voie mTOR qui stimule la croissance des cellules tumorales) est prescrit en cas de TNE digestive ou bronchique métastatique progressive.

9. Les consultations de suivi

Pendant toute la durée du traitement, chaque consultation aura pour objectif de faire le bilan de votre maladie et du traitement en cours.

La fréquence des consultations est variable et adaptée à chaque situation.

Elle peut varier entre 2 et 12 mois voire plusieurs années selon les caractéristiques de la maladie. Votre médecin pourra vous demander d'effectuer, avant chaque consultation, une série d'examens : examens biologiques et d'imagerie.

Cette consultation sera également l'occasion de signaler tout effet secondaire ou difficulté lors de la prise du traitement, toute évolution ou apparition d'une manifestation clinique et de poser toutes les questions que vous souhaitez. Le traitement sera réévalué et pourra être

éventuellement adapté ou modifié selon les résultats cliniques, biologiques et radiologiques.

Au terme de chaque consultation, le médecin établira avec vous le calendrier des prochaines étapes de votre prise en charge et vous donnera les ordonnances nécessaires.



Réunion de concertation pluridisciplinaire

I. Définition :

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science.

Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée puis est soumise et expliquée au patient.

❖ En oncologie

La RCP s'impose pour la prise de décision concernant tous les malades et se déroule dans un établissement de santé, un groupement d'établissements de santé, un réseau de cancérologie ou dans le cadre des centres de coordination en cancérologie (3C). La concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge initiale d'un patient atteint de cancer est un élément spécifique garant de la qualité de la prise en charge ultérieure. Un des objectifs du plan cancer 2003 était de faire bénéficier 100 % des nouveaux patients atteints de cancer d'une réunion de concertation autour de leur dossier. Les modalités d'organisation de la RCP sont définies par l'article D. 6124-131 du Code de la santé publique. Dans le cadre du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement des cancers, la concertation pluridisciplinaire est une des conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer. Depuis 2009, le plan cancer met l'accent sur le partage des données médicales entre professionnels de santé (hospitaliers et libéraux). Une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes intervenant auprès des patients atteints de cancer, permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Dans le cas contraire, le dossier doit être représenté avec le spécialiste manquant dans les plus brefs délais. La présence du médecin traitant du patient est sollicitée, mais n'est pas obligatoire.

En cas de situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité incontestable, celle-ci peut être mise en route sans attendre une réunion de concertation . Le projet thérapeutique est alors enregistré et archivé.

❖ **Dans les autres disciplines**

Les RCP peuvent être utilisées dans d'autres spécialités , notamment pour des prises en charge complexes (par exemple : insuffisance respiratoire chronique grave , sclérose en plaques, chirurgie bariatrique). Dans ce cas , il est nécessaire qu'il y ait représentées toutes les disciplines indispensables pour le diagnostic et pour le traitement.

II. Description :

Les RCP sont organisées selon les principes suivants.

Organisation de la RCP :

L'organisation de la RCP doit être formalisée avec un rythme clairement établi adapté à la spécialité et à l'activité (mais doit être d'au moins 2 fois par mois en oncologie) et repose sur :

- un coordonnateur : son rôle est d'établir la liste des patients dont le dossier doit être analysé à la prochaine réunion,

d'en avvertir les professionnels membres « permanents » de la RCP ainsi que le médecin référent des patients , et de convoquer le cas échéant des représentants de disciplines utiles pour les discussions envisagées ;

- un secrétariat ;
- la traçabilité systématique :
 - o de toutes les décisions , dont au moins un exemplaire doit être placé dans le dossier du patient (papier ou électronique),
 - o de l'indication des références scientifiques utilisées,
 - o de l'essai thérapeutique qui serait proposé au patient,
 - o du nom du médecin/professionnel référent qui doit assurer le suivi de

la décision (explication au patient et organisation de la prise en charge).

Analyse des dossiers de patients

Au cours de la RCP, le dossier de chaque patient est présenté et la prise en charge est définie collectivement sur la base des référentiels retenus. Sur cette base, un avis de la RCP est rédigé

- La RCP doit procéder régulièrement à l'évaluation :
 - o de la pertinence des classements entre simple présentation et demande de discussion ;
 - o de l'adéquation des décisions avec les recommandations ;
 - o de la concordance entre la proposition thérapeutique de la RCP et le traitement effectivement délivré.

Avis de la RCP

L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique et la ou les alternatives possibles ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier du patient. Si le traitement effectivement délivré diffère de la proposition de la RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin référent et inscrites dans le dossier du patient. Un recueil permettant de noter à chaque réunion le nom des participants, celui des patients dont les dossiers sont évalués, et la décision prise, est tenu à jour par le secrétariat.

III. Documentation :

Les documents requis pour une RCP sont :

- o **Document support**
 - Charte ou procédure ou règlement intérieur de la RCP qui en précise l'organisation et le fonctionnement.
- o **Documents de traçabilité**
 - Compte rendu de chaque réunion avec liste de présence des participants.
 - Suivi d'indicateurs , résultats d'évaluation de la RCP , fiche de suivi d'action d'amélioration, nouvelle procédure de prise en charge, etc.



Ces bonnes pratiques constituent des objectifs communs à tous les professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer.

- ▶ Pour la majorité des cancers, un diagnostic précoce augmente le taux de guérison. La participation aux programmes nationaux de dépistage doit donc être encouragée. Des outils sont disponibles pour aider le médecin traitant à en informer les patients.
- ▶ La prise en charge des patients atteints de cancer est assurée par des équipes spécialisées dans des établissements de santé autorisés à traiter les cancers.
- ▶ Tout patient traité pour un cancer doit pouvoir bénéficier de mesures communes pour une prise en charge de qualité (appelées mesures transversales de qualité) auxquelles le médecin traitant participe .
- ▶ Le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité, que sont en particulier les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé.
- ▶ Pour ce faire, il doit recevoir de la part du médecin spécialiste, présentant le dossier en RCP, les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation.
- ▶ Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire leurs éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires, et en premier lieu le traitement de la douleur.
- ▶ De plus en plus de patients guérissant de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire. Le médecin traitant coordonne cette surveillance qui peut être alternée entre les professionnels impliqués dans la conduite des

traitements. Elle permet la recherche d'une récurrence, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments constitueront un programme personnalisé de l'après-cancer qui est aujourd'hui l'objet d'expérimentations



La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les principes de la prise en charge médicamenteuse sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.

En cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (neurostimulation électrique transcutanée par exemple), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

Tableau XXXV : Types de douleur

1. Douleurs par excès de nociception(mécanisme classé de la douleur – lésions de tissus provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact) ⇒ répondent aux antalgiques ⇒ co-antalgiques parfois nécessaires: corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates. <u>Échelle antalgique de l'OMS</u> Palier 1 : paracétamol, AINS, aspirine Palier 2 (opioïdes faibles): codéine, dihydrocodéine, tramadol Palier 3 (opioïdes forts): sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (dans les 48 h) Traitement opioïde : – Dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3 – Palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage) – Prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : Constipation, nausées, etc.)	
2. Douleurs neuropathiques(ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlures, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire d'nerfs atteints) ⇒ traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline, clomipramine)	
3. Douleurs mixtes(nociceptives + neuropathiques): tramadol, oxycodone, sulfate de morphine: possible en monothérapie en première intention	

**MESURE TRANSVERSALE DE
QUALITÉ EN CANCÉROLOGIE**

► **Dispositif d'annonce**

Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Ils s'articulent autour de quatre temps :

- un temps médical : annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement;
- un temps d'accompagnement soignant : il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes;
- un temps de soutien basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.);
- un temps d'articulation avec la médecine de ville pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur.

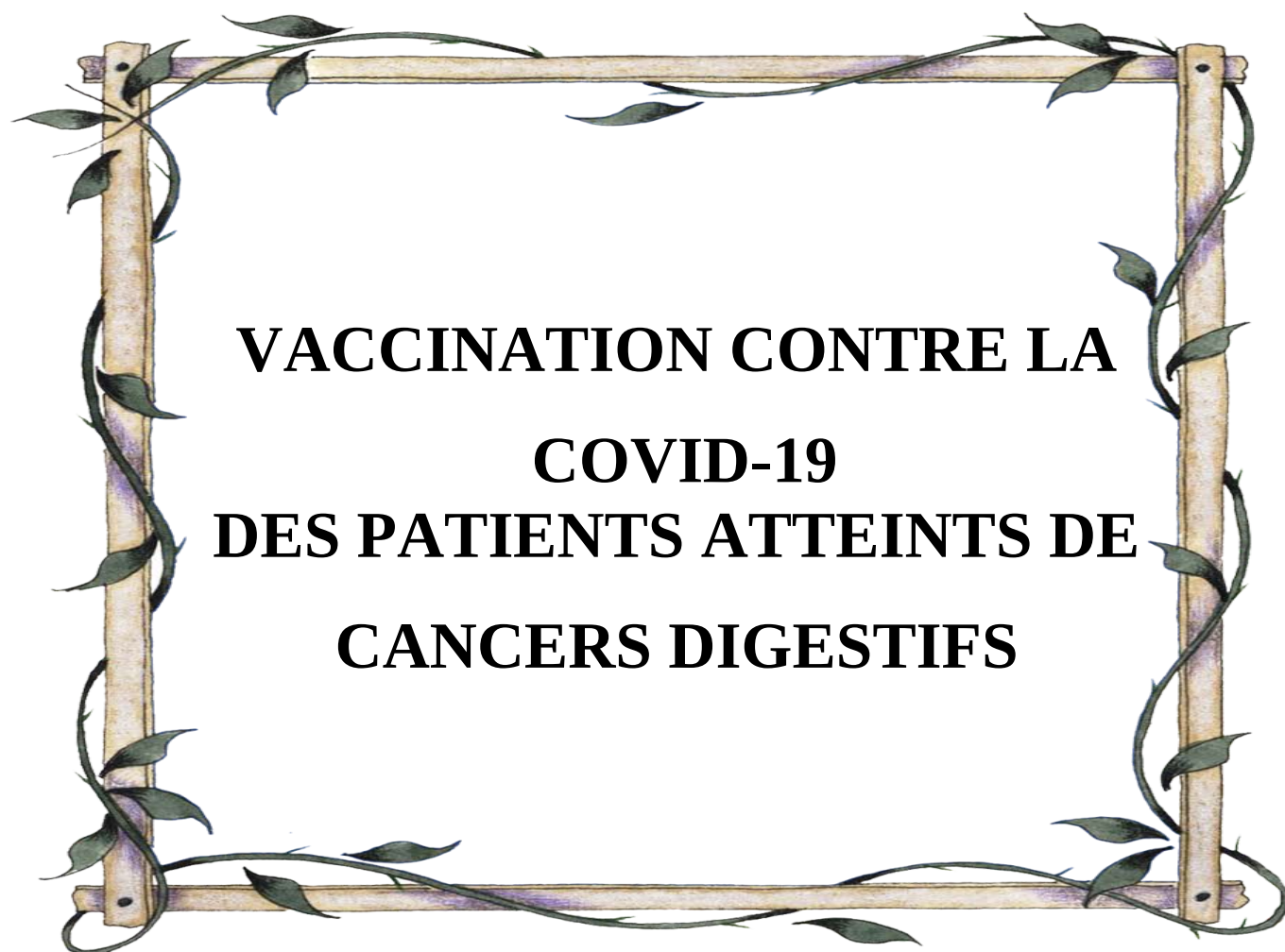
► **Concertation pluridisciplinaire et respect des référentiels de bonnes pratiques**

Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle s'appuie sur des référentiels de bonnes pratiques. La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé. **Il est transmis systématiquement au médecin traitant.**

► **Remise d'un programme personnalisé de soins**

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce

programme à leurs patients. Il est transmis au médecin traitant.



► Pourquoi vacciner contre la COVID-19 les patients atteints de cancers ?

Les patients atteints de cancer ont été affectés à plusieurs niveaux dans la prise en charge de leur maladie.

- Tout d'abord , du fait des retards diagnostiques et thérapeutiques liés au confinement qui a perturbé le fonctionnement habituel de nos structures de soins [195].
- Le risque de forme grave et de décès de COVID –19 est élevé chez les patients traités pour un cancer[196].
- Les patients ayant une infection COVID –19 sévère ont aussi une perturbation importante de leur programme de soins et de leur qualité de vie (report thérapeutique accès limité aux soins de support et palliatifs...).
- Les patients immunodéprimés ont une clairance virale plus longue , compte tenu d'une immunité humorale plus tardive et moins prononcée que la population standard. Ainsi, les patients atteints de cancer pourraient rester plus longtemps contaminants et infecter d'autres patients immunodéprimés lors de venues dans les centres de soins, même s'ils ne sont plus symptomatiques [197] [198].

► Réponse interféron insuffisante et formes graves de COVID 19

La description des premiers cas d'infection à SARS –Cov-2 (COVID-19) a rapidement montré **destableaux cliniques très différents**d'un individu à un autre

- Dans environ 80 % des cas symptomatiques et dépendant du terrain , les patients ont des signes de virose ne nécessitant aucune surveillance particulière

- Dans moins de 20 % des cas ces tableaux évoluent vers une forme sévère à critique (5 %), avec un tableau de détresse respiratoire aiguë et la nécessité d'une surveillance en milieu hospitalier. On mesure alors une réponse hyper-inflammatoire à l'origine de nombreuses complications (thromboses, syndromes coronariens aigus, ...).

Aucun traitement médicamenteux n'a démontré avec un niveau de preuve suffisant une efficacité pour limiter cette évolution excepté le recours à la corticothérapie chez les sujets requérants une oxygénothérapie [199]. Le tocilizumab réduit le taux de complications graves dans certains des essais randomisés mais n'améliore pas la survie [200].

De nombreux travaux ont pu démontrer qu'une **réponse interféron de type I et II insuffisante** était à l'origine d'une mauvaise clairance virale et de l'induction de la phase hyper-inflammatoire [201]. Ce déficit de la réponse interféron peut s'expliquer par un déficit inné [202], acquis [203] ou induit par le virus lui-même [204].

La réponse interféron diminue avec l'âge [205], mais aussi dans des pathologies chroniques rénales [206], des maladies auto-immunes médiées par une activation des voies des lymphocytes T auxiliaire (T *helper* : Th) Th2/Th17 [207] mais aussi dans les cancers. Ces pathologies exposent les sujets qui en sont porteurs à un sur-risque de formes graves de COVID-19.

► **Types de vaccin contre la COVID-19**

- Les deux premiers vaccins validés par les autorités sanitaires françaises sont des **vaccins à ARN messager (ARNm)** (Comirnaty® de Pfizer/BioNTech et Covid-19® de Moderna) (Polack et al., 2020 ; Baden et al., 2020). Ces 2 vaccins ont démontré en phase 1/2 un pic d'interféron à J 43 post-injection sans augmentation des

cytokines des voies Th 2 et Th17 (Anderson et al., 2020), associé à une réponse T CD4 et CD8 spécifique et l'apparition d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine du *Spike* (réponse immunitaire humorale et cellulaire). Ce pic d'interféron ne peut être que bénéfique dans le contexte du cancer mais des interrogations demeurent pour juger de l'efficacité de ces vaccins dans cette sous-population.

- **Des vecteurs viraux non répliquatifs (adénovirus humains et non humains)** ont été développés par l'Université d'Oxford/AstraZeneca (adénovirus non répliquatif du chimpanzé), par la Russie/Gamaleya Research Institute (Sputnik V[®]) et Johnson & Johnson/Janssen (adénovirus non répliquatif humain). Les vaccins AstraZeneca (Vaxzeria[®]) et Johnson & Johnson/Janssen sont autorisés par l'EMA (*European Medicines Agency*) et la France [208]. Les données initiales chez les patients de plus de 65 ans restaient limitées pour le vaccin de l'Université d'Oxford/AstraZeneca et il était donc restreint à la population de moins de 65 ans mais les études chez les patients plus âgés ont maintenant permis son utilisation après 65 ans. En revanche, l'existence de cas de formes rares de thrombose et de coagulation intravasculaire disséminée en particulier chez les sujets jeunes ont ensuite fait réserver son utilisation pour la population de plus de 55 ans. Une demande d'autorisation européenne va être déposée pour le vaccin russe Sputnik V[®] qui a montré récemment une efficacité de 91,6 % dans une étude de phase 3 [209].
- Les vaccins basés sur l'utilisation d'un **virus entier et inactivé, ou d'une partie seulement du virus**, le plus souvent associés à un adjuvant renforçant l'immunité, sont utilisables chez l'immunodéprimé (Sinopharm[®], Chine) mais ne sont peut-être pas les plus immunogènes en ne permettant qu'une réponse immunitaire humorale.

- Le développement **des vecteurs viraux réplicatifs**, contre-indiqués chez les immunodéprimés a été arrêté (Institut Pasteur et Merck).

► **Efficacité vaccinale chez les patients immunodéprimés**

- Le risque théorique d'une diminution d'immunogénicité par absorption accrue des liposomes (vecteurs de certains vaccins) dans les tissus tumoraux n'est pas démontré cliniquement [210].
- Les traitements immunosuppresseurs entraînent une **diminution de l'immunogénicité** (baisse du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes T CD4, des Ig M et Ig A), et potentiellement de l'efficacité des vaccins [211].
- Cela a été montré pour le **vaccin anti-grippal** avec un taux de séroconversion inférieur après vaccination chez les patients porteurs de cancers. Une efficacité clinique constatée chez les patients porteurs de cancers vaccinés par rapport aux patients porteurs de cancers non vaccinés permet cependant d'être très en faveur de la vaccination [212]. Des données plus récentes ont confirmé le bénéfice net de la vaccination antigrippale chez les patients atteints de tumeur solide [213].

► **Contre-indications générales des vaccins ARNm contre la COVID-19**

Les contre-indications définitives ou temporaires à la vaccination sont :

Antécédent d'allergie à un composant du vaccin (en particulier polyéthylène glycol (PEG) ou polysorbate), épisodes infectieux en cours, poussée de maladie inflammatoire ou auto-immune (avis interniste ou immunologiste référent), infection aiguë documentée par la COVID-19 datant de moins de 3 mois, vaccination antigrippale de moins de 3 semaines ou autre vaccin de moins de 2 semaines avant la vaccination contre la COVID-19 [214].

Ne sont pas des contre-indications :

- L'immunodépression et les maladies auto-immunes (hors poussée) ne sont pas des contre-indications [214].

- Les réactions allergiques qui ne relèvent pas de l'anaphylaxie (par exemple : aux animaux de compagnie , au venin , au pollen , au latex , aux autres médicaments) ne constituent pas une contre-indication à la vaccination . La Fédération Française d'Allergologie (FFAL) a publié un communiqué (5 janvier 2021) puis un résumé des recommandations concernant les antécédents allergiques et la vaccination contre la COVID-19 (12 janvier 2021) : « *A la lumière des milliers de vaccinations qui ont eu lieu en Grande Bretagne , aux Etats-Unis et au Canada , on peut désormais vacciner avec le vaccin Pfizer / BioNTech les patients qui présentent une allergie médicamenteuse ou alimentaire grave. »*

► **Effets indésirables des vaccins à ARNm contre la COVID19**

- Les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles avec aux Etats-Unis une fréquence de survenue de 11 par million de vaccinés dans un temps médian de 13 minutes après la vaccination avec le vaccin de Pfizer –BioNTech et de 2,5 cas par million de personnes vaccinées avec le vaccin de Moderna . En conséquence, les

sujets vaccinés doivent être surveillés au moins 15 minutes (30 minutes si antécédents d'anaphylaxie).

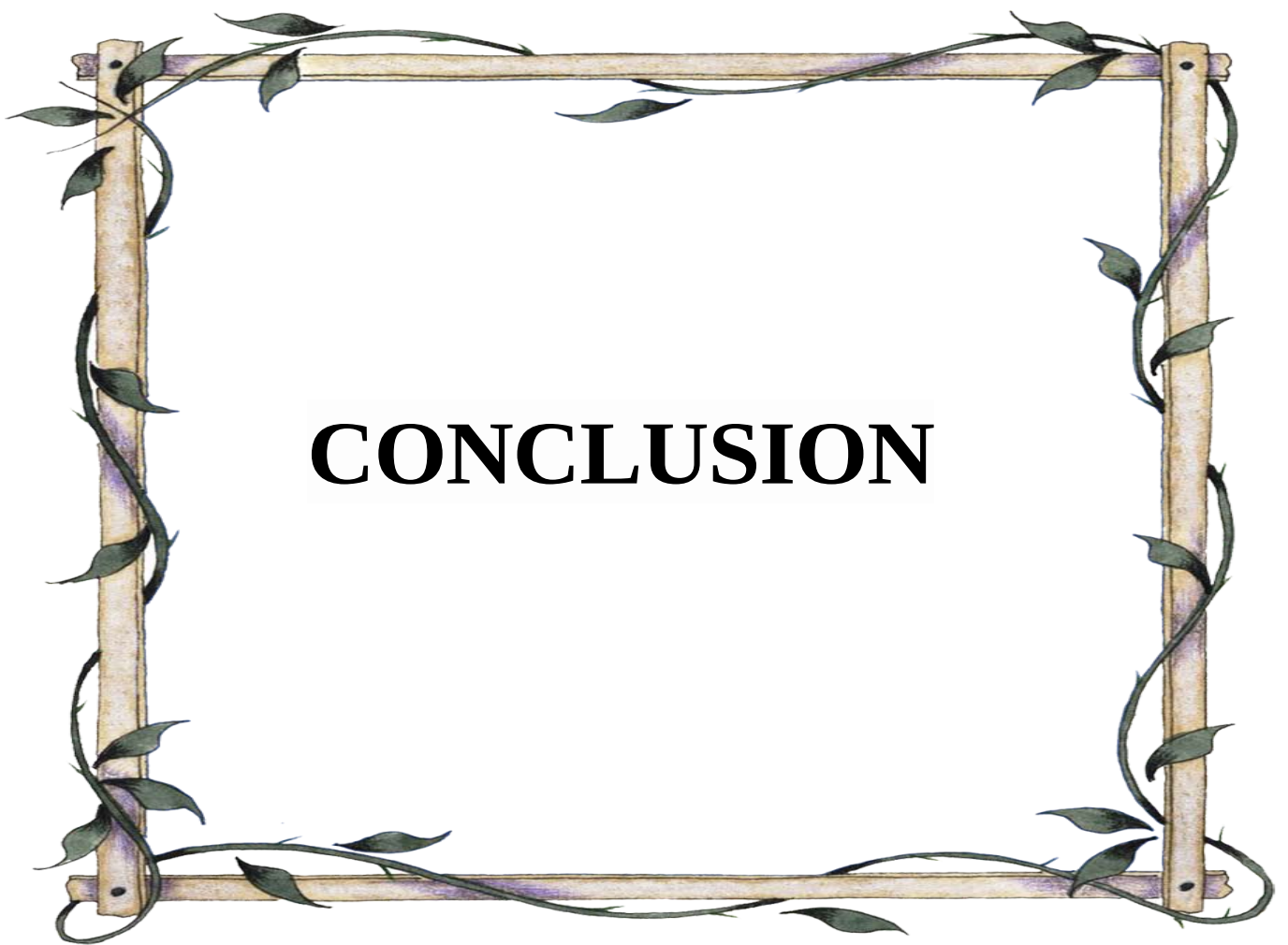
- **Les autres effets indésirables** connus sont : douleur au site d'injection, asthénie, céphalées, douleurs musculaires ou articulaires, adénopathies, tachycardie, frissons et fièvre. De rares cas de paralysie faciale et de myocardite ont été rapportés sans que le lien puisse être fait avec la vaccination. Il est à noter qu'aucune poussée de maladie dysimmunitaire n'a été observée et seulement un cas de polyarthrite rhumatoïde a été rapporté dans l'essai Moderna (imputabilité ?).

► **Vaccination chez les patients sous immunothérapie**

Dans le cadre de traitement par **inhibiteurs des points de contrôle immunologiques**

- Une augmentation des concentrations d'interféron mesurée 2 semaines après l'injection, et se maintenant après 6 semaines est associée à la réponse tumorale.
- Une augmentation des cytokines des voies Th 2 et Th17 est associée à la survenue d'effets indésirables auto-immuns.

La vaccination anti-grippale a fait l'objet de publications qui établissent son innocuité (pas de risque accru d'effets indésirables immuno-induits) [215] et son efficacité importante en termes de séroprotection /conversion sans impact sur l'efficacité thérapeutique des immunothérapies [216][217].



L'oncologie constitue une préoccupation majeure pour tout praticien en chirurgie viscérale, particulièrement les jeunes internes et résidents en formation, vue leur fréquence croissante et leur gravité potentielle. Ils sont le vrai défi de la gestion pluridisciplinaire et de l'accompagnement au quotidien. Leur parfaite connaissance est la clé d'une bonne gestion de l'organisation du service et du bon fonctionnement global.

Dans cette perspective, l'objectif de ce travail est d'établir un guide pédagogique pratique basé sur les données les plus récentes et pertinentes de la littérature, et d'expliquer le plus complètement possible les différentes pathologies cancéreuses rencontrées au sein de notre service.

Nous espérons que ce guide pourra répondre aux attentes des praticiens, notamment des étudiants, afin qu'ils puissent trouver des sources de données, et en même temps leur permettre d'enrichir leurs connaissances et de bénéficier d'avantage des stages hospitaliers au cours de leur parcours au sein du service de chirurgie viscérale.



RESUMES

Résumé

L'oncologie digestive est une spécialité traitant les cancers de tube digestif, également ceux des organes abdominaux notamment le foie et les voies biliaires, le pancréas ou encore de cancers à localisation abdominale tels que les néoplasies endocriniennes multiples et les lymphomes gastro-intestinaux.

Elle constitue l'un des grands problèmes de santé, publique puisque les cancers digestifs représentent un quart des cas de cancer observés chaque année et près d'un tiers des décès.

Cette spécialité a connu une avancée scientifique prodigieuse, après l'émergence de nouvelles modalités thérapeutiques, entre autres chimiothérapies adjuvantes, périopératoire, des radio-chimiothérapies concomitantes ; des thérapies ciblées et plus récemment des inhibiteurs des checks points immunitaires ; d'où la nécessité de concertation pluridisciplinaire et de prise en charge globale et unifiée.

Par conséquent, les praticiens doivent avoir les connaissances théoriques et pratiques nécessaires pour un diagnostic précoce et une prise en charge pluridisciplinaire et efficace, en particulier dans le contexte de la volonté générale de réduire la mortalité.

Notre travail a consisté en l'élaboration d'un guide pratique avec une application Smartphone pour l'apprentissage de l'oncologie digestive.

À travers ce guide, nous essayons de fournir des directives pratiques, utiles et faciles à gérer pour les étudiants, les internes, les résidents en chirurgie viscérale et tous les médecins confrontés aux patients atteints de cancer digestif.

Abstract

Digestive oncology is a specialty that treats cancers of the digestive tract, as well as those of the abdominal organs, notably the liver and bile ducts, the pancreas, and cancers of abdominal location such as multiple endocrine neoplasia and gastrointestinal lymphoma.

It is one of the major public health problems since digestive cancers represent a quarter of the cancer cases observed each year and nearly a third of the deaths.

This specialty has undergone a prodigious scientific advance, following the emergence of new therapeutic modalities, among others adjuvant chemotherapy, perioperative, radio-chemotherapy concomitant; targeted therapies and more recently inhibitors of immune checkpoints; hence the need for multidisciplinary consultation and comprehensive and unified management.

Therefore, practitioners must have the necessary theoretical and practical knowledge for an early diagnosis and an efficient multidisciplinary management, especially in the context of the national will to reduce mortality.

Our work consisted in the elaboration of a practical guide with a Smartphone application for learning digestive oncology.

Through this guide, we try to provide practical, useful and manageable guidelines for students, interns, visceral surgery residents and all physicians facing patients with digestive cancer.

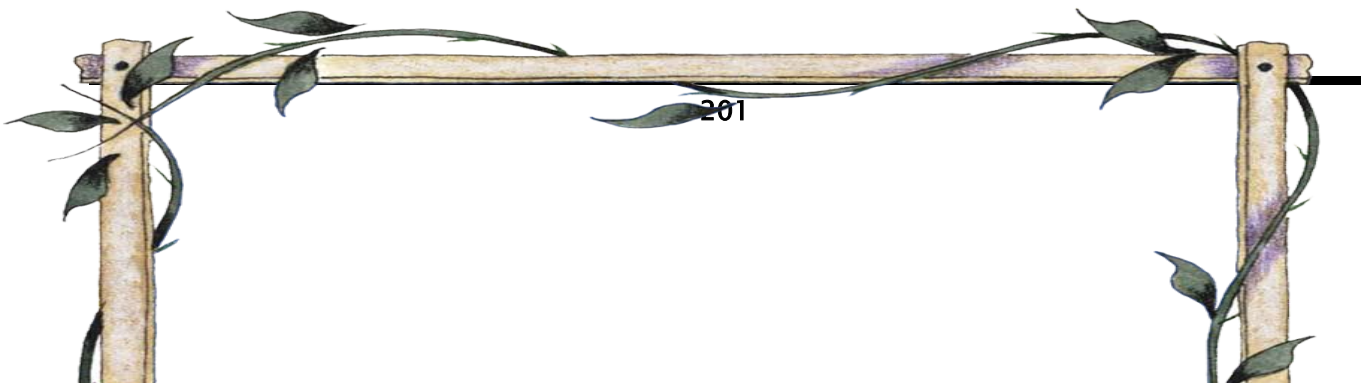
ملخص

دراسة الأورام الهضمية تدخل ضمن التخصصات التي يتعالجها سرطان الجهاز الهضمي، وكذلك كسر طانات الأعضاء البطنية بما في ذلك الكبد والأقنية الصفراء وبنكرياس وسرطان البطن المثلا للأورام الغدد الصماء المتعددة والأورام الليفية المعوية و هي واحدة من المشاكل الرئيسية في مجال الصحة العامة، حيث أن سرطان الجهاز الهضمي يمثل ربع حالات السرطان التي تتم ملاحظتها كل عام حول العالم في الولايات المتحدة

ولقد شهد هذا التخصص تقدماً علمياً هائلاً، بعد ظهور طرق علاجية جديدة، من بين علاجات كيميائية مساعدة أخرى بعلاجات كيميائية مصاحبة للإشعاع؛ والعلاجات الموجهة والفحص المناعي؛ ومن هنا تأتي الحاجة إلى التشاور المتعدد التخصصات والإدارة الشاملة والموحدة

ولذلك، يحتاج الممارسون إلى المعرفة النظرية والعملية اللازمة للتشخيص المبكر والإدارة الفعالة للعديد من التخصصات لاسيما في سياق غلبة الدولة في خفض معدلات الوفيات.

وتمثلت أعمالنا في وضع دليل عملي مع تطبيق الهاتف الذكي لتعلم الأورام الهضمية ومن خلال هذا الدليل، نحاول أن نوفر مبادئ توجيهية عملية ومفيدة وسهلة لإدارة الطلاب المتدربين والمقيمين في الجراحات الباطنية وجميع الأطباء الذين واجهوا مرض سرطان الجهاز الهضمي



BIBLIOGRAPHIE

1. A. A. Domper Arnal MJ,
«Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries»
WJ Gastroentero, vol. 12, p. 100, 2015.
2. J. M. M. R. E. R. e. al,

- «Meta-analysis shows clinically relevant and long-lasting deterioration in health-related quality of life after esophageal cancer surgery.»
Qual Life Res of., vol. 23, pp. 1097–1115, 2014.
3. **M. J. B. e. a. Pennathur A,**
«Oesophageal carcinoma.»
Lancet., vol. 381, p. 400–412, 2013.
4. **S. H.–R. B. F. e. a. Ferlay J,**
«Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.»
Int J Cancer , vol. 127, p. 2893–2917, 2010.
5. From **Dr Rehan Haidry**, Royaume-Uni.
6. **J. Morganstern B,**
«GERD and Barrett's esophagus: diagnostic and management strategies in the geriatric population.»
Geriatrics, vol. 64(7), pp. 9–12, 2009.
7. **P. M. X. T. J. Adenis A,**
«Les cancers de l'oesophage.»
Bulletin Du Cancer, vol. 88(10), pp. 965–83, 2001.
8. **S. S. Dunbar K.B,**
«The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. »
Am J Gastroenterol., vol. 107, p. 850–862, 2012.
9. **M. S. G. B. D. P. E. F. S. e. a. Chuang SC,**
«Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries.»
Cancer epidemiology, biomarkers & prevention, vol. 17(6), pp. 1543–9, 2008.
10. **T. Y. Y. C. e. a. Chen Y,**
«Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies.»
BMC Cancer, vol. 15, p. 449, 2015.
11. **S. S. Dunbar K.B,**
«The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review.»
Am J Gastroenterol., vol.1107, p. 850–862, 2012.
12. **C. G. A. e. a. Bouvier A.M,**
«Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made?»
Eur J Cancer, vol. 42, p. 228–233, 2006.
13. **P. Lambert R,**
«Esophageal cancer: cases and causes (part I),»

- Endoscopy*, vol. 39, p. 550–555, 2007.
14. **S. S. P. N. e. a. Whiteman D.C,**
«Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus.»
Gut, vol. 57, p. 173–180, 2008.
15. **O. J. Stahl M,**
«On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Esophageal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.»
Annals of Oncology, vol. 20, pp. iv32–iv33, 2009.
16. **J. Morganstern B,**
«GERD and Barrett's esophagus: diagnostic and management strategies in the geriatric population.»
Geriatrics, vol. 64(7), pp. 9–12.
17. **T. K. M. H. e. a. Nagami Y,**
«Usefulness of non-magnifying narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma: A prospective comparative study using propensity score matching.»
Am J Gastroenterol., vol. 109, pp. 845–854, 2014.
18. **D.-R. M. P. T. e. a. Pimentel-Nunes P,**
«Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.»
Endoscopy, vol. 47, p. 829–854, 2015.
19. **L. T. V. J. M. F. E. N. D. P. e. a. Peeters M,**
«Guideline pour la prise en charge du cancer oesophagien et gastrique : éléments scientifiques à destination du Collège d'Oncologie.»
Centre fédéral d'expertise des soins de santé.
20. **d. V. C. R. A. L. F. K. C. C. S. e. a. Van Cutsem E,**
«Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)»
European journal of Cancer, vol. 44, p. 182, 2008.
21. **T. S. N. L. e. a. Lazarescu I,**
«Clinical target volume delineation for radiotherapy of the esophagus].»
Cancer Radiother J., vol. 17, p. 453–460, 2013.
22. **T. J. Mariette C,**
«Traitement du cancer de l'oesophage.»
Encycl. Méd.-Chir., p. 1–13, 2004.
23. **T. J.-P. Mariette C,**
«Should resectable esophageal cancer be resected?»

- Ann Surg Oncol*, vol. 13, p. 447-449, 2006.
24. **N. T. J.-P. e. a. Piessen G,**
«Patients with locally advanced esophageal carcinoma nonresponder to radiochemotherapy: who will benefit from surgery?»
Ann Surg Oncol., vol. 14, p. 2036-2044, 2007.
25. **P. G. B. J. e. a. Mariette C,**
«Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma.»
Eur J Surg Oncol., vol. 30, p. 869-876, 2004.
26. **T. J-P,**
«Chirurgie du tube digestif haut,» *Collection « Techniques chirurgicales »*
Masson, p. 221 p, 2007.
27. **K. K. T. C. K. M. M. O. M. e. a. L. t. a. d. c. c. f. t. e. c. Morota M,**
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, vol. 75(1), pp. 122-8, 2009.
28. **T. J. A. P. e. a. Mitry E,**
«Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma.»
Ann Oncol, vol. 15, p. 765-769, 2004.
29. **C. R. F. e. a. Pasquer A,**
«Impact of Adjuvant Chemotherapy on Patients with Lymph Node-Positive Esophageal Cancer who are primarily Treated with Surgery.»
Ann Surg Oncol, vol. 22, p. S1340-S1349, 2015.
30. **R. M. A. D. M. D. C. R. R. L. e. a. J. Murthy SC,**
«Induction chemoradiotherapy increases pleural and pericardial complications after esophagectomy for cancer.»
Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer , vol. 4(3), pp. 395-403, 2009.
31. **P. T. G. R. e. a. Minsky B.D,**
«INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy.»
J Clin Oncol. , vol. 20, p. 1167-1174, 2002.
32. **W. G. M. e. a. Arnott SJ,**
«Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group).»
Int J Radiat Oncol Biol Phys. , vol. 41, p. 579-583, 1998.

33. **v. B. H. M. M. K. e. a. Biere S.S.A.Y,**
«Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial.»
Lancet, vol. 379, p. 1887–1892, 2012.
34. **A.-M. M. S. D. A. L. C. F. J. e. a. Chapelle N,**
«Early Gastric Cancer: Trends in Incidence, Management, and Survival in a Well-Defined French Population.»
Ann Surg Oncol, vol. 23, p. 3677–83, 2016.
35. **M. S. L. C. F. J. B. A.-M. J. V. Chapelle N,**
« Erratum to: Trends in gastric cancer incidence: a period and birth cohort analysis in a well-defined French population.»
Gastric Cancer , vol. 19, p. 682–682, 2016.
36. **R. C. N. B. A. B. N. Binder-Foucard F,**
«Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides.»
Synthèse. Saint Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire , p. 6, 2013.
37. **V. S. T. S. C. Z. H. D. G. Brenner H,**
«Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma.»
Cancer , pp. 274–9, 2000.
38. **R. T,**
«A systematic review and meta analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer»
Ann Gastroenterol , vol. 30, pp. 414–23, 2017.
39. **E. I. S. B. M. L. A. M. P. e. a. Gandini S,**
«Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis.»
International journal of cancer, vol. 122(1), pp. 155–64, 2008 Jan 1.
40. «Fiche repère « Nutrition et prévention des cancers »» *INCa*, 2009.
41. **R. C. N. B. A. B. N. Binder-Foucard F,**
«Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides.»
Synthèse. Saint Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire , p. 6 p, 2013.
42. **T. V. S. I. R. S. M. M. B. B. e. a. Bass AJ,**
«Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.»
Nature , vol. 513, p. 202–9, 2014.
43. [En ligne]. Available:

- https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_GdPublic/Maladies-digestives/helicobacter_pylori_droits_g_belleannee_a_de_mascarel.jpg. [Accès le 3 janvier 2022].
44. **T. A. B. H. L. S. N. C. G. A. e. a. Anderson LA,**
«Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EUROCARE–5.»
Eur J Cancer , vol. 51, p. 2144–57, 2015.
45. [En ligne]. Available:
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_GdPublic/Maladies-digestives/cancer_estomac.jpg. [Accès le 3 janvier 2022].
46. «Le compte-rendu anatomopathologique comprend les données minimales définies par l'INCa en collaboration avec la Société française de pathologie. « Données minimales à renseigner pour une tumeur primitive – Institut national du cancer » Décembre 2009.
47. **R. T. C. Z. A. L. C. B. J. H. O. S. E. C. B. d. G. A. A. T. Soularue É,**
«Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study.»
Bull Cancer, vol. 102, pp. 324–31, 2015.
48. «Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Cancer gastrique diffus héréditaire (CGDH).»
Collection « Recommandations et Référentiels », n°1 – INCa –, Août 2009.
49. **T. V. S. I. R. S. M. M. B. B. e. a. Bass AJ,**
«Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.»
Nature , p. 202–9, 2014.
50. **V. P. J. C. T. B. O. L. G. e. a. Ychou M,**
«Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.»
J Clin Oncol, vol. 29, pp. 1715–21, 2011.
51. **L. T. J. M. J. M. B. W. C. e. a. Smalley SR,**
«Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implantation.»
Int J Radiation Oncology Biol Phys , vol. 52, pp. 283–93 .
52. **P. H. K. E. S. M. v. d. V. C. Songun I,**
«Surgical treatment of gastric cancer : 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial.»
Lancet Oncology , vol. 11, pp. 439–49, 2010.
53. **T. D. M. M. W. A. H. P. A. e. a. Shitara K,**
«Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic

- gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.»
Lancet Oncol, vol. 19, pp. 1437–1448, 2018.
54. **T. A. B. H. L. S. N. C. G. A. e. a. Anderson LA**,
«Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EUROCARE-5.»
Eur J Cancer, p. 2144–57, 2015.
55. **J. B. B. Agnes A**,
«The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica.»
World J Surg Oncol, vol. 15, p. 123, 2017.
56. **R. S. D. A. C. M. D. B. E. A. A. e. a. Andriulli A**,
«Endoscopic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica.»
Gastrointest Endosc, pp. 611–4, 1990.
57. **S. M. Z. A. B. E. L. A. A. P. M. E. T. J. D. F. F. G. J. T.–B. A. S. I. M. D. L. T. L. C. B. F. L.–P. P. Aparicio T**,
«Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study»
Br J Cancer., vol. 109, n°112, pp. 3057–66, 2013 Dec 10.
58. **A. M. S. D. V. F. J. Lepage C**,
«Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study»
Am J Gastroenterol, vol. 101, pp. 2826–2832, 2006.
59. **D. W. J. K. C. B. C. T. M. Bilimoria KY**,
«Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years»
Ann Surg., vol.1249(1), pp. 63–71, 2009 Jan.
60. **S. L. C. A. D. M. D. I. K. M. M. I. Gustafsson BI**,
«Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973–2004, and current diagnosis and therapy»
Int J Oncol, vol.133(6), pp. 1121–31, 2008 Dec.
61. **S. C. E. B. S. R. M. K. J. K. Stang A**,
«Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience»
Br J Cancer, vol. 80, pp. 1440–1444, 1999.
62. **S. L. C. A. D. M. D. I. K. M. M. I. Gustafsson BI**,
«Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973–2004, and current diagnosis and therapy.»
Int J Oncol, vol.133(6), pp. 1121–31, 2008 Dec.
63. **K. L. M. H. S.–C. C. Howe JR**,

- «Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985–1995»
The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society, vol. 86, pp. 2693–2706, 1999.
64. **A. B. G. G. R. J. B. a. N. A. Green PH,**
«Risk of malignancy in patients with celiac disease»
Am J Med, vol. 115, pp. 191–195, 2002.
65. **J. M. S. T. D. B. O. P. D. P. G. C. R. Z. A. L. J. T. E. P. M. G. J. L. T. L.–B. C. P. H. L. C. L.–D. S. V. D. A. P. Aparicio T,**
«NADEGE Investigators. Small bowel adenocarcinoma: Results from a nationwide prospective ARCAD–NADEGE cohort study of 347 patients.»
Int J Cancer., vol.1147(4), pp. 967–977, 2020 Aug 15.
66. **L. E. J. V. F. H. W. Z. A. S. T. S. C. T. W. M. L. I. M. P. S. W. Jess T,**
«Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population–based study from olmsted county, Minnesota»
Gastroenterology , vol. 130, pp. 1039–1046, 2006.
67. **W. Z. A. a. L. E. J. Solem CA,**
«Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case control study»
Inflamm Bowel Dis, vol. 10, pp. 32–35, 2004.
68. **A. C. J. F. B. B. O. C. G. L. M. B. B. D. C. M. P. G. L. B. L. F. J. C. F. Palascak–Juif V,**
«Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo»
Inflamm Bowel Dis , vol.111, pp. 828–832 , 2005.
69. **T. L.–P. P. T. J. Z. A. Zaaimi Y,**
«Advanced small bowel adenocarcinoma: Molecular characteristics and therapeutic perspectives»
Clin Res Hepatol Gastroenterol, vol.140(2), pp. 154–60, 2016 Apr.
70. **W. J. M. F. K. J. T. B. G. G. N. F. M.–H. E. B. L. V. L. B. M. M. J. F. R. K. P. Vasen HF,**
«Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis.»
Gastroenterology , vol. 110, pp. 1020–1027, 1996.
71. **K. J. N. F. e. a. ten Kate GL,**
«Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families?»
Gut, vol. 56, pp. 1198–1201, 2007.
72. **J. B. H. Jagelman DG,**
«Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis»
Lancet , vol. 1, pp. 1149–1151 , 1988.
73. **F. K. A. B. S. T. A. K. N. H. S. Offerhaus GJ,**
-

- «The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis.»
Gastroenterology, vol. 102, pp. 1980–1982, 1992.
74. **L. M. G. G. H. T. E. K. E. A. Askling J,**
«Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis»
Gastroenterology, vol.123, pp. 1428–1435, 2002.
75. **J. B. Green PH,**
«Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy.»
Gastroenterol Clin North Am, vol. 31, pp. 625–39, 2002.
76. **J. T. A. G. S. P. G. B. S. C.–C. M. O. J. Giardiello FM,**
«Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome.»
Gastroenterology, vol.119, pp. 1447–1453, 2000.
77. **M. Perzin K,**
«Adenomas of the small intestine: a clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma»
Cancer, vol.148, pp. 799–819, 1981.
78. **S. P. B. C. D. M. D. C. G. H. C. Amzallag–Bellenger E,**
«Prospective evaluation of magnetic resonance enterography for the detection of mesenteric small bowel tumours»
European Radiology, vol. 23, p. 1901–1910, 2013.
79. **S. C. E. R. K. M. M. A. M. C. R. E. A. S. A. J. B. P. B. F. C. C. C. J. D. M. D. E. D. D. K. A. M. M. R. B. R. G. S. D. S. J. S. R. D. J. Pennazio M,**
«Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline.»
Endoscopy, vol.147(4), pp. 352–76, 2015 Apr.
80. **M. E. B. W. M. C. O. J. B.–L. L. S. P. M. K. S.–R. A. Sulbaran M,**
«Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: a systematic review and meta-analysis»
Endosc Int Open, vol.14(2), pp. E151–63, 2016 Feb.
81. **P. M. M. L. S. J. C. J. V. P. Pilleul F,**
«Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis.»
Radiology, vol. 3, pp. 796–801, 2006 Dec.
82. **E. P. E. L. F. G. G. Masselli G,**
«Magnetic resonance imaging of small bowel neoplasms.»
Cancer Imaging, vol. 1, pp. 92–9, 2013 Mar 21.
83. **L. R. S. J. R. Talamonti MS,**
«Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of

- surgical management.»
Arch Surg , vol. 137, pp. 564–570, 2002.
84. **S. D. P. B. B. M. A. J. Dabaja BS,**
« Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients.»
Cancer, vol. 101, pp. 518–526, 2004.
85. **M.-T. S. W. N. M. M. V. G. S. B. T. V. Young JI,**
«Treatment and Survival of Small-bowel Adenocarcinoma in the United States: A Comparison With Colon Cancer.»
Dis Colon Rectum. , vol. 59, pp. 306–15, 2016 Apr.
86. **M. M. D. J. M. R. G. B. D. D. F. D. D. J. K. G. R. R. Ecker BL,**
« Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis.»
Cancer. , vol. 122, pp. 693–701, 2016 Mar 1.
87. **H. J. M. S. T. D. B. O. P. D. P. G. C. R. Z. A. L. J. T. E. P. M. G. J. L. T. L.-B. C. P. H. L. C. L.-D. S. V. D. A. P. Aparicio T et N. Investigators,**
« Small bowel adenocarcinoma: Results from a nationwide prospective ARCAD-NADEGE cohort study of 347 patients.»
Int J Cancer. , vol. 147, pp. 967–977, 2020 Aug 15.
88. **P. M. Rondonotti E,**
« Timing and protocols of endoscopic follow-up in operated patients after small bowel surgery In : Endoscopic follow-up of digestive anastomosis.,» *Giuseppe Galloro Editor Springer-Verlag Italia* , pp. 41–48, 2014.
89. «rapport InVS 2020»
[En ligne]. Available: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>.
90. **J. C. Trinchet,**
«"[Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management]."»
Gastroenterol Clin Biol, n° 133(8–9), pp. 830–839, 2009.
91. «Guide affection de longue durée Cirrhose»
[En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_718958/ald-n-6-cirrhoses.
92. **P. S. G. R. L. B. T. C. C. Y. J. F. L. B. M. Y. D. a. K. B. Compagnon,**
«"Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy."»
Transplantation, vol. 86(8), pp. 1068–1076, 2008.
93. **M. P. V. P. M. C. D. C. J. B. O. S. J. C. B. a. O. F. Vullierme,**
«"Hepatocellular carcinoma--what's new?"»

- J Visc Surg*, vol. 147(1), pp. e1–12, 2010.
94. **A. F. G. C. S. M. A. C. D. C. a. P. D. Colli,**
«Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review.»
Am J Gastroenterol, vol. 101(3), pp. 513–523, 2006.
 95. **C. P. G. A. f. t. S. o. t. Liver,**
« Management of hepatocellular carcinoma»
J Hepatol, vol. 69(1), pp. 182–23, 2018 Jul.
 96. **J. A. F. M. R. R. V. C. R. d. L. C. A. a. J. B. Rimola,**
« "Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma."»
Hepatology, vol. 50(3), pp. 791–798, 2009.
 97. **J. C. C. C. V. B. F. D. J. H. H. F. D. R. A. M. S. H. P. C. I. O. J. P. V. P. M. J. P. B. V. V. G. N. M. B. a. S. C. Trinchet,**
«"Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities."»
Hepatology, vol. 54(6), pp. 1987–1997, 2011.
 98. «Guide affection de longue durée Cirrhose»
[En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_718958/ald-n-6-cirrhoses.
 99. **L. R. B. V. C. C. M. P. G. D. P. S. L. D. D. L. V. O. D. Z. F. R. D. T. A. B. J. Z. J. R. G. C. P. P. J. A. L. B. M. M. P. B. J. A. A. S. Costentin CE,**
«"Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study"»
Gastroenterology, vol. 155(2), pp. 431–442, 2018 Aug.
 100. **T. L. A. N. J. P. B. L. C. L. A. C. J. A. R. B. I. A. G. C. D. M. A. S. D. D. C. G.–C. N. R.–T. F. V. E. Costentin CE,**
« Sorafenib vs surgical resection for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A propensity score analysis» *Liver Int*, 2017 Jun 13.
 101. **S. G. A. B. N. T. K. A. D. K. J. M. a. C. D. Delis,**
«"Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria."»
Surg Oncol, vol. 19(4), pp. 200–207, 2010.
 102. **R.–T. F. D. T. P. F. B. H. P. T. F. C. C. P. V. C. D. J. D. S. G. J. B. P. A. R. R. S. M. F. C. F. H. J. P. G. C. O. S. E. H. Duvoux C,**
«Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria.»
Gastroenterology, vol. 143(4), pp. 986–94, 2012 Oct.
 103. **S. J. B. T. D. G. S. E. B. C. D. C. V. C. M. J. G. F. D. O. B. N. D. A. L. V. C. O. R. O. E. P. M. a. F. R. P. Dharancy,**

- «"Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case-control study."»
Liver Transpl, vol. 13(5), pp. 665–671, 2007.
104. **M. F. B. O. B. D. V. A. A. S. F. J. D. G. N. S. A. B. J. P. B. F. X. C.–B. X. C. F. M. P. R. a. L. B. Doffoel,**
«"Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402).»
Eur J Cancer, vol. 44(4), pp. 528–538, 2008.
105. **D. C. G. B. B. j. G. G. A. E. e. a. Köhne CH,**
«Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients.»
Ann Oncol, vol. 20, pp. 308–17, 2002.
106. **Texte de Consensus.**
«Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon.»
Gastroenterol Clin Biol, vol. 22, pp. S275–88.
107. «Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux.»
Gastroenterol Clin Biol, vol. 27, pp. B1–B104, 2003.
108. **Conférence de consensus,**
«Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux.»
Gastroenterol Clin Biol, vol. 27, pp. B1–B104, 2003.
109. **S. R. O. J. O. L. d. B. T. R. A. Elias D,**
«Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases.»
Hepatogastroenterology, vol. 51, pp. 1788–91, 2004.
110. **J. M. C. R. P. B. O. E. P. e. a. de Gramont A,**
«Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French intergroup study.»
J Clin Oncol, vol. 15, pp. 808–15, 1997.
111. **S. F. B. E. L. Parikh AA,**
«Radiofrequency ablation of hepatic metastases.»
Semin Oncol, vol. 29, pp. 168–82, 2002.
112. **E. S. V. S.–B. A. V. J. G. F. Glehen O,**
« Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.»
Br J Surg, vol. 91, pp. 747–54, 2004.
-

113. **B. T,**
«Modalités et faisabilité des traitements par destruction locale des métastases hépatiques.»
Gastroenterol Clin Biol, vol. 27(suppl2), pp. B80–B87, 2003.
114. **A. I. N. P. J. J. F. J. Manfredi S,**
«Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France.»
Cancer, vol.189(4), p. 757–62, 2000 Aug 15.
115. **S. E. Hundal R,**
«Gallbladder cancer: epidemiology and outcome.»
Clin Epidemiol, vol.16, p. 99–109, 2014 Mar 7.
116. **V. C. M. P. J.–M. B. L. F. J. e. a. Lepage C,**
«Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population based study.»
J Hepatol, vol.154(2), p. 306–10, 2011 Feb.
117. **P. T. Palmer WC,**
«Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma.»
J Hepatol, vol.157(1), p. 69–76, 2012 Jul.
118. **G. Rizvi S,**
«Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma.»
Gastroenterology, vol.1145(6), p. 1215–29, 2013 Dec.
119. **v. B. B. E. M. B. S. S. J. V. G. T. Ruys AT,**
«Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis.»
Br J Radiol, vol.185(1017), p. 1255–62, 2012 Sep.
120. **Y. B. K. K. S. J. I. S. R. e. a. Weilert F,**
«EUS–FNA is superior to ERCP–based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single–blind, comparative study.»
Gastrointest Endosc, vol. 180, 2014 Jul.
121. **K. J. t. K. F. R. E. a. J. B. O. G. D. e. a. Erdogan D,**
«Immunoglobulin G4–related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures.»
Br J Surg, vol. 195(6), p. 727–34, 2008 Jun.
122. **B. E. L. T. Y.–P. C. D. L. A. e. a. Farges O,**
«Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic

- cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group.»
Ann Surg, vol. 1254(5), p. 824-9, 2011 Nov.
123. **N. H. S. G. P. A. A. S. M. H. e. a. de Jong MC**,
«Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment.»
J Clin Oncol, vol.129(23), p. 3140-5, 2011 Aug 10.
124. **R. D. O. E. K. N. M. M. P. T. Weber SM**,
«Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement.»
HPB (Oxford), vol. 117(8), p. 669-80, 2015 Aug.
125. **I. Y. H. N. Y. M. T. K. H. e. a. Takada T**,
«Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma»
Cancer, vol. 195(8), p. 1685-95, 2002 Oct 15.
126. **J. W. T. K. J. Horgan AM**,
«Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis.» *Clin Oncol*, vol.130(16), p. 1934-40, 2012 Jun 1.
127. **R. A. S. S. X. K. N. L. S.-S. Al-Adra DP**,
«Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis.»
Eur J Surg Oncol, vol. 41(1), p. 120-7, 2015 Jan.
128. **M. J. R. E. M. K. M. P. D. e. a. Bird N**,
«Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma.»
Br J Surg, vol. 104(4), p. 418-25, 2017 Mar.
129. **D. B. E. L. T. Y.-P. C. D. L. A. e. a. Farges O**,
«Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group.»
Ann Surg, vol. 254(5), p. 824-9, 2011 Nov.
130. **A. M. M. Almadi MA**,
«Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction.»
Gastrointest Endosc, vol. 83(4), p. 852-3, 2016 Apr.
131. **M. M. T. J. M. K. R. L. S. A. J. e. a. Abou-Alfa GK**,
«ClarIDHy: A global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation.»
Ann Oncol, vol. 30, 2019.
132. **T. C. R. O. P. S. M.-G. F. A. D. e. a. André T**,
«Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract

- adenocarcinoma: a GERCOR study.»
Ann Oncol , vol. 15(9), p. 1339–43, 2004 Sep.
133. **K. E.-K. A. C. C. Z. M. L. A. e. a. Ben-Josef E,**
«SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma»
J Clin Oncol, vol. 33(24), p. 2617–22, 2015 Aug 20.
134. **J. T. M. J. Z. A. J. F. T. K. e. a. Boehm LM,**
«Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma.»
J Surg Oncol , vol. 111(2), p. 213–20, 2015 Feb.
135. **J. N. J. A. S. C. P. M. C. A. e. a. Chang DK,**
«Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater.»
J Clin Oncol 2013 , vol. 31(10), p. 1348–56, 2013 Apr 1.
136. **M. S. S. M. M. G. D. A. A. T. e. a. Acharya A,**
«Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma.»
Br J Surg , vol. 104(7), p. 814–22, 2017 Jun.
137. **M. M. F. I. R. C. S. T. F. E. K. H. D. M. L. D. S. ... S. D. M. Al-Hawary,**
«Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association.»
Gastroenterology, vol. 146, pp. 291–304, 2014.
138. **B. R. F. & P. R. De Angelis,**
«Endoscopic ultrasonography for pancreatic cancer: current and future perspectives.»
J Gastrointest Oncol, vol. 4(2), pp. 220–230, 2013 .
139. **B. G. K. S. T. Y. K. A. & D. B. R. Allen,**
«Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer.» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 7, 2016.
140. **G. M. M. V. V. F. L. B. & D. J. R. Moutardier,**
«[How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies]»
Gastroenterol Clin Biol, vol. 28(11), pp. 1083–1091, 2004.
141. **T. G. S. & M. D. Conroy,**
«Traitement adjuvant du cancer du pancréas : CAP ou pas CAP ?»

- Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, vol. 24, pp. 532–538, 2017.
142. S. A. & H. P. Neuzillet,
«Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma.»
J Visc Surg, vol. 148(4), 2011.
143. M. M. M. R. C. H. M. G. D. J. H. F. M. B. N. D. M. G. L. L. Corsini,
«Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975–2005).»
J Clin Oncol, vol. 26(21), pp. 3511–3516, 2008.
144. M. M. L. X. E. G. R. H. A. L. G. & H. O. J. Assifi,
«Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials.»
Surgery, vol. 150(3), pp. 466–473, 2011.
145. L. G. S. U. Z. G. P. C. M. D. E. e. a. Defossez G,
«Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.» *Saint-Maurice : Santé publique France*, Tumeurs Solides, vol. 1 –p. 372, 2019.
146. «*Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux*» INCA, Avril 2010.
147. «Fiches repère Nutrition et prévention des cancers» INCA, 2009.
148. «Fiches repère Cancer et tabac» INCA, 2007.
149. L. R. e. al,
«Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up.»
Ann Oncol, pp. 21 Suppl 5:v70–v77, 2010.
150. «Document d'information pour les médecins traitants»,
[En ligne]. Available:
<http://www.e-cancer.fr/depistage/cancer-colorectal>.
151. [En ligne]. Available:
<http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/360/6604-publication-du-guide-cancer-info-sur-la-polypose-adenomateuse-familiale>.
152. [En ligne]. Available:
http://www.ecancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=2370&Itemid=153.
153. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population, Avril 2004.
154. «Haute Autorité de Santé (HAS).
Coloscopie virtuelle : méta-analyse des performances diagnostiques, indications et conditions de réalisation : avis sur les actes.»2010.
[En ligne]. Available: <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0D-Pratiques>

Cliniques.

155. **M. C. D. e. a. Chau I,**
«The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer.»
Clin Oncol, vol. 22, pp. 1420–9., 2004.
156. [En ligne].
Available: <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-digestifs>.
157. **L. K. K. J. e. a. Chang HJ,**
«Adjuvant capecitabine chemotherapy using a tailored dose strategy in elderly patients with colon cancer.»
Annals of Oncology, vol. 23, p. 911–18, 2012.
158. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers.
159. **L. G. B. V. e. a. Bouvier AM,**
«Incidence and patterns of late recurrences in colon cancer patients.»
Int J Cancer, vol. 137, pp. 2133–8, 2015.
160. «Recommandations de bonnes pratiques cliniques SFAR/SFNEP ».
161. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ».
162. **T. E. C. A. A. D. Glimelius B et E. G. W. Group.**
« Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up.»
Ann Oncol, vol. 24, Suppl 6, pp. vi81–8., 2013 Oct.
163. (DGOS), 28 plateformes sont soutenues par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Direction générale de l'offre de soins
164. **P. J. V. I. B. S. J. A. Appelt AL,**
«Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy.»
Int J Radiat Oncol Biol Phys. , vol. 85(1), pp. 74–80, 2013 Jan 1.
165. **Y. G. O. M. e. a. Allegra CJ,**
«Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial.»
J Natl Cancer Inst. , vol. 107(11), 2015 Sep 14.
166. **P. C. L. F. e. a. Fernández-Martos C,**
«Effect of aflibercept plus modified FOLFOX6 induction chemotherapy before standard chemoradiotherapy and surgery in patients with high-risk rectal adenocarcinoma: the GEMCAD 1402 randomized clinical trial.»
JAMA Oncol , vol. 5, p. 1566–73, 2019.
167. **J. J. S. D. G. F. S. A. Gunderson LL,**
«Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance,

- epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes.»
J Clin Oncol, vol. 28 (2), pp. 256–63, 2010.
168. **R. Glynne-Jones R,**
«Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation.»
Br J Surg, vol. 99(7), pp. 897–909, 2012 Jul.
169. **N. D. J. A. Siegel R,**
« Cancer statistics, 2013.»
CA Cancer J Clin , vol. 63, pp. 11–30, 2013.
170. **W. M. K. B. W. V. K. R. Hoffman R,**
«The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer.»
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:127–31, vol. 44, pp. 127–31, 1999.
171. **V. A. L. B. C. F. E. G. D. H. F. P. D. S. L. D. M. B. O. Moureau-Zabotto L,**
«Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP).»
Dig Liver Dis, vol. 49(8), pp. 831–840, 2017 Aug.
172. **L. D. S.–R. W. H. E. G. P. H. H. Serup-Hansen E,**
« Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal»
J Clin Oncol , vol. 32, pp. 1812–7., 2014.
173. **B. Wells IT,**
«PET/CT in anal cancer – is it worth doing?»
Clin Radiol , vol. 67, pp. 535–40, 2012.
174. **L. L. B. H. F. B. H. S. K. A. Otto SD,**
«Staging anal cancer: prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging.»
J Gastrointest Surg , vol. 13, pp. 1292–8, 2009.
175. **K. R. J. H. N. D. Iagaru A,**
«Evaluation by 18F-FDG-PET of patients with anal squamous cell carcinoma.»
Hell J Nucl Med , vol. 12, pp. 26–9, 2009.
176. **S. U. O. M. G. P. R. A. A. A. Zilli T,**
«Node-negative T1–T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy?»
Radiother Oncol, vol. 102, pp. 62–7, 2012.
177. **S.–L. H. B. A. B. A. M.–K. M. D. C. e. a. Piketty C,**
«Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined

antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV.»

J Clin Oncol, vol. 30, pp. 4360–6, 2012.

178. **L. T. C. S. C. J. K. A. C. S. e. a. Ng M,**
 « Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer.»
Int J Radiat Oncol Biol Phys , vol. 83, pp. 1455–62, 2012.
179. **G.-J. R. S.-M. D. J. R. M. H. W. S. e. a. Northover J,**
 «Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I).»
Br J Cancer , vol. 102, pp. 1123–8, 2010.
180. **J. L. M. G. G. H. T. E. K. & E. A. Askling,**
 «Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis.»
Gastroenterology, vol. 123, pp. 1428–1435, 2002.
181. **U. J. Ruskoné-Fourmestraux,**
 «Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis.»
Best Pract Res Clin Gastroenterol, vol. 24, pp. 35–42, 2010.
182. **J. N. B. B. e. a. Salar A,**
 «Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study.»
Am J Surg Pathol, vol. 30, pp. 1274–80, 2006.
183. **R. B. S. C. F. S. L. Z. E. L. T. Cheson BD,**
 «Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.»
J Clin Oncol, vol. 32(27), 2014 Sep 20.
184. **S. M. L. B. A. M. R. P. S. L. S. L. M. B. G. L. A. G. P. S. C. M. F. Q. G. & B. M. Sacchi,**
 « Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16 year follow-up study.»
Haematologica, vol. 93, pp. 398–404, 2008.
185. **M. C. A. D. J. M. C. D. B. J. U. P. A. O. C. & Z. C. Raderer,**
 «Chemotherapy for management of localised high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary?»
Ann Oncol, vol. 13, pp. 1094–1098, 2002.
186. **L. E. B. J. H. R. T. H. B. R. M. P. V. D. N. E. S. G. G. P. R. F. L. P. & G. C. Coiffier,**
 «CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.»
N Engl J Med, vol. 346, pp. 235–242, 2002.
187. **S. C. H. D. Z. B. Z. S. X. Y. S. T. & Y. J. Dasari A,**
 «Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States.»

- JAMA Oncology* 3, vol. 3, p. 1335–1342, 2017.
188. **B. M. L. N. B. C. N. B. K. S. G. M. V. G. & G. J.–M. Barthet M,**
« Endoscopic ultrasound–guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study.,»
Endoscopy, vol. 51, p. 836–842, 2019.
 189. **L. L. E. J. L. H. D. A. R. J.–L. C. M. M. H. C. B. B. E. e. a. Bahri H,**
«High prognostic value of 18F–FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long–term evaluation.,»
Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, vol. 55, p. 1786–1790, 2014.
 190. **P. L.–B. C. T. A. M. E. R. Y. T. D. P. F. G. P. V. D. e. a. Baudin E,**
«Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment.,»
Annales D'endocrinologie, vol. 74, p. 523–533, 2013 .
 191. **R. M. B. R. B. L. D. F. G. & F. M. Capurso G,**
«Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases.,»
The British Journal of Surgery, vol. 99, p. 1480–1486, 2012 .
 192. **L. P. G. D. D. S. B. E. F. L. M. A. P. M. V. E. F. B. e. a. Bajetta E,**
«Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low grade and high–grade neuroendocrine tumours?,»
Cancer Chemotherapy and Pharmacology, vol. 59, p. 637–642. , 2007.
 193. **S. A. W. C. G. D. S. B. & E. B. Clewemar Antonodimitrakis P,**
«Streptozocin and 5–Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity.,»
Neuroendocrinology, vol. 103, p. 345–353, 2016.
 194. **Y. L.–Q. X. M.–D. Z. Y.–Q. C. W.–F. S. Q. C. S.–L. C. Y.–Y. X. Y.–H. J. Y. e. a. 2. Chen T,**
«Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Carcinoids.,»
Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol. 14, p. 575–581, 2016 .
 195. **C. E. C. D.–T. A. B. M. M. Y. B. O. Brugel M,**
«Dramatic changes in oncology care pathways during the COVID–19 pandemic: The French ONCOCARE–COV study.,»
Oncologist, vol. 26, pp. e338–e341, 2021.
 196. **T. A. R.–C. I. e. a. Lièvre A**
«Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO–002 CACOVID–19).,»
Eur J Cancer, vol. 141, pp. 62–81, 2020.
 197. **U. Aguinagal,**

- «Prolonged positive SARS-CoV-2 RT-PCR in cancer outpatients requires specific reorganization of cancer centres.,»
e-ESMO, p. 1721, 2020.
198. **G.-R. AydiltoT,**
«Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer.,»
N Engl J Med, vol. 383, pp. 2586–2588, 2020.
199. **P. L. W. E. J. M. M. B. J. e. a. Group RC,**
«Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report.,»
N Engl J Med, 2020. Jul 17.
200. **J. Y. L. R. W. K. B. N. J. a. Salama C,**
«Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia.,»
N Engl J Med, vol. 384(1), pp. 20–30, 2021 Jan 7.
201. **Y. N. B. L. C. A. B. J. S. N. e. a. Hadjadj J,**
«Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients»
Science, vol. 369(6504), pp. 718–24, 2020.
202. **P. L. Z. L. P. J. M.-V. M. C. J. e. a. Zhang Q,**
«Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.»
Science, vol. 370(6515), 2020.
203. **R. L. Z. Q. M. E. H. H. Z. Y. e. a. Bastard P,**
«Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.»
Science, vol. 370(6515), 2020.
204. **a. BanerjeeAK,**
«SARS- CoV-2 Disrupts Splicing, Translation, and Protein Trafficking to Suppress Host Defenses.»
Cell, vol. 183(5), pp. 1325–39 e21, 2020.
205. **J. J. W. C. G. J. Li G,**
«Age-Associated Failure To Adjust Type I IFN Receptor Signaling Thresholds after T Cell Activation.»
J Immunol, vol. 195(3), pp. 865– 74, 2015.
206. **M. D. T. Z. K. B. V. B. S. e. a. Boyer-Suavet S,**
«Functional immune assay using interferon-gamma could predict infectious events in end-stage kidney disease.»
Clin Chim Acta, vol. 502, pp. 287–92, 2020.
207. **V. P. S. D. F. Z. K. A. M. e. a. Cremoni M,**
«Th17- Immune Response in Patients With Membranous Nephropathy Is Associated

- With Thrombosis and Relapses.»
Front Immunol, vol. 11, 2020.
208. **S. M. S. W. L. F. P. A. P. e. a. Voysey M,**
«Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS- CoV 2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.»
Lancet, vol. 397, pp. 99–111, 2021.
209. **I. S. D. T. A. Z. O. D. A. e. a. Logunov DY,**
«Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia»
Feb 2021.
210. **«ESMO,»**
[En ligne]. Available: [https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19 vaccination](https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination).
211. **M. CL,**
«T-cell immunity following antineoplastic therapy: a review.»
Stem Cells, n° 118, pp. 10–8, 2000.
212. **M. B. H. A. H. R. Z. A. A. G. a. Beck CR,**
«Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis.»
Influenza Other Respir Viruses, vol. 2(Suppl 2), pp. 72–5, 2013.
213. **C. H. P. K. E. C. C. M. B. S. e. a. .Blanchette PS,**
«Influenza Vaccine Effectiveness Among Patients With Cancer: A Population-Based Study Using Health Administrative and Laboratory Testing Data From Ontario, Canada»
J Clin Oncol, vol. 37(30), pp. 2795–2804, 2019.
214. **SPILF,**
«<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/covid-19/vaccins-covid-19-questions-et-reponses-spilf.pdf>»
11 janvier 2021. [En ligne].
215. **G. V. A. e. a. Wijn D,**
« Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events.»
Eur J Cancer , vol. 104, pp. 182–187, 2018.
216. **D. C. P. e. a. Bersanelli M,**

- «Influenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDia study.»
Immunotherapy, vol. 10, pp. 1229–39, 2018.
217. **Bersanelli M,**
«State of the art about influenza vaccination for advanced cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: When common sense is not enough.»
Crit Rev Oncol Hematol, vol. 139, pp. 87–90, 2019.
218. **T. M. C. E. P. E. L. F. M. R. B. M. G. G. Masselli G,**
«Diagnosis of Small–Bowel Diseases: Prospective Comparison of Multi–Detector Row CT Enterography with MR Enterography.»
Radiology, vol. 2, n° 1279, pp. 420–31, 2016 May.
219. **S. P. B. C. D. M. D. C. G. H. C. Amzallag–Bellenger E,**
«Prospective evaluation of magnetic resonance enterography for the detection of mesenteric small bowel tumours.»
European Radiology, vol. 23, p. 1901–1910, 2013.
220. **P. S. G. R. L. B. T. C. C. Y. J. F. L. B. M. Y. D. a. K. B. Compagnon**
«"Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy."»
Transplantation 86(8): pp. 1068–1076, vol. 86(8)
221. **T. G. S. & M. D. Conroy,**
«Traitement adjuvant du cancer du pancréas : CAP ou pas CAP ?»
Hépto–Gastro & Oncologie Digestive, vol. 24, pp. Hépto–Gastro & Oncologie Digestive, 24, 532–538., 2017.
222. **G. M. M. V. V. F. L. B. & D. J. R. Moutardier,**
«(2004). [How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies]. *Gastroenterol Clin Biol*»
223. **E. P. S. H. N. S. H. S. R. e. a. Swerdlow SH,**
«The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms»
Blood, vol. 127(20), pp. 2375–90, 2016 May 19.



أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي انْقَاضِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيعَةَ
لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.
وَأَن أَتَأَبَّرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.
وَأَن أُؤَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي
الْمِهْنَةِ الطَّبِيعَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.
وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،
نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

دليل تعليم الأورام الهضمية لطالب الطب

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/03/11

من طرف

السيدة جنان باري

ة في 20 أكتوبر 1995 بفاس

المزداد

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

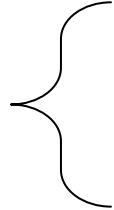
دليل علمي – علم الأورام الهضمي - الجراحة العامة - تطبيق هاتفي

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



ع. اللوزي

أستاذ في الجراحة العامة

خ. رباني

أستاذ في الجراحة العامة

م. والي إدريسي

أستاذة في العلاج بالأشعة

م. الخوشاني

أستاذة في العلاج بالأشعة

السيد

السيد

السيدة

السيدة